



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-8191-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 13 de Agosto de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000127-15-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000127-15-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO DOSA 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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 por el INAME, 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 correspondientes.

Que debido a que el Esoprostenol 0,5 mg y 1,5 mg están presentes en el mercado desde hace más de 10 años y que los beneficios superan a los riesgos este fármaco no requiere la realización de un Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

Que no obstante ello el LABORATORIO DOSA S.A. deberá realizar una farmacovigilancia estimulada orientada a la búsqueda de los eventos adversos del medicamento de referencia y que se conoce como Farmacovigilancia activa, lo cual deberá comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia en oportunidad de efectuar los informes periódicos de actualización de seguridad (IPAS).

Que la DIRECCIÓN GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO DOSA 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 EPOPROSTENOL DOSA y nombre/s genérico/s EPOPROSTENOL, 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 DOSA S.A.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION07.PDF / 0 - 24/05/2018 15:04:49, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION09.PDF / 0 - 24/05/2018 15:04:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION12.PDF / 0 - 24/05/2018 15:04:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION13.PDF / 0 - 24/05/2018 15:04:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 24/05/2018 15:04:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION10.PDF / 0 - 24/05/2018 15:04:49.

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 la obligatoriedad por parte de LABORATORIO DOSA S.A. de informar los efectos adversos de la especialidad medicinal que se aprueba por el artículo 1º, en oportunidad de efectuar los informes periódicos actualizados de seguridad (IPAS).

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de lo establecido en el artículo anterior, esta Administración podrá proceder a la suspensión de la comercialización de dicha especialidad medicinal cuando razones de salud pública así lo ameriten.

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

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000127-15-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.08.13 11:35:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE eSAR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.13 11:35:23 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

EPOPROSTENOL 0.5 DOSA
EPOPROSTENOL 0.50 mg (Como Epoprostenol Sódico)

EPOPROSTENOL 1.5 DOSA
EPOPROSTENOL 1.50 mg (Como Epoprostenol Sódico)

Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

Administración Endovenosa

Composición cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado para inyectable de Epoprostenol 0,5 DOSA contiene:

Epoprostenol (Como sal Sódica) 0,50 mg

Excipientes:

Glicina; Cloruro de Sodio; Manitol; Hidróxido de Sodio. c.s.p. pH

Cada frasco de Solvente de Dilución contiene:

Glicina 94mg; Cloruro de Sodio 73,3mg; Hidróxido de Sodio para ajustar pH y Agua para inyectables c.s.p. 50mL

Composición cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado para inyectable de Epoprostenol 1.5 DOSA contiene:

Epoprostenol (Como sal Sódica) 1,50 mg

Excipientes:

Glicina; Cloruro de Sodio; Manitol; Hidróxido de Sodio. c.s.p. pH

Cada frasco de Solvente de Dilución contiene:

Glicina 94mg; Cloruro de Sodio 73,3mg; Hidróxido de Sodio para ajustar pH y Agua para inyectables c.s.p. 50mL

ACCIÓN TERAPEUTICA

El Epoprostenol (PGI₂, PGX, prostaciclina), es un metabolito del ácido araquidónico, es una prostaglandina que se produce en forma natural y tiene una potente acción vasodilatadora e inhibidora de la agregación plaquetaria.

INDICACIONES Y USO

Hipertensión Arterial Pulmonar

EPOPROSTENOL DOSA está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (hipertensión arterial pulmonar idiopática o heredable e hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo) en pacientes con síntomas pertenecientes a las Clases funcionales III y IV según la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio.

Diálisis Renal

EPOPROSTENOL DOSA está indicado para el uso en hemodiálisis en situaciones de emergencia cuando la utilización de heparina conlleva un alto riesgo de causar o exacerbar la hemorragia o cuando la heparina está contraindicada.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades farmacodinámicas Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos; Inhibidores de la agregación plaquetaria excl. Heparina, código ATC: B01AC09.

Mecanismo de acción

Epoprostenol (Como sal sódica), es una prostaglandina natural producida por la capa íntima de los vasos sanguíneos. Epoprostenol es el inhibidor de la agregación plaquetaria más potente que se conoce. También es un potente vasodilatador. Muchas de las acciones de epoprostenol se ejercen por estimulación de la adenilato ciclasa, lo que conduce a un incremento de los niveles intracelulares de adenosin 3'5' monofosfato cíclico (AMPC). En las plaquetas humanas, se ha descrito una estimulación secuencial de la adenilato ciclasa, seguida de una activación de la fosfodiesterasa. Niveles elevados de AMPC regulan las concentraciones intracelulares de calcio por estimulación de su eliminación, inhibiéndose consecuentemente la agregación plaquetaria, por la reducción del calcio citoplásmico, de lo cual depende la variación de la forma de las plaquetas, el grado de agregación y la reacción de liberación.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que perfusiones de 4 nanogramos/kg/min durante 30 minutos carecen de efectos significativos sobre el ritmo cardiaco o la presión sanguínea, aunque puede aparecer rubor facial a estos niveles.

Hipertensión Arterial Pulmonar

Se ha visto que perfusiones intravenosas de epoprostenol de hasta 15 minutos producen incrementos relacionados con la dosis en el índice cardiaco (IC) y volumen sistólico (VS), así como disminuciones relacionadas con la dosis en la resistencia vascular pulmonar (RVP), resistencia pulmonar total (RPT) y presión arterial sistémica media (PASm). Los efectos de epoprostenol sobre la presión arterial pulmonar media (PAPm) en pacientes con HAP fueron variables y poco importantes. Las perfusiones continuas crónicas de epoprostenol en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática o heredable se estudiaron en 2 ensayos clínicos prospectivos, abiertos, aleatorizados de 8 y 12 semanas de duración (N=25 y N=81, respectivamente) en los que se comparaba epoprostenol más el tratamiento convencional frente al tratamiento convencional solo. El tratamiento convencional variaba entre los pacientes e incluía algunos o todos de los siguientes medicamentos: anticoagulantes en prácticamente la totalidad de los pacientes; vasodilatadores orales, diuréticos, y digoxina en la mitad o dos tercios de los pacientes; y oxígeno complementario en aproximadamente la mitad de los pacientes. Excepto 2 pacientes pertenecientes a la Clase funcional II según la New York Heart Association (NYHA), todos los pacientes pertenecían bien a la Clase funcional III o a la Clase funcional IV. Como los resultados publicados fueron similares en los 2 estudios, se describen los resultados agrupados. Los valores basales combinados de la mediana del test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) fueron 266 metros para el grupo de tratamiento convencional y 301 metros para el grupo de epoprostenol y tratamiento convencional.

Las mejoras respecto a los valores basales en el índice cardiaco (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), el volumen sistólico (6,01 vs. -1,32 mL/latido), la saturación arterial de oxígeno (1,62 vs. -0,85%), la presión arterial pulmonar media (-5,39 vs. 1,45 mmHg), la presión auricular derecha media (-2,26 vs. 0,59 mmHg), la resistencia pulmonar total (-4,52 vs. 1,41 Unidades Wood), la resistencia vascular pulmonar (-3,60 vs. 1,27 Unidades Wood), y la resistencia vascular sistémica (-4,31 vs. 0,18 Unidades Wood) fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes que recibieron epoprostenol de forma crónica y aquellos que no. La presión arterial sistémica media no fue significativamente diferente entre los dos grupos (-4,33 vs. -3,05 mmHg). En un estudio abierto, no aleatorizado, se ha visto que estas mejoras hemodinámicas persisten cuando se administra epoprostenol durante al menos 36 meses.

