



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

Disposición

Número: DI-2018-6522-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004884-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004884-18-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IRAOLA Y CIA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: EPOPROSTENOL NORMON 1,5 / EPOPROSTENOL, forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, EPOPROSTENOL 1,5 mg, autorizado por el Certificado N° 58.683.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-26733952-APN-DERM#ANMAT, e información para el paciente obrantes en el documento IF-2018-26729689-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: EPOPROSTENOL NORMON 1,5 / EPOPROSTENOL, forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, EPOPROSTENOL 1,5 mg, propiedad de la firma IRAOLA Y CIA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.683 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004884-18-7

mb

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.26 09:44:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledo
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.26 09:44:25 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO

EPOPROSTENOL NORMON 1.5
EPOPROSTENOL 1.5 mg
Polvo para solución para perfusión

Venta Bajo Receta

Industria Española

COMPOSICIÓN

Cada vial de *Epoprostenol 1.5 mg, Polvo para solución para perfusión* contiene como principio activo 1,5 mg de epoprostenol.

Excipientes:

Manitol 90 mg
Arginina 10 mg
Hidróxido de sodio (E-524) / c.s.pH 13,2

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agente antitrombico, inhibidor de la agregación plaquetaria

Código ATC: B01AC09

INDICACIONES

Epoprostenol está indicado para:

Hipertensión arterial Pulmonar.

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

Diálisis renal

Epoprostenol está indicado para el uso en hemodiálisis en situaciones de emergencia cuando la utilización de heparina conlleva un alto riesgo de causar o agravar una hemorragia o cuando la heparina está contraindicada.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El valor de pH de Epoprostenol es mayor al pH de otros productos de epoprostenol. Comparado con otras soluciones diluidas de epoprostenol tamponadas con glicina, Epoprostenol contiene arginina, un tampón de capacidad inferior. Esto conlleva una amplia gama de valores de pH de la solución diluida. El pH disminuye con la dilución, desde 12,0 para concentración de 90.000 ng/ml, 11,7 para concentración de 45.000 ng/ml a 11,0 para concentración de 3.000 ng/ml.

Los estudios descritos a continuación bajo el título "Efectos Farmacodinámicos" se refieren a estudios realizados con una solución de epoprostenol tamponada con glicina y con un pH entre 10,3 y 10,8 (Flolan).

IRAOLA Y CIA S.A.
GLADYS S. BERTINOY
GLADYS S. BERTINOY
IRAOLA Y CIA. S.A.
Dra. SUSANA E. INDABURU
FARMACIA S. A. S.
IF 2018-26733952-APN DERM#ANMAT



Mecanismo de acción

Epoprostenol sódico, la sal monosódica de epoprostenol, 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 monofosfato 3', 5' cíclico (AMPc). En las plaquetas humanas, se ha descrito una estimulación secuencial de la adenilato ciclasa, seguida de una activación de la fosfodiesterasa. Unos niveles elevados de AMPc regulan las concentraciones intracelulares de calcio mediante estimulación de su eliminación, lo que, en última instancia, inhibe la agregación plaquetaria como consecuencia de la reducción del calcio citoplasmático, 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 ng/kg/min durante 30 minutos carecen de efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca o la presión arterial, aunque puede aparecer rubor facial a este nivel.

Hipertensión arterial pulmonar

Se ha observado que perfusiones intravenosas de epoprostenol de hasta 15 minutos producen incrementos relacionados con la dosis en el índice cardíaco (IC) y volumen sistólico (VS), así como disminuciones relacionadas con la dosis en la resistencia vascular pulmonar (RVP), la resistencia pulmonar total (RPT) y la presión arterial sistémica media (PASm). Los efectos de epoprostenol sobre la presión arterial pulmonar media (PAPm) en pacientes con HAP idiopática o heredable fueron variables y poco importantes.

Las perfusiones continuas crónicas de epoprostenol en pacientes con hipertensión arterial Pulmonar idiopática o heredable se estudiaron en 2 ensayos clínicos prospectivos, abiertos y aleatorizados de 8 y 12 semanas de duración (N = 25 y N = 81, respectivamente) en los que se comparó epoprostenol más el tratamiento convencional frente al tratamiento convencional solo. El tratamiento convencional variaba entre los pacientes e incluyó algunos o la totalidad de los medicamentos siguientes: anticoagulantes en prácticamente todos los pacientes; vasodilatadores orales, diuréticos, y digoxina en la mitad o las dos terceras partes de los pacientes; y oxígeno complementario en aproximadamente la mitad de los pacientes. Excepto 2 pacientes pertenecientes a la Clase funcional II de la New York Heart Association (NYHA), todos los pacientes pertenecían a la Clase funcional III o a la Clase funcional IV. Como los resultados fueron similares en los 2 estudios, se describen los resultados agrupados. Los valores basales combinados correspondientes a la mediana del test de la marcha de 6 minutos (TM6M) fueron 266 metros para el grupo de tratamiento convencional y 301 metros para el grupo de epoprostenol más tratamiento convencional.