Se observó una mejora estadísticamente significativa en la capacidad del ejercicio ($p=0,001$), medido por el TM6M en pacientes que recibieron epoprostenol por vía intravenosa continua junto con el tratamiento convencional (N=52) durante 8 o 12 semanas en comparación con aquellos que recibieron el tratamiento convencional solo (N=54) (cambio combinado en la semana 8 y 12 respecto a basal de los valores – mediana: 49 vs. -4 metros; media: 55 vs. -4 metros). Las mejoras fueron evidentes ya en la primera semana de tratamiento. Al final del periodo de tratamiento en el estudio de 12 semanas, la supervivencia mejoró en los pacientes pertenecientes a las Clases funcionales III y IV según NYHA. Ocho de 40 pacientes (20%) que recibieron solo tratamiento convencional murieron, mientras que ninguno de los 41 pacientes que recibió epoprostenol murió ($p=0,003$).

Se estudiaron pacientes con HAP/Enfermedad de Espectro de la Esclerodermia que recibían perfusiones continuas de epoprostenol de forma crónica en un ensayo clínico prospectivo, abierto, aleatorizado de 12 semanas de duración que comparaba epoprostenol administrado junto con el tratamiento convencional (N= 56) frente al tratamiento convencional solo (N= 55). Excepto 5 pacientes pertenecientes a la Clase 26 funcional II según NYHA, todos los pacientes pertenecían bien a la Clase funcional III o a la Clase funcional IV. El tratamiento convencional variaba entre los pacientes e incluía algunos o todos de los siguientes medicamentos: anticoagulantes en prácticamente la totalidad de los pacientes; oxígeno complementario y diuréticos en dos tercios de los pacientes, vasodilatadores orales en el 40% de los pacientes, y digoxina en un tercio de los pacientes. La variable de eficacia primaria para el estudio fue la mejora en el TM6M. El valor basal de la mediana para el grupo que recibía el tratamiento convencional y para el grupo que recibió epoprostenol junto con el tratamiento convencional fue 240 metros y 270 metros, respectivamente. Se observó un aumento estadísticamente significativo en el IC y una disminución estadísticamente significativa en la PAPm, PADm, RVP, y PASm tras 12 semanas de tratamiento en los pacientes que recibieron epoprostenol de forma crónica en comparación con aquellos que no.

Al cabo de 12 semanas, se observó una diferencia estadística ($p<0,001$) en el cambio respecto a los valores basales del TM6M en el grupo que recibió epoprostenol y el tratamiento convencional en comparación con el grupo que recibió el tratamiento convencional solo (mediana; 63,5 vs. -36,0 metros; media: 42,9 vs. -40,7 metros). Las mejoras fueron evidentes en algunos pacientes al final de la primera semana de tratamiento. Aumentos en la capacidad del ejercicio fueron acompañados por mejoras estadísticamente significativas en la disnea, medido por el índice de Disnea Borg. En la semana 12, la clase funcional NYHA mejoró en 21 de los 51 (41%) pacientes tratados con epoprostenol en comparación con ninguno de los 48 pacientes tratados con el tratamiento convencional solo. Sin embargo, no mostraron cambios en la clase funcional más pacientes en ambos grupos de tratamiento (28/51 [55%] con epoprostenol y 35/48 [73%] con el tratamiento convencional solo), y empeoraron 2/51 (4%) con epoprostenol y 13/48 (27%) con el tratamiento convencional solo. No se observó diferencia estadística en la supervivencia al cabo de 12 semanas en los

pacientes con HAP/Enfermedad de Espectro de la Esclerodermia tratados con epoprostenol en comparación a los que recibieron el tratamiento convencional solo. Al final del periodo de tratamiento, murieron 4 de 56 (7%) pacientes que recibieron epoprostenol, mientras que en el grupo que recibió solo el tratamiento convencional murieron 5 de los 55 (9%) pacientes.

Diálisis Renal

Los efectos de epoprostenol sobre la agregación plaquetaria están relacionados con la dosis cuando se administran por vía intravenosa entre 2 y 16 nanogramos/kg/min, y se observa una inhibición significativa de la agregación inducida por la adenosin difosfato a dosis de 4 nanogramos/kg/min y superiores.

Se ha visto que los efectos sobre las plaquetas desaparecen a las 2 horas de la interrupción de la perfusión, volviendo los cambios hemodinámicos debidos a epoprostenol a los valores iniciales al cabo de 10 minutos de la finalización de perfusiones de 60 minutos entre 1 a 16 nanogramos/kg/min.

Dosis circulantes más elevadas de epoprostenol (20 nanogramos/kg/min) dispersan los agregados de plaquetas circulantes e incrementan hasta el doble el tiempo de hemorragia cutánea.

Epoprostenol potencia la actividad anticoagulante de heparina en aproximadamente el 50%, posiblemente reduciendo la liberación del factor neutralizante de heparina.

Seis estudios controlados con heparina y cinco estudios de emergencia exploraron el lugar de epoprostenol en el manejo general de la diálisis renal, utilizando distintas técnicas. Entre las medidas primarias de eficacia se incluían eliminación intradiálisis de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina, eliminación intradiálisis de fluido (ultrafiltración), y coagulación en el circuito extracorpóreo.

En los principales estudios controlados y en los estudios de emergencia se produjeron casos de coagulación importante (suspensión permanente de la diálisis, o que requirieron cambiar de riñón artificial) en aproximadamente 9% (N=56) de todas las diálisis con epoprostenol y en diálisis con heparina. La mayoría de las diálisis de epoprostenol (67%) que requirieron reemplazar el riñón artificial se completaron posteriormente sin coagulación con epoprostenol. Sin embargo, 9 de 27 diálisis con epoprostenol no tuvieron éxito después de varios intentos.

Independientemente de las dificultades técnicas, que se produjeron muy raramente con ambos tratamientos, no se produjeron coagulaciones importantes que limitaran la diálisis en el 93% de todas las diálisis con epoprostenol y en el 99% de todas las diálisis con heparina.

Se notificaron coagulaciones leves (suficientes como para requerir intervención, pero no suspensión permanente de la diálisis o cambio del riñón artificial) más frecuentemente durante la diálisis con epoprostenol que durante la diálisis con heparina. Ninguna de las diálisis que utilizaron heparina y 5% (N=32) de las diálisis que utilizaron epoprostenol tuvieron casos de coagulaciones leves. Se notificó coagulación notable (no fue necesario intervención) en otro 31% de las diálisis con epoprostenol y 5% de las diálisis con heparina.

Para establecer que los pacientes en diálisis renal con riesgo incrementado de sufrir hemorragias sangraban con menor frecuencia con el uso de epoprostenol que con el uso de heparina, se realizaron dos estudios principales controlados prospectivamente.

Cada paciente fue asignado aleatorizadamente a una secuencia de diálisis con heparina o epoprostenol y recibieron hasta 6 diálisis por entrada en un estudio y hasta 3 diálisis por entrada en otro estudio.

El riesgo de hemorragia se definió como:

- Riesgo muy alto – presencia de hemorragia activa en el momento del inicio de la diálisis
- Riesgo alto – si en los 3 días previos a la diálisis ha tenido una hemorragia activa que se detiene en la fase previa a la diálisis, o ha sufrido heridas quirúrgicas o traumáticas en los 3 días anteriores a la diálisis

En los principales estudios controlados doce pacientes con riesgo muy alto de hemorragia recibieron 35 diálisis con epoprostenol y 11 pacientes recibieron 28 diálisis con heparina. Dieciséis pacientes recibieron 24 diálisis con epoprostenol en estudios de emergencia.

En los principales estudios controlados, cuando todas las diálisis se combinan para cada tratamiento (heparina o epoprostenol), sangraron más pacientes con heparina durante el día antes de la diálisis (N=13/17 vs. 8/23), el día de la diálisis (N=25/28 vs. 16/35) y el día siguiente de la diálisis (N=16/24 vs. 5/24) que en los pacientes con epoprostenol durante los mismos periodos de tiempo.

Aquellos pacientes que continuaron sangrando fueron evaluados para determinar los cambios en la gravedad de la hemorragia. La gravedad de la hemorragia en estos pacientes mejoró más frecuentemente con epoprostenol el día antes de la diálisis y el mismo día de la diálisis (prediálisis: N=4/8; diálisis: N=6/16) que con heparina (prediálisis: N=4/13; diálisis: N=4/25). Sin embargo, se observó lo inverso en los días posteriores a la diálisis con epoprostenol (N=1/5) en comparación con heparina (N=8/16). La gravedad de la hemorragia empeoró únicamente durante 1 día de diálisis con epoprostenol (N=1/16) mientras que la gravedad empeoró durante 5 días de diálisis (N=5/25) y 2 días de prediálisis (N=2/13) con heparina.

Los pacientes que no tuvieron una evidencia clara de sangrado justo antes de su primer estudio de diálisis, pero que sangraron en los 3 días antes fueron clasificados de alto riesgo de hemorragia. En los principales estudios controlados, 19 pacientes recibieron 51 diálisis con heparina y 19 pacientes recibieron 44 diálisis con epoprostenol.

Cuando se combinan todas las diálisis, parece que ligeramente más pacientes con epoprostenol sangraban durante los días antes de la diálisis (N=12/25 vs. 8/32), el día de la diálisis (23/44 vs. 14/51) y los días 28 después de la diálisis (8/34 vs. 5/44) en comparación a los pacientes tratados con heparina durante el mismo periodo.

Propiedades farmacocinéticas

Debido a la inestabilidad química, la elevada potencia y la corta semivida de epoprostenol, no se ha considerado apropiado ningún análisis preciso y exacto para la cuantificación de epoprostenol en líquidos biológicos.

Epoprostenol administrado por vía intravenosa, se distribuye rápidamente desde la sangre a los tejidos.

A pH y temperatura fisiológicos normales, epoprostenol se descompone espontáneamente a 6-oxoprostaglandin F₁alfa, aunque existe cierta degradación enzimática a otros productos.

Tras la administración de epoprostenol radiomarcado a humanos, se encontraron al menos 16 metabolitos, 10 de los cuales fueron identificados estructuralmente. A

diferencia de muchas otras prostaglandinas, epoprostenol no se metaboliza durante su paso por la circulación pulmonar.

En el hombre, se espera que la semivida de la descomposición espontánea a 6-oxo-prostaglandin F1 alfa no supere los 6 minutos, pudiendo ser tan sólo de 2 a 3 minutos, tal y como se ha determinado a partir de velocidades de degradación in vitro de epoprostenol en sangre humana completa.

Tras la administración de epoprostenol radiomarcado a humanos, las recuperaciones de radiactividad en orina y heces fueron del 82% y del 4% respectivamente.

POSOLOGÍA

Hipertensión Arterial Pulmonar

Epoprostenol Dosa está indicado únicamente para perfusión continua por vía intravenosa.

El tratamiento sólo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Búsqueda de dosis de corta duración (aguda):

Este proceso debe realizarse en un hospital con un equipo de reanimación apropiado.

Para determinar la velocidad de perfusión de larga duración se requiere un proceso de búsqueda de dosis de corta duración administrado bien a través de una línea venosa central o periférica. La velocidad de perfusión se inicia a 2 nanogramos/kg/min y se aumenta con incrementos de 2 nanogramos/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se produzca el beneficio hemodinámico máximo o efectos farmacológicos limitantes de la dosis.

Si la velocidad de perfusión inicial de 2 nanogramos/kg/min no es tolerada, se debe identificar una dosis más baja que sea tolerada por el paciente.

Perfusión continua de larga duración:

La perfusión continua de larga duración de Epoprostenol Dosa se debe administrar a través de un catéter venoso central. Se pueden utilizar perfusiones intravenosas periféricas temporales hasta que se establezca el acceso central. Las perfusiones de larga duración deben iniciarse a 4 nanogramos/kg/min menos que la velocidad de perfusión máxima tolerada determinada durante la fase de búsqueda de dosis de corta duración. Si la velocidad de perfusión máxima tolerada es inferior a 5 nanogramos/kg/min, la perfusión de larga duración debe comenzar a la mitad de la velocidad de perfusión máxima tolerada.

Ajustes de dosis:

Los cambios en la velocidad de perfusión de larga duración se deben basar en la persistencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar en el paciente o en la aparición de reacciones adversas debidas a dosis excesivas de Epoprostenol Dosa.

En general, se debe esperar la necesidad de incrementos en la dosis con respecto a la dosis inicial de larga duración. Se debe considerar un incremento de dosis si los síntomas de hipertensión arterial pulmonar persisten o recurren después de una mejoría. La velocidad de perfusión se debe incrementar en 1 a 2 nanogramos/kg/min a intervalos suficientes para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser, de al menos, 15 minutos. Una vez establecida una nueva velocidad de perfusión, se debe observar al paciente, controlando la presión sanguínea en posición erecta y en posición supina así como el ritmo cardiaco durante varias horas para asegurar que la nueva dosis es tolerada.

Durante la perfusión de larga duración, la aparición de acontecimientos farmacológicos relacionados con las dosis, similares a los observados durante el periodo de búsqueda de dosis, puede hacer necesaria una disminución de la velocidad de perfusión, aunque las reacciones adversas a veces se pueden resolver sin ajuste de dosis. Las disminuciones de dosis se deben hacer gradualmente con disminuciones de 2 nanogramos/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis. Se deben evitar la retirada brusca de Epoprostenol Dosa o grandes reducciones repentinas en las velocidades de perfusión debido al riesgo de un posible efecto rebote fatal. Excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida (por ejemplo inconsciencia, colapso, etc.), las velocidades de perfusión de Epoprostenol Dosa se deben ajustar únicamente bajo indicación de un médico.

Diálisis Renal

Epoprostenol Dosa es adecuado sólo para perfusión continua, bien por vía intravasculosa o en la sangre que alimenta el dializador.

Se ha visto que el siguiente esquema de perfusión es eficaz en adultos:

- Antes de la diálisis: 4 nanogramos/kg/min por vía intravenosa durante 15 minutos.
- Durante la diálisis: 4 nanogramos/kg/min en la entrada arterial del dializador.

Se debe suspender la perfusión al final de la diálisis.

La dosis recomendada para diálisis renal sólo se debe sobrepassar con un adecuado control de la presión sanguínea del paciente.