Las mejoras respecto a los valores basales en el índice cardíaco (0,33 frente a -0,12 l/min/m²), el volumen sistólico (6,01 frente a -1,32 ml/latido), la saturación arterial de oxígeno (1,62% frente al 0,85%), la presión arterial pulmonar media (5,39 frente a 1,45 mm Hg), la presión auricular derecha media (2,26 frente a 0,59 mm Hg), la resistencia pulmonar total (4,52 frente a 1,41 Unidades Wood), la resistencia vascular pulmonar (3,60 frente a 1,27 Unidades Wood), y la resistencia vascular sistémica (4,31 frente a 0,18 Unidades Wood) fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes que

COLECCION 28
SECRETARIA DE SALUD
Dra. SUSANA M. GARCIA
CIP-2018-16733952-APN-DERMA-MAT
DIRECTORIA TECNICA



recibieron epoprostenol de forma crónica y 7 de 15 los que no. La presión arterial sistémica media no difirió significativamente entre los dos grupos (4,33 frente a 3,05 mm Hg). En un estudio abierto, no aleatorizado, estas mejorías hemodinámicas parecían persistir cuando se administró epoprostenol durante al menos 36 meses.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la capacidad de esfuerzo (p 0,001), medida mediante 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 los que recibieron el tratamiento convencional solo [(N = 54] cambio combinado en la semana 8 y 12 respecto al valor basal — mediana: 49 frente a - 4 metros; media: 55 frente a - 4 metros). Las mejorías fueron evidentes ya en la primera semana de tratamiento. Al final del período de tratamiento en el estudio de 12 semanas, la supervivencia había mejorado en los pacientes pertenecientes a las Clases funcionales III y IV de la 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 estudió la administración crónica de perfusiones continuas de epoprostenol en pacientes con HAP/enfermedades del espectro de la esclerodermia en un ensayo prospectivo, abierto y aleatorizado de 12 semanas de duración que comparó epoprostenol administrado junto con tratamiento convencional (N = 56) frente al tratamiento convencional solo (N = 55). Excepto 5 pacientes pertenecientes a la Clase funcional II de la NYHA, todos los pacientes pertenecían a la Clase funcional III o a la Clase funcional IV. El tratamiento convencional variaba entre los pacientes e incluyó algunos o la totalidad de los medicamentos siguientes: anticoagulantes en prácticamente todos 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 principal de eficacia del estudio fue la mejoría en el TM6M.

La mediana del valor basal en el grupo que recibió el tratamiento convencional y en el grupo que recibió epoprostenol junto con el tratamiento convencional fue de 240 metros y 270 metros, respectivamente. Se observó un aumento estadísticamente significativo en el IC y una disminución estadísticamente significativa en la PAPm, PADm, la RVP, y la PAsm tras 12 semanas de tratamiento en los pacientes que recibieron epoprostenol de forma crónica en comparación con los 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 frente a - 36,0 metros; media: 42,9 frente a - 40,7 metros).

Las mejorías fueron evidentes en algunos pacientes al final de la primera semana de tratamiento. Los aumentos en la capacidad del ejercicio fueron acompañados por mejorías estadísticamente significativas en la disnea, medidas por el Índice de Disnea Borg. En la semana 12, la clase funcional de la 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. No obstante, el número de pacientes que no mostraron cambios en la clase funcional fue mayor en ambos grupos de tratamiento (28/51 [55%] con epoprostenol y 35/48 [73%] con el tratamiento convencional solo), y 2/51 (4%) con epoprostenol y 13/48 (27%) con el tratamiento convencional solo mostraron un empeoramiento.

No se observó diferencia estadística en la supervivencia al cabo de 12 semanas en los pacientes con HAP/enfermedades del espectro de la esclerodermia tratados con

2018-2673052-EPN.DERM#ANMAT
 GLA... DIRECTOR TÉCNICO



epoprostenol en comparación con 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 ng/kg/min, y se observa una inhibición significativa de la agregación inducida por el difosfato de adenosina a dosis de 4 ng/kg/min y superiores.

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

Unas dosis circulantes más elevadas de epoprostenol (20 ng/kg/min) dispersan los agregados de plaquetas circulantes e incrementan hasta el doble el tiempo de sangría cutánea.

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

Seis estudios controlados con heparina y cinco estudios de emergencia exploraron el lugar que ocupa epoprostenol en el manejo general de la diálisis renal, utilizando distintas técnicas. Las variables principales de eficacia incluyeron la eliminación infradiálitica de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina, eliminación intradiálitica de fluido (ultrafiltración), y la 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 el 9% (N = 56) de todas las diálisis con epoprostenol y en < 1% (N = 1) de las diálisis con heparina. La mayoría de las diálisis con epoprostenol (67%) que requirieron la sustitución del riñón artificial se completaron posteriormente con epoprostenol sin coagulación. 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 hubo 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 la suspensión permanente de la diálisis o el cambio del riñón artificial con mayor frecuencia durante la diálisis con epoprostenol que durante la diálisis con heparina. En ninguna de las diálisis que utilizaron heparina y en el 5% (N = 32) de las diálisis que utilizaron epoprostenol se observaron casos de coagulaciones leves.

Se notificó coagulación visible (no fue necesaria intervención) en otro 31% de las diálisis con epoprostenol y el 5% de las diálisis con heparina.

[Handwritten signature]
 IRAQUA Y CIA S.A.
 GLADYS PORTNOY
 APODERADA
 IRAQUA Y CIA S.A.
 IF-2018-26733952-APN-DEMI#ANMAT
 MINISTERIO DE SALUD
 BUENOS AIRES

10.51

Para establecer que los pacientes en diálisis renal con riesgo mayor 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. Se asignó aleatoriamente a cada paciente a una secuencia de diálisis con heparina o epoprostenol, de forma que se les realizó 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 habido una hemorragia activa que se ha detenido en la fase previa a la diálisis; o si el paciente ha sufrido heridas quirúrgicas o traumáticas en los 3 días anteriores a la diálisis.