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de información específica sobre el uso de Epoprostenol en pacientes mayores de 65 años para diálisis renal o hipertensión arterial pulmonar. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar cuidadosamente, reflejando la mayor frecuencia de disminución en las funciones hepática, renal (en el caso de hipertensión arterial pulmonar) o cardíaca y de enfermedad concomitante o de otro tratamiento con medicamentos.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Epoprostenol en niños menores de 18 años.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

EPOPROSTENOL DOSA se administra mediante una infusión intravenosa continua por un catéter venoso central que usa una bomba ambulatoria para infusiones. Durante el inicio del tratamiento, EPOPROSTENOL DOSA puede ser administrado periféricamente. La bomba de infusión ambulatoria usada para administrar EPOPROSTENOL DOSA (1) debe ser pequeña y liviana, (2) debe poder ajustar las velocidades de infusión en incrementos de 2 ng/kg/min, (3) debe tener alarmas que indiquen una oclusión, el final de la infusión, y que las baterías están descargadas, (4) deben tener una precisión de $\pm 6\%$ en la velocidad programada y (5) deben manejarse con presión positiva (continua o pulsada) con intervalos entre los pulsos que no excedan los 3 minutos a las velocidades de infusión usadas para administrar el EPOPROSTENOL. El reservorio debería ser de PVC, polipropileno o vidrio. La bomba de infusión usada actualmente es Cadd Legacy Plus modelo 6500 (Bomba de infusión ambulatoria) con extensión de microbore de 152cm, con bomba reservorio de 100mL y filtro en línea de 0,22 μ m.

Para evitar las interrupciones durante la administración del fármaco, el paciente debe tener acceso a una bomba para infusión y a equipos de infusión intravenosa de repuesto. Se debe considerar un catéter multilumen si se administran rutinariamente otros tratamientos intravenosos.

Reconstitución, dilución y cálculo de la velocidad de perfusión:

Las soluciones reconstituidas, preparadas en tiempo real, no se deben administrar más allá de las 12 horas cuando se utilizan a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C). Se deben conservar por debajo de 25°C y protegidas de la luz.

Es posible refrigerar las soluciones reconstituidas de Epoprostenol Dosa, antes de que se usen a temperatura ambiente, entre 2°C y 8°C y sin exceder un periodo de almacenamiento superior a 40 horas. En este caso, las soluciones no se deben utilizar más allá de las 8 horas cuando se administran a temperatura ambiente.

Se debe examinar la solución reconstituida antes de la administración.

Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración.

Epoprostenol no se debe administrar como inyección en bolo.

Se debe tener un cuidado especial en la preparación de la perfusión y en el cálculo de la velocidad de perfusión. Se debe seguir fielmente el procedimiento descrito a continuación. La reconstitución y dilución de Epoprostenol Dosa se deberá realizar en condiciones asépticas, inmediatamente antes de la utilización clínica.

Diálisis renal

El envase apropiado para el uso en diálisis renal contiene 0,5 mg de polvo liofilizado de Epoprostenol Dosa y 50 mL de disolvente.

Reconstitución:

1. Utilizar únicamente el disolvente suministrado para la reconstitución.
2. Retirar unos 10 mL aproximadamente del disolvente con una jeringa estéril, inyectarlos dentro del vial que contiene 0,5 mg de Epoprostenol Dosa en polvo liofilizado y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo.
3. Rellenar la jeringa con la solución resultante de Epoprostenol Dosa, volver a inyectarla con el volumen remanente del disolvente y mezclar hasta observar una solución de aspecto limpio.

A esta solución se le denomina ahora solución concentrada y contiene 10.000 nanogramos/mL de Epoprostenol Dosa. Sólo esta solución concentrada es adecuada para posterior dilución antes del uso.

Cuando 0,5 mg de Epoprostenol Dosa en polvo para perfusión intravenosa se reconstituyen con 50 mL del disolvente, la inyección final tendrá un pH aproximado de 10,5 y un contenido de ión sodio de unos 56 mg aproximadamente.

Dilución:

Normalmente, la solución concentrada, se diluye más antes de usar. Se puede diluir con una solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v, siempre que no se sobrepase la proporción de 6 volúmenes de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v a 1 volumen de solución concentrada, es decir, 50 mL de solución concentrada posteriormente diluida con un máximo de 300 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v.

Otros fluidos intravenosos comunes no son adecuados para la dilución de la solución concentrada ya que no se alcanza el pH requerido. Las soluciones de Epoprostenol Dosa son menos estables a pH bajo.

Para diluir la solución concentrada, introducirla en una jeringa más grande y luego acoplar la jeringa al filtro estéril proporcionado.

Administrar la solución concentrada directamente en la solución de perfusión elegida a una presión suficiente pero no excesiva; el tiempo habitual que lleva la filtración de

50 mL de solución concentrada es de 70 segundos. Mezclar bien. El filtro se debe usar solamente una vez y luego será desechado.

Si se reconstituye y se diluye como se ha descrito anteriormente, las soluciones de perfusión de Epoprostenol Dosa tendrán un pH aproximado de 10 y mantendrán un 90% de su potencia inicial durante unas 12 horas a 25°C.

Cálculo de la velocidad de perfusión:

La velocidad de perfusión se puede calcular a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de perfusión (mL/min)} = \frac{\text{dosis (nanogramos/kg/min)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{Concentración de la solución (nanogramos/mL)}}$$

$$\text{Velocidad de perfusión (mL/h)} = \text{velocidad de perfusión (mL/min)} \times 60$$

Fórmulas de velocidad de perfusión - ejemplos

Cuando se utiliza Epoprostenol Dosa en diálisis renal, éste se puede administrar como solución concentrada (a) o en la forma diluida (b)

a) Con la solución concentrada, es decir, 10.000 nanogramos/mL de Epoprostenol Dosa:

Dosis (nanogramos/kg/ min)	Peso Corporal (Kilogramos)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,18	0,24	0,30	0,36	0,42	0,48	0,54	0,60
2	0,36	0,48	0,60	0,72	0,84	0,96	1,08	1,20
3	0,54	0,72	0,90	1,08	1,26	1,44	1,62	1,80
4	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
5	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
	Velocidades de flujo en mL/hora							

b) Diluido: una dilución utilizada habitualmente es:

10 mL de solución concentrada + 40 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v.

Concentración resultante = 2.000 nanogramos/mL de Epoprostenol Dosa:

Dosis (nanogramos/kg/ min)	Peso Corporal (Kilogramos)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
2	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
3	2,70	3,60	4,50	5,40	6,30	7,20	8,10	9,00
4	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
5	4,50	6,00	7,50	9,00	10,50	12,00	13,50	15,00
Velocidades de flujo en mL/hora								

Para la administración mediante una bomba capaz de suministrar perfusiones constantes de pequeño volumen, se pueden diluir alícuotas adecuadas de la solución concentrada con una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% p/v.

Hipertensión Arterial Pulmonar

Hay dos envases disponibles para el uso en hipertensión arterial pulmonar:

- Un vial conteniendo polvo liofilizado estéril de Epoprostenol Dosa equivalente a 0,5 mg de Epoprostenol Dosa, acompañado de uno o dos viales de 50 mL de disolvente y un filtro.
- Un vial conteniendo polvo liofilizado estéril de Epoprostenol Dosa equivalente a 1,5 mg de Epoprostenol Dosa, acompañado de uno o dos viales de 50 mL de disolvente y un filtro.

Inicialmente se debe utilizar un envase que contenga disolvente para uso parenteral. Durante el tratamiento crónico de Epoprostenol Dosa la solución concentrada final se puede aumentar mediante la adición de otro vial de polvo liofilizado de 0,5 mg o 1,5 mg de Epoprostenol Dosa.

Para aumentar la concentración final de la solución sólo se deben utilizar viales de la misma cantidad que los incluidos en el envase inicial.

Reconstitución:

Se debe llevar a cabo de acuerdo a las instrucciones descritas para diálisis renal. Cuando un envase que contiene 1,5 mg de Epoprostenol Dosa se reconstituya con 50 mL de disolvente, la concentración resultante es 30.000 nanogramos/mL.

Dilución:

Se puede utilizar Epoprostenol Dosa en solución concentrada o en forma diluida en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Sólo el disolvente suministrado se puede ser utilizar en la dilución posterior de Epoprostenol Dosa reconstituido. **La solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v no se debe utilizar si se va a administrar Epoprostenol Dosa en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.** Epoprostenol Dosa no se debe administrar con otras soluciones o medicaciones parenterales cuando se administre en la hipertensión arterial pulmonar.

Para diluir la solución concentrada, introducirla en una jeringa más grande y luego acoplar la jeringa al filtro estéril proporcionado.

Administrar la solución concentrada directamente al disolvente utilizando una presión suficiente pero no excesiva. Normalmente se tardan unos 70 segundos para la filtración de 50 mL de solución concentrada. Mezclar bien.

El filtro se debe utilizar una sola vez y luego será desechado.

Las concentraciones habitualmente utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar son las siguientes:

- 5.000 nanogramos/mL - un vial que contiene 0,5 mg de Epoprostenol Dosa reconstituido y diluido a un volumen total de 100 mL en el disolvente.
- 10.000 nanogramos/mL - dos viales que contienen 0,5 mg de Epoprostenol Dosa reconstituido y diluido a un volumen total de 100 mL en el disolvente.
- 15.000 nanogramos/mL - 1,5 mg de Epoprostenol Dosa reconstituido y diluido a un volumen total de 100 mL en el disolvente.

Cálculo de la velocidad de perfusión:

La velocidad de perfusión se puede calcular a partir de la fórmula descrita anteriormente para la diálisis renal. A continuación se citan ejemplos para algunas concentraciones habitualmente utilizadas en la hipertensión arterial pulmonar.

Velocidades de perfusión para una concentración de 5.000 nanogramos/mL:

Ejemplo de dosificación utilizando una concentración de 5.000 nanogramos/mL

Dosis (nanogramos /kg/min)	Peso Corporal (Kilogramos)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
2				1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
4		1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
6		1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2
8	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
10	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
12	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13,0	14,4
14	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
Velocidades de flujo en mL/hora										

Velocidades de perfusión para una concentración de 15.000 nanogramos/mL:

Ejemplo de dosificación utilizando una concentración de 15.000 nanogramos/mL

Dosis (nanogramos/kg/ min)	Peso Corporal (Kilogramos)							
	30	40	50	60	70	80	90	100

4				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
6		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
8	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
10	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
12	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
14	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5,0	5,6
16	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4
Velocidades de flujo en ml/hora								

En la administración de Epoprostenol Dosa a largo plazo pueden ser necesarias velocidades de perfusión mayores, y por tanto, soluciones más concentradas

Almacenamiento y estabilidad

Los viales EPOPROSTENOL DOSA sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase si se almacenan a una temperatura de 15 a 25 °C y protegidos de la luz en su estuche original. Los viales de DILUYENTE ESTÉRIL para EPOPROSTENOL DOSA sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase si se almacenan a una temperatura de 15 a 25 °C.

Antes de usarse, las soluciones reconstituidas de Epoprostenol Dosa deben protegerse de la luz y deben estar refrigeradas a una temperatura de 2-8°C, si no se usan inmediatamente. Las soluciones reconstituidas de Epoprostenol Dosa no deben ser congeladas. Se deben descartar cualquier solución reconstituida que haya sido congelada. Se debe descartar cualquier solución reconstituida si ha sido refrigerada durante más de 24 horas.

Cuando se almacene o se use Epoprostenol Dosa reconstituido no debe exponerse a una temperatura mayor a 25°C, ni menor a 0°C, tampoco debe exponerse a la luz natural directa.

Uso a temperatura ambiente

Las soluciones reconstituidas cuando se usen a temperatura ambiente (Entre 15 – 25°C) son estables durante 8 horas después de reconstituidas o cuando fue retirada de la heladera.

Uso con sobre refrigerante

Cuando se empleé un sobre refrigerante durante la infusión, las soluciones reconstituidas de Epoprostenol Dosa pueden usarse durante 24 horas como máximo. Se debe cambiar el sobre con gel cada 12 horas.

Se debe revisar los productos farmacéuticos parenterales por material en partículas y decoloración antes de la administración siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se detecta material en partículas o decoloración, el producto no debe administrarse.

CONTRAINDICACIONES

Epoprostenol Dosa está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes mencionados en el ítem composición cualicuantitativa.

- Con insuficiencia cardiaca congestiva derivada de una disfunción grave del ventrículo izquierdo.
- Epoprostenol Dosa no se debe utilizar de forma crónica en aquellos pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES EN EL USO

EPOPROSTENOL DOSA debe ser reconstituido solamente según se indica en Reconstitución, dilución y cálculo de la velocidad de perfusión

Interrupción abrupta

La interrupción abrupta (incluso las interrupciones en la administración del fármaco) o las reducciones considerables repentinas de la dosis de EPOPROSTENOL DOSA pueden causar síntomas asociados con un rebote de la hipertensión pulmonar, esto incluye disnea, mareos y astenia. En los estudios clínicos, la muerte de un paciente de la Clase III fue atribuida a la interrupción de Epoprostenol. La interrupción abrupta debe ser evitada.

Sepsia

Ver "REACCIONES ADVERSAS: eventos adversos atribuibles al sistema de administración del fármaco".

Debido al pH elevado de las soluciones finales para perfusión, se debe tener precaución para evitar la extravasación durante su administración y el riesgo consecuente de daño tisular.

Epoprostenol es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. Los efectos cardiovasculares durante la perfusión desaparecen en 30 minutos después de finalizar la administración.

Epoprostenol es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, por lo tanto, se debe considerar un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo de sangrado.

Si apareciera una hipotensión excesiva durante la administración de Epoprostenol Dosa, se debe reducir la dosis o interrumpir la perfusión. En caso de sobredosis la hipotensión puede ser profunda y puede ocasionar una pérdida de conciencia.

Se deben controlar durante la administración de Epoprostenol Dosa la presión sanguínea y el ritmo cardiaco.

Epoprostenol puede disminuir o aumentar el ritmo cardiaco. Se piensa que el cambio depende tanto del ritmo cardiaco basal como de la concentración de Epoprostenol administrada.

Los efectos de Epoprostenol sobre el ritmo cardiaco pueden estar enmascarados por el uso conjunto de otros medicamentos que afecten a los reflejos cardiovasculares. Se aconseja extremar la precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Se han notificado casos de niveles de glucosa en suero elevados.

Hipertensión Arterial Pulmonar

Algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar han desarrollado edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis, que puede estar relacionado con enfermedad pulmonar veno-oclusiva.

Epoprostenol no se debe utilizar de forma crónica en pacientes que desarrollan edema pulmonar durante el inicio de la dosis.

Se deben evitar una retirada o una interrupción de la perfusión brusca, excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida. Una interrupción brusca del

tratamiento puede provocar un rebote de la hipertensión arterial pulmonar dando lugar a mareo, astenia, aumento de disnea, y puede conducir a la muerte.

Epoprostenol se administra en perfusión continua a través de un catéter venoso central permanente mediante una pequeña bomba de perfusión portátil. En consecuencia, el tratamiento con Epoprostenol requiere el compromiso por parte del paciente de una reconstitución estéril del fármaco, la administración del fármaco, el cuidado del catéter venoso central permanente y el acceso a una educación intensa y continua del paciente.

Se debe adoptar una técnica estéril para preparar el fármaco y para el cuidado del catéter. Incluso breves interrupciones en la administración de Epoprostenol pueden conducir a un rápido deterioro sintomático. La decisión de administrar Epoprostenol en hipertensión arterial pulmonar debe basarse en la comprensión, por parte del paciente, de que existe una alta probabilidad de que el tratamiento con Epoprostenol se necesite durante periodos prolongados, posiblemente años, y se debe considerar cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar y cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba de perfusión.