En los principales estudios controlados, 12 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, al combinar todas las diálisis para cada tratamiento (heparina o epoprostenol), fue mayor el número de pacientes con heparina que sangraron durante el día previo a la diálisis ($N = 13/17$ frente a $8/23$), el día de la diálisis ($N = 25/28$ frente a $16/35$) y el día siguiente a la diálisis ($N = 16/24$ frente a $5/24$) que el de los pacientes con epoprostenol durante los mismos periodos de tiempo.

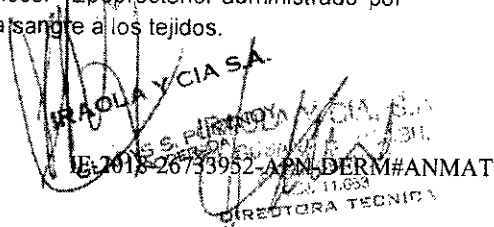
Se evaluó a los pacientes que continuaron sangrando para determinar los cambios en la gravedad de la hemorragia. La gravedad de la hemorragia en estos pacientes mejoró más frecuentemente con epoprostenol el día antes de la diálisis y el mismo día de la diálisis (prediálisis: $N = 4/8$; diálisis: $N = 6/16$) que con heparina (prediálisis: $N = 4/13$; diálisis: $N = 4/25$). Sin embargo, se observó lo contrario 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 presentaron signos claros de sangrado justo antes de la primera diálisis del estudio, pero que sangraron en los 3 días previos, fueron clasificados como pacientes con riesgo alto de hemorragia. En los principales estudios controlados, 19 pacientes recibieron 51 diálisis con heparina y 19 pacientes recibieron 44 diálisis con epoprostenol.

Al combinar todas las diálisis, parece que fue ligeramente mayor el número de pacientes con epoprostenol que sangraron durante los días anteriores a la diálisis ($N = 12/25$ frente a $8/32$), el día de la diálisis ($23/44$ frente a $14/51$) y los días después de la diálisis ($8/34$ frente a $5/44$), en comparación con los pacientes tratados con heparina durante los mismos periodos.

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.


S. P. S. PROV. BUENOS AIRES
E. 2018-26733952-APN/DERM#ANMAT
DIRECTORA TECNICA



A pH y temperatura fisiológicos normales, epoprostenol se descompone espontáneamente a 6oxoprostaglandina F1 alfa, aunque existe cierta degradación enzimática en otros productos. Tras la administración de epoprostenol radiomarcado en 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 humanos, se prevé que la semivida de la descomposición espontánea a 6oxoprostaglandina F1 alfa no supere los 6 minutos, pudiendo ser tan solo 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 Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Epoprostenol está indicado únicamente para perfusión continua por vía intravenosa.

Hipertensión arterial pulmonar

El tratamiento solo debe ser iniciado y monitorizado 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 en el que el fármaco se administre a través de una vía venosa central o periférica. La perfusión se inicia a 2 ng/kg/min y se aumenta con incrementos de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se consiga el beneficio hemodinámico máximo o se produzcan efectos farmacológicos limitantes de la dosis. Si la velocidad de perfusión inicial de 2 ng/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 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 ng/kg/min menos que la velocidad de perfusión máxima tolerarla determinada durante la fase de búsqueda de dosis de corta duración. Si la velocidad de perfusión máxima tolerada es inferior a 5 ng/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 del paciente o en la aparición de reacciones adversas debidas a dosis excesivas de epoprostenol.

[Handwritten signature]
 IRAOLA Y CIA S.A.
 IRAOLA Y CIA S.A.
 IF-2018-26733952-APN-DERM#ANMAT
 553
 DIRECTORA TÉCNICA

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 la hipertensión arterial pulmonar persisten o recurren después de una mejoría. La velocidad de perfusión se debe incrementar en 1 a 2 ng/kg/min a intervalos de duración suficiente 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 arterial en posición erecta y en decúbito supino, así como la frecuencia cardiaca, durante varias horas para garantizar que la nueva dosis es tolerada.

Durante la perfusión de larga duración, la aparición de acontecimientos farmacológicos relacionados con la 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 se pueden resolver a veces sin ajuste de dosis. Las reducciones de dosis se deben hacer gradualmente con disminuciones de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis. Se debe evitar la retirada brusca de epoprostenol 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 pérdida de conciencia, colapso, etc.), las velocidades de perfusión de Epoprostenol se deben ajustar únicamente bajo indicación médica.

Diálisis renal

Epoprostenol: es adecuado solo para perfusión continua, bien por vía intravascular o en la sangre que alimenta el dializador.

Se ha comprobado que la siguiente pauta de perfusión es eficaz en adultos:

Antes de la diálisis: 4 ng/kg/min por vía intravenosa durante 15 minutos.

Durante la diálisis: 4 ng/kg/min en la entrada arterial del dializador.

Se debe suspender la perfusión al final de la diálisis.

La dosis recomendada para diálisis renal solo se debe sobrepasar con una estrecha monitorización de la presión arterial 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 la dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar cuidadosamente, reflejando la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática renal (en el caso de hipertensión arterial pulmonar) o cardiaca y de enfermedades concomitantes u otros-tratamientos farmacológicos.

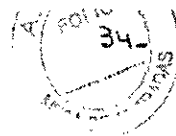
Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de epoprostenol en niños

Forma de administración

La administración a largo plazo de epoprostenol se realiza por vía intravenosa a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de perfusión ambulatoria. El paciente debe ser adecuadamente entrenado en todos los aspectos del cuidado del catéter venoso central, en la preparación aséptica de la solución inyectable intravenosa de Epoprostenol, y en la preparación y el cambio del sistema de liberación del fármaco de la bomba y equipo de perfusión.

IRAOILA Y CIA. S.A.
GLAXO S.M.B. ALAN E. INDABURI
GLAXO S.M.B. 26733952 - AN DERI MAT
DIRECTOR TÉCNICO



Reducción del riesgo de infección sanguínea relacionada con el catéter

Debe prestarse especial atención a las recomendaciones en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y en lo siguiente ya que son una ayuda para reducir el riesgo de infecciones sanguíneas relacionadas con el catéter.

El cuidado del catéter venoso central y de la punta del catéter debe seguir los controles médicos establecidos.

Deben utilizarse únicamente equipos de perfusión con un filtro en línea de 0,22 micras situado entre la bomba de perfusión y el catéter venoso central. Se recomienda utilizar filtros con membrana hidrofílica polietilensulfona. El equipo de perfusión y el filtro en línea deben cambiarse al menos cada 48 horas.

Preparación de la solución inyectable intravenosa de Epoprostenol:

Se debe examinar la solución reconstituida antes de proceder a su dilución. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración. Las soluciones reconstituidas se deben diluir inmediatamente hasta la concentración final.

Epoprostenol no se debe administrar como inyección en bolo.

CONTRAINDICACIONES

EPOPROSTENOL está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes
- con insuficiencia cardíaca congestiva derivada de una disfunción grave del ventrículo izquierdo.
- Epoprostenol no se debe utilizar de forma crónica en los pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

El pH de la "solución lista para usar" diluida disminuye con la dilución, desde 12,0 para concentración de 90.000 ng/ml, 11,7 para concentración de 45.000 ng/ml a 11,0 para concentración de 3.000 ng/ml. Por consiguiente, el uso intravenoso periférico se debe restringir únicamente a corta duración, usando bajas concentraciones.

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente libre de sodio.

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 que 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 se debe reducir la dosis o interrumpir la perfusión. En caso de sobredosis la hipotensión puede ser profunda y puede ocasionar pérdida de conciencia.

Durante la administración de Epoprostenol se deben monitorizar la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Epoprostenol puede disminuir o aumentar la frecuencia cardíaca. Se cree que el cambio depende tanto de la frecuencia cardíaca basal como de la velocidad de perfusión a la que se administra Epoprostenol.

[Handwritten signature]
IRADOLA Y CIA S.A.
GLADYS S. PORTINHO Y CIA. S.A.
PODERADA
IDABURU
C/...
IF-2018-26733952-APN-DERM/ANMAT



Los efectos de Epoprostenol sobre la frecuencia cardíaca pueden estar enmascarados por el uso concomitante 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 asociado a enfermedad pulmonar venooclusiva. Epoprostenol no se debe utilizar de forma crónica en los pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de inicio de la dosis.

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

Una interrupción brusca del tratamiento puede provocar un rebote de la hipertensión arterial pulmonar que ocasione mareo, astenia y 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 la hipertensión arterial pulmonar debe basarse en la comprensión, por parte del paciente, de que existe una alta probabilidad de que el tratamiento con Epoprostenol necesite durante periodos prolongados, posiblemente años, y se debe considerar detenidamente 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, hay que asegurarse de que el gasto cardíaco se incrementa al menos de forma que no disminuya el aporte de oxígeno al tejido periférico. Epoprostenol no es un anticoagulante convencional. Epoprostenol se ha utilizado con éxito en lugar de heparina en la diálisis renal, pero, en un pequeño porcentaje de las diálisis, se ha producido coagulación en el circuito de esta, 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Cuando Epoprostenol se administra a pacientes que reciben anticoagulantes de forma concomitante, se aconseja una monitorización estándar de los anticoagulantes.

IRAOLA Y CIA S.A.
GLADYS FORTINOY
2018-26733952
RAOIA Y CIA S.A.
NDABURU
URUGUA
PENIGA
APN-DERM#ANMAT



Los efectos vasodilatadores de Epoprostenol pueden aumentar o ser aumentados por el uso concomitante de otros vasodilatadores.
Como se ha notificado con otros análogos de prostaglandinas, Epoprostenol puede reducir la eficacia trombolítica del activador del plasminógeno tisular (tPA) 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.
Los pacientes tratados con digoxina pueden mostrar elevaciones de las concentraciones de digoxina tras iniciar el tratamiento con Epoprostenol. lo que, aunque transitorio, puede ser clínicamente significativo en pacientes propensos a toxicidad con digoxina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de epoprostenol en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales en términos de toxicidad para la reproducción.

Dada la ausencia de otros fármacos alternativos, se puede usar epoprostenol en mujeres que desean continuar con su embarazo, a pesar del riesgo conocido de hipertensión arterial pulmonar durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si epoprostenol o sus metabolitos se excretan en leche humana. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. **Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Epoprostenol.**

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de epoprostenol sobre la fertilidad en humanos. Los estudios de reproducción en animales no mostraron efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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 $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

-Infecciones e infestaciones (Frecuentes)

Sepsis, septicemia (principalmente relacionada con el sistema de administración de Epoprostenol¹)

-Trastornos de la sangre y del sistema linfático (Frecuentes)

Disminución del recuento de plaquetas, sangrado en diversas localizaciones (p. ej., pulmonar, gastrointestinal, epistaxis, intracraneal postprocedimiento, retroperitoneal)

-Trastornos endocrinos (Muy raros)

Hipertiroidismo

IRAOLA Y CIA S.A. y CIA S.A.
GLH 013-26739952-APN-DEMA-ANMAT
D.R. DE INGENIERIA



ngs/kg/min en voluntarios sanos conscientes, ha aparecido bradicardia asociada a un descenso considerable de la presión arterial sistólica y diastólica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Es probable que la hipotensión sea el síntoma principal de la sobredosis.