Diálisis Renal

El efecto hipotensor de Epoprostenol se puede ver incrementado por el uso de tampón acetato en el baño de diálisis durante la diálisis renal.

Durante la diálisis renal con Epoprostenol se debe asegurar que el gasto cardiaco se incrementa al menos de forma que no disminuya la liberación de oxígeno al tejido periférico.

Epoprostenol no es un anticoagulante convencional. Epoprostenol ha sido utilizado con éxito en lugar de heparina en diálisis renal, pero en una pequeña proporción de las diálisis, ha tenido lugar coagulación en el circuito de ésta, precisándose la interrupción de la misma.

Cuando Epoprostenol se utiliza solo, pueden no ser fiables determinaciones tales como el tiempo de coagulación activado en sangre total. El disolvente no contiene conservantes; por lo tanto, cada vial debe utilizarse sólo una vez y desecharse posteriormente.

Este medicamento contiene sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

PRECAUCIONES

General

EPOPROSTENOL DOSA debe ser usado solamente por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar. El diagnóstico de HAP idiopática o hereditaria o de HAP/TTC debe establecerse con sumo cuidado.

Epoprostenol es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. EPOPROSTENOL DOSA debe comenzar a administrarse en un lugar con personal y equipos adecuados para monitoreo fisiológico y cuidados de emergencia. El inicio de la dosis se ha realizado durante el cateterismo cardíaco derecho y sin cateterismo. Durante el inicio de la dosis, raramente ocurrieron incrementos asintomáticos de la presión arterial pulmonar coincidente con incrementos en el gasto cardíaco. En esos casos, se debe considerar reducir la dosis, pero dicho incremento no implica que el tratamiento crónico esté contraindicado.

Epoprostenol es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria; por lo tanto, se debe esperar un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, particularmente en pacientes con otros factores de riesgo de sangrado (ver "PRECAUCIONES: Interacciones del fármaco").

Durante el uso crónico, EPOPROSTENOL DOSA debe administrarse continuamente de modo ambulatorio a través de un catéter venoso central permanente. A menos que esté contraindicado, se debe administrar tratamiento anticoagulante a los pacientes

que reciben EPOPROSTENOL DOSA a los efectos de reducir el riesgo de tromboembolismo pulmonar o embolismo sistémico por un foramen oval permeable. Para reducir el riesgo de infecciones, se debe usar una técnica aséptica para la reconstitución y la administración de EPOPROSTENOL DOSA y en los cuidados rutinarios del catéter. Debido a que Epoprostenol se metaboliza rápidamente, incluso las interrupciones cortas en la administración de EPOPROSTENOL DOSA pueden causar síntomas asociados con un efecto rebote de la hipertensión arterial que incluye disnea, mareos y astenia. El tratamiento intravenoso con EPOPROSTENOL DOSA posiblemente sea necesario durante períodos prolongados de tiempo, incluso años, por lo tanto se debe considerar la capacidad del paciente para aceptar y para cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba de infusión.

En base a los estudios clínicos, la respuesta hemodinámica mínima a Epoprostenol no tuvo un buen correlato con el mejoramiento de la tolerancia al ejercicio o la sobrevida durante el uso crónico de Epoprostenol. Se debe ajustar la dosis de EPOPROSTENOL DOSA durante el uso crónico ante el primer signo de recurrencia o empeoramiento de los síntomas atribuibles a la hipertensión arterial o ante efectos adversos asociados con Epoprostenol (ver "DOSIS Y ADMINISTRACIÓN"). Luego de los ajustes de dosis, se debe monitorear intensivamente la presión sanguínea tanto de pie como en posición supina y el ritmo cardíaco durante varias horas.

Los pacientes que reciben EPOPROSTENOL DOSA deben recibir la siguiente información. **EPOPROSTENOL DOSA debe ser reconstituido solamente con el DILUYENTE ESTÉRIL para EPOPROSTENOL DOSA.** Se administra en infusión continua a través de un catéter venoso central permanente por una pequeña bomba portátil para infusión. De este modo, el tratamiento con EPOPROSTENOL DOSA requiere el compromiso del paciente para la reconstitución del fármaco, la administración del fármaco y el cuidado del catéter venoso central permanente. Los pacientes deben adherir a la técnica estéril para preparar el fármaco y para cuidar del catéter, y hasta las interrupciones breves de la administración de EPOPROSTENOL DOSA pueden causar deterioro asintomático inmediato. La decisión del paciente para recibir EPOPROSTENOL DOSA debería estar basada en el entendimiento de que existe una elevada probabilidad de que el tratamiento con EPOPROSTENOL DOSA sea necesario por períodos de tiempo prolongado, posiblemente años. La capacidad del paciente para aceptar y cuidar del catéter intravenoso permanente y de la bomba para infusión también debe considerarse cuidadosamente.

Interacciones del fármaco

Cuando Epoprostenol Dosa se administra a pacientes que reciben anticoagulantes de forma concomitante, se aconseja una monitorización estándar de los anticoagulantes. Los efectos vasodilatadores de Epoprostenol Dosa pueden aumentar o ser aumentados por el uso concomitante de otros vasodilatadores.

Como se ha informado con otros análogos de prostaglandinas, Epoprostenol Dosa puede reducir la eficacia trombolítica del activador del plasminógeno tisular (t-PA) por incremento del aclaramiento hepático del tPA.

Cuando se utilizan de forma concomitante AINEs u otros fármacos que afectan la agregación plaquetaria, puede aumentar el riesgo de hemorragia con Epoprostenol Dosa.

Los pacientes tratados con digoxina pueden mostrar elevaciones de las concentraciones de digoxina tras iniciar el tratamiento con Epoprostenol Dosa, lo que, aunque transitorio, puede ser clínicamente significativo en pacientes propensos a toxicidad con digoxina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se ha realizado ningún estudio a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. Una prueba de micronúcleo en ratas no reveló ninguna evidencia de

mutagenicidad. El test de Ames y los ensayos de elución de ADN también dieron negativo, a pesar de que la inestabilidad del Epoprostenol hace incierta la significancia de estos ensayos. La fertilidad no se vio afectada en las ratas a las que se les administró EPOPROSTENOL en inyección subcutánea en dosis de 100 µg/kg/día como máximo (600 µg/m²/día, 2,5 veces la dosis recomendada para humanos [4,6 ng/kg/min o 245,1 µg/m²/día, i.v.] en base a la superficie de área corporal).

Embarazo

No hay ningún estudio adecuado ni bien controlado en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este fármaco debe usarse durante el embarazo solamente si fuera claramente necesario.