En general, los acontecimientos observados después de una sobredosis de Epoprostenol, son una manifestación exagerada de los efectos farmacológicos del fármaco (por ej., hipotensión y complicaciones de la hipotensión).

En caso de sobredosis, reducir la dosis o interrumpir la perfusión e iniciar las medidas de

soporte apropiadas como, por ejemplo, expansión del volumen plasmático y/o ajuste del flujo de la bomba.

Ante cualquier eventualidad de una sobredosificación dirigirse al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 y (011) 4962-2247.

Hospital Posadas: (011) 4658-7777.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

-Almacenar por debajo de los 25°C en lugar seco y al abrigo de la luz.

-No congelar

-La solución, reconstituida debe ser inmediatamente diluida a la concentración final. Las soluciones diluidas de epoprostenol reciente preparadas se pueden administrar a 25°C, o se pueden conservar en el depósito de administración del fármaco para protegerlas de la luz durante un máximo de 8 días a una temperatura de 2°C a 8°C.

-No utilizar este medicamento si advierte alguna partícula en la solución reconstituida.

-Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayuda a proteger el medio ambiente.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se recomienda que la bomba de perfusión no esté en contacto permanente con la piel, para evitar desviaciones de temperatura del casete.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

La estabilidad de las soluciones de Epoprostenol depende del pH.

El polvo para la solución para perfusión debe reconstituirse utilizando agua estéril para inyección o solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

IRAOLA Y CIA S.A.
Dra. SUSAN E. INOABURU
GLADYS APODOL
IF-2018-26733952-APN-DERMA/ANMAT
DIR. AREA TECNICA



Cualquier dilución posterior debe realizarse con el mismo diluyente utilizado para la reconstitución del polvo estéril liofilizado.

Reconstitución, dilución y cálculo de la velocidad de perfusión:

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 se deberá realizar en condiciones asépticas.

Cálculo de la velocidad de perfusión:

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

$$\text{Velocidad de perfusión (ml/min)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{Concentración de la solución (ng/ml)}}$$

Velocidad de perfusión (ml/h) a. Velocidad de perfusión (ml/min) x 60
Una dilución empleada habitualmente es 2000 ng/ml de Epoprostenol:

Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (kg)							
	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
	Caudal en ml/h							

Hipertensión arterial pulmonar

Hay disponibles 1 tamaño de envases para su uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar:

-1 vial que contiene Epoprostenol estéril liofilizado, equivalente a 1,5 mg de Epoprostenol suministrado solo.

Reconstitución:

Extraer 5 ml de agua estéril para inyección o diluyente para inyección de cloruro de sodio al 0,9% en una jeringa, inyectar el contenido de la jeringa en el vial que contiene Epoprostenol y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo. Se debe examinar la solución reconstituida antes de proceder a su dilución. Se prohíbe su uso en caso de que presente de acuerdo con la normativa local.

Dilución:

La solución reconstituida se debe diluir inmediatamente hasta la concentración final. Cualquier dilución posterior debe realizarse con el mismo diluyente utilizado para la reconstitución del polvo estéril liofilizado. partículas o decoloración. La eliminación de la solución reconstituida no utilizada se realizará

RAOLA Y CIA S.A.
FARMACIA RAOLA Y CIA S.A.
SUSANA TABUERA
FARMACEUTICA
GLADYS
RIF-2018-26733952-APN-
APN-
DERM#ANKMAT



Cuando Epoprostenol se administra de forma crónica, debe prepararse en un depósito de administración del fármaco apropiado para la bomba de perfusión. Solo deben usarse equipos de perfusión con un filtro en línea de 0,22 micras situado entre la bomba de perfusión y el catéter venoso central. Se recomienda utilizar filtros con membrana hidrofílica polietersulfona. El equipo de perfusión y el filtro en línea deben cambiarse al menos cada 48 horas.

La Tabla 1 ofrece ejemplos para la preparación de concentraciones frecuentemente usadas de las soluciones de Epoprostenol. Cada vial es de un solo uso.

Tabla 1: Concentraciones usadas frecuentemente: Ejemplos de reconstitución y dilución

Concentración final (ng/ml)	Instrucciones
3.000 ng/ml	Disolver el contenido de un vial de 0,5 mg con 5 ml de agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Extraer 3 ml del contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 100 ml.
5.000 ng/ml	Disolver el contenido de un vial de 0,5 mg con 5 ml de agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Extraer todo el contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 100 ml.
10.000 ng/ml	Disolver el contenido de un vial de 0,5 mg con 5 ml de agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Extraer todo el contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 100 ml.
15.000 ng/ml*	Disolver el contenido de un vial de 1,5 mg con 5 ml de agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Extraer todo el contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 100 ml.
30.000 ng/ml*	Disolver el contenido de dos viales de 1,5 mg cada uno con 5 ml de agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Extraer todo el contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 100 ml.
30.000 ng/ml*	Disolver el contenido de un vial de 1,5 mg con 5 ml de agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Extraer 3 ml del contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 100 ml.
* En la administración de Epoprostenol a largo plazo pueden ser necesarias soluciones con concentraciones finales mayores.	

Epoprostenol diluido hasta la concentración final en el depósito de administración del fármaco como se ha indicado se puede administrar inmediatamente a temperatura ambiente (25°C), o, si se almacena, durante un máximo de 8 días a una temperatura de 2°C a 8°C, según las condiciones de uso indicadas en la Tabla 2.

Tabla 2: Duración máxima de la administración (horas) a temperatura ambiente (25°C) de las soluciones completamente diluidas conservadas en el depósito de administración del fármaco

IRAQLAN CIA S.A.
IRAQLAN CIA S.A.
GLAXO SMITHKLINE LABORATORIOS S.A.
IF-2018-26733952-APN-DERM#ANMAT
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO DE FÁRMACOS



Intervalo de concentraciones finales	Administración inmediata*	Si se conserva durante un máximo de 8 días a una temperatura de 2 °C a 8 °C*
≥3.000 ng/ml y < 15.000 ng/ml	48 hs	24 hs
≥ 15.000 ng/ml	48 hs	48 hs

No exponer a solución completamente diluida a la luz solar directa.

Cálculo de la velocidad de perfusión:

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

$$\text{Velocidad de perfusión (ml/min)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{Concentración de la solución (ng/ml)}}$$

Velocidad de perfusión (ml/h) a. Velocidad de perfusión (ml/min) x 60

A continuación se muestra ejemplos para algunas concentraciones habitualmente usadas en la hipertensión arterial pulmonar.

Tabla 3: Velocidades de perfusión para Epoprostenol a una concentración de 5.000 ng/ml

Ejemplo de dosificación usando una concentración de 5.000 ng/ml										
Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (kg)									
	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	2,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,5	10,1	11,5	13,0	14,4
14	2,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16	2,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
	Caudal en ml/h									

Tabla 3: Velocidades de perfusión para Epoprostenol a una concentración de 15.000 ng/ml

Ejemplo de dosificación usando una concentración de 15.000 ng/ml								
Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (kg)							
	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
	Caudal en ml/h							

IRACOR Y CIA S.A.
 OFICINA GENERAL DE ATENCIÓN AL CLIENTE
 IF-2018-2675-00000000-00000000-00000000-00000000
 G. 11.653
 N.N. 11.653

Tabla 3: Velocidades de perfusión para Epoprostenol a una concentración de 30.000 ng/ml

Ejemplo de dosificación usando una concentración de 30.000 ng/ml								
Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
6						1,0	1,1	1,2
8				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
10			1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	
12		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
14		1,1	1,4	1,7	2,0	2,2	2,5	2,8
16	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
	Caudal en ml/h							

En la administración de Epoprostenol a largo plazo pueden ser necesarias dosis más altas, y por lo tanto, soluciones más concentradas.

Naturaleza y contenido del envase

Poivo para solución para perfusión de color blanco o blanquecino.
 Vial de vidrio de tipo 1, transparente, de 10 ml, con tapón de goma y precinto de aluminio desprendible.

Tamaños de envases: envase conteniendo un vial

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
 Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
 Certificado N°

Titular del certificado:

Iraola y Cía SA
 Viamonte 2146 piso 7-1056 CABA-Argentina
 Directora técnica: Farm Susana E Indaburu MN 11653

Lugar de elaboración: Laboratorios Normon S.A. Ronda de Valdecarrizo 6- Tres Cantos, 28760 Madrid-España

Importado y comercializado por su representante en Argentina: Iraola y Cía SA

Fecha última revisión:

(Firma manuscrita)
 IRAOLA Y CIA SA.
 GLADYS S. PORTNOY
 APODERADA

CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113


 INDABURU Susana Elizabeth
 CUIL 27206298303


 Iraola y Cía SA
 CUIT 30559807970
 Presidencia

(Firma manuscrita)
 IRAOLA Y CIA S.A.
 DR. SUSANA E. INDABURU
 IF-2018-26733952-APN-DERM/ANMAT
 DIR. TECNICA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-26733952-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Junio de 2018

Referencia: 4884-18-7 PROSPECTO EPOPROSTENOL NORMON 1.5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117504
Date: 2018.06.05 12:11:27 -0300

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117504
Date: 2018.06.05 12:20:50 -0300



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
EPOPROSTENOL NORMON 1.5
EPOPROSTENOL 1.5 mg
Polvo para solución para perfusión

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento. - Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Este prospecto adjunto al estuche incluye:

1. ¿Qué es Epoprostenol y para qué se utiliza?
2. ¿Qué debe tener en cuenta antes de empezar a usar Epoprostenol?
3. ¿Cómo debo usar Epoprostenol?
4. ¿Qué efectos secundarios pueden producirse?
5. ¿Cómo debe conservarse Epoprostenol?
6. Información adicional

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

Epoprostenol contiene el principio activo Epoprostenol, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados prostaglandinas que evita que la sangre se coagule y ensancha los vasos sanguíneos. Epoprostenol se utiliza para tratar una enfermedad del pulmón conocida como «hipertensión arterial pulmonar». Esta se produce cuando la presión en los vasos sanguíneos de los pulmones es alta. Epoprostenol ensancha los vasos sanguíneos para disminuir la presión de la sangre en los pulmones. Epoprostenol se utiliza para prevenir la coagulación de la sangre durante diálisis renal cuando no se puede utilizar heparina.

2. ¿Qué debe tener en cuenta antes de empezar a usar Epoprostenol? Epoprostenol NO debe usarse:

- si es alérgico al Epoprostenol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
 - si presenta insuficiencia cardíaca.
- si empieza a desarrollar una acumulación de líquido en los pulmones que le causa dificultad para respirar tras el inicio del tratamiento.

Si considera que usted está en alguna de estas situaciones, no use Epoprostenol hasta que haya consultado a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Epoprostenol.