Madres que amamantan

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana. No se debe administrar EPOPROSTENOL DOSA a una madre que amamanta.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

Los estudios clínicos de Epoprostenol en la hipertensión pulmonar no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años o más como para determinar si responden de un modo diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó ninguna diferencia en las respuestas entre los pacientes mayores y los más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debería hacerse con cuidado, usualmente se debería comenzar con el extremo más bajo del intervalo de dosis, para reflejar la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, clasificadas por sistemas, órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); poco frecuentes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$); raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$); muy raras $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Sepsis, septicemia (generalmente relacionada con el sistema de administración de Epoprostenol) ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas, sangrado en diversas localizaciones (por ejemplo pulmonar, gastrointestinal, epistaxis, intracraneal, postprocedimiento, retroperitoneal)
Trastornos endocrinos	
Muy raras	Hipertiroidismo
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, nerviosismo
Muy raras	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	

Frecuentes	Taquicardia ² , bradicardia ³
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Rubor facial (observado incluso en pacientes anestesiados)
Frecuentes	Hipotensión
Muy raras	Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuencia no conocida	Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Nauseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Cólico abdominal, a veces descrito como malestar
Poco frecuentes	Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción
Poco frecuentes	Sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor de mandíbula
Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Dolor (inespecífico)
Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección*, dolor torácico
Raras	Infección local*
Muy raras	Enrojecimiento sobre el lugar de perfusión *, oclusión del catéter intravenoso largo *, desfallecimiento, opresión en el pecho

Investigaciones	
Frecuencia no conocida	Aumento de la glucosa en sangre
* Asociado con el sistema de administración de Epoprostenol.	
¹ Se han notificado infecciones relacionadas con el catéter causadas por organismos que no siempre se consideran patógenos (incluidos <i>micrococcus</i>).	
² Se ha descrito taquicardia como respuesta a dosis de Epoprostenol de 5 nanogramos/kg/min e inferiores.	
³ En estudios publicados se describe que han aparecido bradicardia, a veces acompañada de hipotensión ortostática, en voluntarios sanos, a dosis de Epoprostenol superiores a 5 nanogramos/kg/min. Tras la administración por vía intravenosa de una dosis de Epoprostenol equivalente a 30 nanogramos/kg/min en voluntarios sanos conscientes, ha aparecido bradicardia asociada a un descenso considerable en la presión sistólica y diastólica.	

Eventos adversos atribuibles al sistema de administración del fármaco

Las infusiones crónicas de EPOPROSTENOL se administran con una pequeña bomba portátil para infusiones a través de un catéter venoso central permanente. Durante los estudios controlados de HAP con una duración máxima de 12 semanas, la tasa de infección local fue de aproximadamente 18% y la tasa de dolor fue de aproximadamente 11%. Durante el seguimiento a largo plazo, se informó sepsis en una tasa de 0,3 infecciones/paciente por año en los pacientes tratados con EPOPROSTENOL. Esta tasa fue más elevada que la informada en los pacientes que usaban catéteres crónicos venosos centrales permanentes para administrar la nutrición parenteral, pero fue más bajo que la informada en los pacientes oncológicos que usaban esos catéteres. El funcionamiento deficiente del sistema de administración que causó un bolo accidental o una reducción de EPOPROSTENOL fue asociado con síntomas relacionados a EPOPROSTENOL en exceso o insuficiente, respectivamente.

Observaciones durante la práctica clínica

Además de las reacciones adversas informadas de los estudios clínicos, se identificaron los siguientes eventos durante el uso de EPOPROSTENOL posterior a la aprobación. Debido a que son informados voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no se puede hacer una estimación de la frecuencia. Se eligió incluir esos eventos por una combinación de gravedad, frecuencia de informe o relación potencial causal con EPOPROSTENOL.

Sangre y sistema linfático

Anemia, hiperesplenismo, pancitopenia, esplenomegalia.

Endocrinos y metabólicos

Hipertiroidismo.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se han realizado estudios de larga duración en animales para determinar el potencial carcinogénico de epoprostenol.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La hipertensión arterial pulmonar y el manejo de su tratamiento pueden afectar la capacidad para conducir y manejar máquinas. No existen datos relativos al efecto de Epoprostenol Dosa utilizado en diálisis renal sobre la capacidad de conducir o manejar máquinas.

SOBREDOSIS

Los signos y los síntomas de las dosis excesivas de EPOPROSTENOL durante los estudios clínicos son los efectos farmacológicos limitantes de la dosis esperada para EPOPROSTENOL, que incluyen eritema, cefalea, hipotensión, taquicardia, náuseas, vómitos y diarrea. El tratamiento comúnmente requerirá la reducción de la dosis de EPOPROSTENOL.

Un paciente con HAP/TTC recibió accidentalmente 50 mL de una concentración de EPOPROSTENOL no especificada. El paciente vomitó y perdió el conocimiento con una presión sanguínea que inicialmente no se pudo registrar. EPOPROSTENOL fue discontinuado y el paciente recuperó el conocimiento en segundos. En la práctica clínica, los casos fatales de hipoxemia, hipotensión y paro respiratorio fueron informados luego de la sobredosis de EPOPROSTENOL.

Las dosis intravenosas únicas de EPOPROSTENOL de 10 mg y 50 mg/kg (2703 y 27027 veces la dosis humana recomendada en la fase aguda basada en el área de superficie corporal) causaron la muerte en ratones y ratas, respectivamente. Los síntomas de toxicidad aguda fueron hipo actividad, ataxia, pérdida del reflejo para incorporar la cabeza, respiración lenta profunda e hipotermia.

PRESENTACIÓN

Ambas presentaciones de EPOPROSTENOL DOSA para inyección endovenosa se presenta como un polvo liofilizado estéril envasado en viales de vidrio de 14 mL, con tapón gris de goma butílica, con un frasco ampolla de 50mL conteniendo Diluyente Estéril, acondicionados individualmente en estuches de cartón.

Epoprostenol 0.5 Dosa:

Estuche conteniendo 1 frasco ampolla con polvo liofilizado y 1 frasco ampolla con solvente de dilución.

Epoprostenol 1.5 Dosa:

Estuche conteniendo 1 frasco ampolla con polvo liofilizado y 1 frasco ampolla con solvente de dilución.

Los viales de EPOPROSTENOL DOSA se deben almacenar a una temperatura de 15 a 25 °C, protegidos de la luz.

El DILUYENTE ESTÉRIL para EPOPROSTENOL DOSA se presenta en viales de vidrio que contienen 50 mL de diluyente con tapones de goma.

Los viales de DILUYENTE ESTÉRIL para EPOPROSTENOL DOSA se deben almacenar a una temperatura de 15 a 25 °C. NO DEBEN CONGELARSE LA FORMA RECONSTITUÍDA.

"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"

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

Elaborado en: Bogotá 3921/25 (C1407AEF) Buenos Aires
Acondicionado en: Girardot 1367/69/73. (C1427AKC) Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.


anmat
VAZQUEZ Eduardo Omar
CUIL 20240259207


anmat
LABORATORIO DOSA S.A.
CUIT 33580025779
Presidencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

EPOPROSTENOL 0.5 DOSA

EPOPROSTENOL 0.50 mg (Como Epoprostenol Sódico)

Polvo liofilizado para inyectable

Administración Endovenosa

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio Dosa S.A.



anmat

LABORATORIO DOSA S.A.

CUIT 33580025779

Presidencia



anmat

VAZQUEZ Eduardo Omar

CUIL 20240259207



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

EPOPROSTENOL 1.5 DOSA

EPOPROSTENOL 1.5 mg (Como Epoprostenol Sódico)

Polvo liofilizado para inyectable

Administración Endovenosa

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio Dosa S.A.



LABORATORIO DOSA S.A.
CUIT 33580025779
Presidencia



VAZQUEZ Eduardo Omar
CUIL 20240259207



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO**EPOPROSTENOL 0.5 DOSA
EPOPROSTENOL 0.50 mg (Como Epoprostenol Sódico)****Polvo liofilizado para inyectable****Administración endovenosa**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada frasco ampolla de Epoprostenol 0,5 DOSA contiene:

Epoprostenol (Como sal Sódica) 0,50 mg

Excipientes:

Glicina; Cloruro de Sodio; Manitol; Hidróxido de Sodio. c.s.p. pH

Cada frasco de Solvente de Dilución contiene:

Glicina; Cloruro de Sodio; Hidróxido de Sodio para ajustar pH y Agua para inyectables c.s.p. 50mL

Conservación: Mantener a temperatura ambiente entre 15 - 25°C. En su envase original y protegido de la luz.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

"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> ó llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"

Contenido: Caja conteniendo 1 frasco ampolla con polvo liofilizado y 1 frasco ampolla con solvente de dilución.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

Elaborado en: Bogotá 3921/25 (C1407AEF) Buenos Aires

Acondicionado en: Girardot 1367/69/73. (C1427AKC) Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica



Laboratorio DOSA S.A.