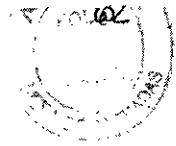
Epoprostenol contiene sodio.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1mmol) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Antes de que le administren Epoprostenol su médico necesita saber

- si tiene problemas de sangrado.

IRNO... CIA S.A.
PORTNO...
DIA...
GE#2018426729689-APN:DERM#ANMAT



Lesiones en la piel en el lugar de inyección

Epoprostenol se inyecta en una vena. Es importante que el medicamento no se salga o filtre desde la vena a los tejidos de alrededor. Si lo hace, la piel podría resultar dañada. Los síntomas son:

- dolor a la palpación
- quemazón
- escozor
- hinchazón
- enrojecimiento.

A esto puede seguir la formación de ampollas y la descamación de la piel. Es importante que compruebe el lugar de la inyección mientras recibe tratamiento con Epoprostenol

Póngase en contacto inmediatamente con el hospital si el lugar de la inyección se vuelve doloroso, le escuece o se inflama o si nota cualquier formación de ampollas o descamación.

Efecto de Epoprostenol sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca

Epoprostenol puede hacer que el corazón lata más deprisa o más despacio. También puede que la presión arterial baje demasiado. Mientras reciba tratamiento con Epoprostenol, se deberá controlar su frecuencia cardíaca y su presión arterial. Los síntomas de una presión arterial baja incluyen **mareo** y **desmayo**.

Informe a su médico si tiene estos síntomas. Puede ser necesario disminuir la dosis o interrumpir la perfusión.

Niños y adolescentes

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

Uso de Epoprostenol con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos adquiridos sin receta médica. Algunos medicamentos pueden afectar al modo en que Epoprostenol actúa, o hacer que sea más probable que aumenten sus efectos adversos. Epoprostenol también puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos si se toman al mismo tiempo.

Entre estos medicamentos se incluyen:

- medicamentos utilizados para **tratar la presión arterial alta**
- medicamentos utilizados para **evitar la formación de coágulos en la sangre**
- medicamentos utilizados para **disolver los coágulos de la sangre**
- medicamentos utilizados para **tratar la inflamación o el dolor** (también llamados AINE) digoxina (utilizado para el tratamiento de **enfermedades cardíacas**).

Comuníquese a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento, ya que sus síntomas podrían empeorar durante el embarazo.

Se desconoce si los componentes de Epoprostenol pueden pasar a la leche materna. **Debe interrumpir la lactancia mientras reciba tratamiento con Epoprostenol.**

Conducción y uso de máquinas

El tratamiento puede afectar a la capacidad para conducir y usar máquinas.

No conduzca o utilice máquinas a menos que se sienta bien.

Handwritten signature and stamp of SANDRA Y CIA. S.A. with text: SANDRA Y CIA. S.A. SUSANA E. INEBIANI FARMACEUTICA S.R.L. IF-2018-25739689-AR-N-DEMA#ANMAT



3. ¿Cómo debo usar Epoprostenol?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Epoprostenol se proporciona en forma de polvo en un pequeño vial de vidrio. El polvo se debe disolver antes de su uso. Epoprostenol no debe administrarse mediante inyección rápida en la vena. Siempre debe administrarse mediante perfusión intravenosa.

Su médico le indicará qué cantidad de Epoprostenol es conveniente para usted. La cantidad que se le administra se basa en su peso corporal y el tipo de enfermedad que padece. Es posible que se le aumente o disminuya la dosis dependiendo de lo bien que responda al tratamiento. Epoprostenol se administra mediante perfusión lenta (goteo) en una vena.

Hipertensión arterial pulmonar

El primer tratamiento se le administrará en un hospital. Esto es debido a que el médico necesita monitorizarle e identificar la mejor dosis para usted.

Se comenzará con una perfusión de Epoprostenol. Se irá aumentando la dosis, hasta que sus síntomas se alivien, y se controlen los efectos adversos. Una vez se ha identificado la mejor dosis, se le colocará un catéter permanente (vía) en una de sus venas. Entonces, se le podrá tratar utilizando una bomba de perfusión.

Diálisis renal

Se le administrará una perfusión de Epoprostenol durante la diálisis.

Uso de Epoprostenol en casa (únicamente para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar)

Si está recibiendo tratamiento en su domicilio, el médico o enfermero le enseñarán cómo debe preparar y usar Epoprostenol. También le indicarán cómo debe interrumpir el tratamiento si fuese necesario. La interrupción de Epoprostenol debe realizarse gradualmente. Es muy importante que siga detenidamente todas las instrucciones. Epoprostenol se proporciona en forma de polvo en un vial de vidrio. El polvo se debe disolver en un líquido antes de su uso. El líquido no contiene conservantes. Deberá desechar el líquido que no utilice.

Cuidado del catéter

Si se le ha colocado un catéter en una vena, es muy importante mantener esta área limpia, si no, podría infectarse. Su médico o enfermero le enseñarán cómo limpiar el catéter y el área alrededor de este. Es muy importante que siga detenidamente todas las instrucciones. Es también muy importante que siga detenidamente todas las instrucciones relativas al cambio del sistema de liberación del medicamento de la bomba (casete) y que siempre utilice un equipo de perfusión con un filtro en línea, tal como le habrá indicado su médico, para reducir el riesgo de infección.

Si recibe más Epoprostenol del que debe:

Busque atención médica urgente si piensa que ha utilizado o se le ha administrado demasiado Epoprostenol. En caso de sobredosis o inyección accidental consulte inmediatamente a su médico.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir dolor de cabeza, náuseas, vómitos, latido rápido del corazón, calor u hormigueo o sensación de que se puede desmayar (sensación de mareo/vértigo).

Ante cualquier eventualidad de una sobredosificación dirigirse al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 y (011) 4962-2447

Hospital Posadas: (011) 4658-7777.

IRADLA Y CIA. S.A.
 GLUCOSAMINA 1500mg / 200mg
 APARATO 689-APAR-DERM-FARM
 DR. DERMAN Y CIA. S.A.
 BUENOS AIRES
 TELEFONO 4387-1111
 FAX 4387-1111





Si olvidó usar Epoprostenol:

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Epoprostenol:

La interrupción de Epoprostenol debe realizarse gradualmente. Si se interrumpe el tratamiento demasiado rápido, puede tener efectos adversos graves, incluidos mareos, sensación de debilidad y dificultad para respirar. Si tiene problemas con la bomba de perfusión o el catéter, porque se detiene o impide el tratamiento con Epoprostenol, **póngase inmediatamente en contacto con su médico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Qué efectos secundarios pueden producirse?

Al igual que todos los medicamentos, Epoprostenol puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- dolor de mandíbula
- dolor inespecífico
- vómitos
- sensación de malestar (náuseas)
- diarrea
- enrojecimiento de la cara (rubor facial)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infección de la sangre (*septicemia*)
- latidos rápidos del corazón
- latidos lentos del corazón
- presión arterial baja
- sangrado en diversas localizaciones y mayor facilidad de aparición de hematomas, por ejemplo sangrado por la nariz o encías
- malestar o dolor de estómago
- dolor de pecho
- dolor en las articulaciones
- sensación de ansiedad, sensación de nerviosismo
- erupción en la piel
- dolor en el lugar de la inyección

Efectos adversos frecuentes que pueden descubrirse en los análisis de sangre

- disminución del número de plaquetas en la sangre (células de la sangre que ayudan a la coagulación)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- sudoración
- boca seca

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

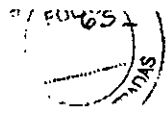
- infección en el lugar de la inyección

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- sensación de opresión alrededor del pecho
- cansancio, debilidad

IRAOLA Y CIA S.A.
GLADIA FORTNOY
FARMACEUTICA

IRAOLA Y CIA S.A.
EUSANA FARMACEUTICA
IF-2018-26729889-APN-DEMANMAT



- agitación
- palidez
- enrojecimiento en el lugar de la inyección
- glándulas tiroideas muy activas
- oclusión del catéter intravenoso

Otros efectos adversos (se desconoce a cuantos pacientes afecta):

- acumulación de líquido en los pulmones (edema pulmonar)
- aumento de los niveles de azúcar (glucosa) en sangre

Comunicación de efectos adversos

Informe inmediatamente a su médico, ya que estos pueden ser signos de infección de la sangre o bajada de la presión arterial o hemorragias graves:

- Siente que el corazón le late más deprisa, o que tiene dolor en el pecho o dificultad para respirar.
- Siente que está mareado o siente desfallecimiento, especialmente estando de pie.
- Tiene fiebre o escalofríos.
- Sangra con mayor frecuencia, o durante periodos más prolongados.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

5. ¿Cómo debe conservarse Epoprostenol?

- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
 - Almacenar por debajo de los 25°C en lugar seco y al abrigo de la luz. Preferentemente mantener a una temperatura entre 15°C y 25°C.
 - No congelar.
 - La solución reconstituida debe ser inmediatamente diluida a la concentración final. Las soluciones diluidas de epoprostenol reciente preparadas se pueden administrar a 25°C, o se pueden conservar en el depósito de administración del fármaco para protegerlas de la luz durante un máximo de 8 días a una temperatura de 2°C a 8°C.
 - No utilizar este medicamento si advierte alguna partícula en la solución reconstituida.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Composición:

Epoprostenol 1.5 mg Polvo para solución para perfusión

El principio activo es epoprostenol.

Los demás componentes son manitol, arginina e hidróxido de sodio.

ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

RECORDATORIO: Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

GLADYS S. PORTNOY
 MARIA INDABURU
 IF 2018-26729689-APN-DERM#ANMAT
 DIRECTORA TECNICA



Aspecto de Epoprostenol y contenido del envase:

Polvo de color blanco o blanquecino en un vial de cristal transparente con tapón de goma y precinto de aluminio.

Cada estuche contiene un vial.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Titular del certificado:

Iraola y Cia SA

Viamonte 2146 piso 7-1056 CABA-Argentina

Directora técnica : Farm Susana E Indaburu MN 11653

Lugar de elaboración: Laboratorios Normon S.A.Ronda de Valdecarrizo 6- Tres Cantos, 28760

Madrid-España

Importado y comercializado por su representante en Argentina: Iraola y Cia SA

Fecha última revisión:

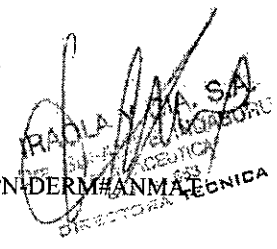
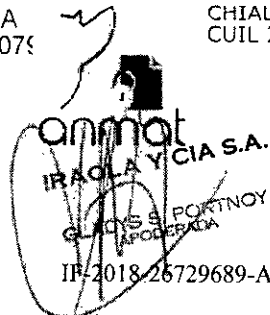


INDABURU Susana Elizabeth
CUIL 27206298303



Iraola y Cia SA
CUIT 305598079
Presidencia

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-26729689-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Junio de 2018

Referencia: 4884-18-7 INFORMACIÓN PACIENTE EPOPROSTENOL NORMON 1.5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.05 12:11:54 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.05 12:11:55 -03 00'