LABORATORIO DOSA S.A.
CUIT 33580025779
Presidencia



VAZQUEZ Eduardo Omar
CUIL 20240259207



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



**PROYECTO DE ROTULO
EPOPROSTENOL 1.5 DOSA
EPOPROSTENOL 1.50 mg (Como Epoprostenol Sódico)
Polvo liofilizado para inyectable
Administración Endovenosa**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada frasco ampolla de Epoprostenol 1,5 DOSA contiene:

Epoprostenol (Como sal Sódica) 1,50 mg

Excipientes:

Glicina; Cloruro de Sodio; Manitol; Hidróxido de Sodio. c.s.p. pH

Cada frasco de Solvente de Dilución contiene:

Glicina; Cloruro de Sodio; Hidróxido de Sodio para ajustar pH y Agua para inyectables c.s.p. 50mL

Conservación: Mantener a temperatura ambiente entre 15 - 25°C C. En su envase original y protegido de la luz.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

"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> ó llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"

Contenido: Caja conteniendo 1 frasco ampolla con polvo liofilizado y 1 frasco ampolla con solvente de dilución.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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



anmat
VAZQUEZ Eduardo Omar
CUIL 20240259207

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

Elaborado en: Bogotá 3921/25 (C1407AEF) Buenos Aires

Acondicionado en: Girardot 1367/69/73. (C1427AKC) Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de S-

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Certificado N° En trámite

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

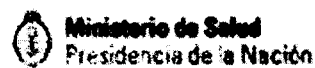


anmat
CUIL 20240259207
LABORATORIO DOSA S.A.
CUIT 33580025779
Presidencia



DOSA

1/1



14 de agosto de 2018

DISPOSICIÓN N° 8191**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 58763****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000127-15-4**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
EPOPROSTENOL 0,5 mg COMO EPOPROSTENOL SODICO 0,5327 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	653000
EPOPROSTENOL 1,5 mg COMO EPOPROSTENOL SODICO 1,5981 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	653013

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1430
(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

Página 1 de 2



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 13 DE AGOSTO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 8191

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58763

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 DOSA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6954

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EPOPROSTENOL DOSA

Nombre Genérico (IFA/s): EPOPROSTENOL

Concentración: 0,5 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA 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), CAHA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CAHA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
EPOPROSTENOL 0,5 mg COMO EPOPROSTENOL SODICO 0,5327 mg

Excipiente (s)
GLICINA 3,76 mg
MANITOL 50 mg
CLORURO DE SODIO 2,93 mg

Solventes: GLICINA 94 mg, CLORURO DE SODIO 73 mg, HIDROXIDO DE SODIO (SOLUCION 1N) 40 g/l, AGUA PARA INYECTABLE 50 ml / FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Contenido por envase primario: EPOPROSTENOL 0.5MG (COMO EPOPROSTENOL SODICO)

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CONTENIDO:

CAJA CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO Y 1 FRASCO AMPOLLA CON SOLVENTE DE DILUCIÓN.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y NO CONGELAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8HS

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CAHA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CAHA

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

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 8 HS

Otras condiciones de conservación: 1) LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA ES ESTABLE POR 8 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE DESPUÉS DE SU RECONSTITUCIÓN Ó CUANDO FUE RETIRADA DE LA HELADERA. 2) PUEDE ALMACENARSE HASTA 24 HORAS EN HELADERA (2-8°C). 3) CUANDO LAS SOLUCIONES RECONSTITUIDAS SE UTILICEN CON GEL REFRIGERANTE SON ESTABLES 24 HORAS. LOS GELES REFRIGERANTES DE 170 GR DEBEN SER REEMPLAZADOS CADA 12 HORAS. LAS SOLUCIONES RECONSTITUIDAS NO DEBEN CONGELARSE.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: B01AC09

Acción terapéutica: AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Hipertensión Arterial Pulmonar EPOPROSTENOL DOSA está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (hipertensión arterial pulmonar idiopática o heredable e hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo) en pacientes con síntomas pertenecientes a las Clases funcionales III y IV según la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio. Diálisis Renal EPOPROSTENOL DOSA está indicado para el uso en hemodiálisis en situaciones de emergencia cuando la utilización de heparina conlleva un alto riesgo de causar o exacerbar la hemorragia o cuando la heparina está contraindicada.

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.	1045/12	BOGOTA 3921/25	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	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.	1045/12	BOGOTA 3921/25	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO DOSA S.A.	0991/15	GIRARDOT 1367/69/73	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: EPOPROSTENOL DOSA

Nombre Genérico (IFA/s): EPOPROSTENOL

Concentración: 1,5 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
EPOPROSTENOL 1,5 mg COMO EPOPROSTENOL SODICO 1,5981 mg

Excipiente (s)
GLICINA 3,76 mg MANITOL 50 mg CLORURO DE SODIO 2,93 mg

Solventes: , GLICINA 94 mg, CLORURO DE SODIO 73 mg, HIDROXIDO DE SODIO (SOLUCION 1N) 40 g/l, AGUA PARA INYECTABLE 50 ml / FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

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

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

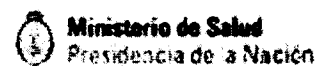
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAJ), CABA

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



SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Contenido por envase primario: EL ESTUCHE DE EPOPROSTENOL 1.5 DOSA TIENE UN VIAL QUE CONTIENE UNA CANTIDAD DE EPOPROSTENOL SODIO EQUIVALENTE A 1,5 MG DE EPOPROSTENOL. + 1 VIAL CON SOLVENTE DE DILUCION

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y NO CONGELAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HS

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 8 HS

Otras condiciones de conservación: 1) LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA ES ESTABLE POR 8 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE DESPUÉS DE SU RECONSTITUCIÓN Ó CUANDO FUE RETIRADA DE LA HELADERA. 2) PUEDE ALMACENARSE HASTA 24 HORAS EN HELADERA (2-8°C). 3) CUANDO LAS SOLUCIONES RECONSTITUIDAS SE UTILICEN CON GEL REFRIGERANTE SON ESTABLES 24 HORAS. LOS GELES REFRIGERANTES DE 170 GR DEBEN SER REEMPLAZADOS CADA 12 HORAS. LAS SOLUCIONES RECONSTITUIDAS NO DEBEN CONGELARSE.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: B01AC09

Acción terapéutica: AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Hipertensión Arterial Pulmonar EPOPROSTENOL DOSA está indicado

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
(C1087AA1), CABA

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

para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (hipertensión arterial pulmonar idiopática o heredable e hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo) en pacientes con síntomas pertenecientes a las Clases funcionales III y IV según la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio. Diálisis Renal EPOPROSTENOL DOSA está indicado para el uso en hemodiálisis en situaciones de emergencia cuando la utilización de heparina conlleva un alto riesgo de causar o exacerbar la hemorragia o cuando la heparina está contraindicada.

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.	1045/12	BOGOTA 3921/25	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO	1045/12	BOGOTA 3921/25	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO DOSA S.A.	0991/15	GIRARDOT 1367/69/73	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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

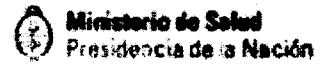
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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 Nº: 1-0047-2000-000127-15-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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