



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-09442303-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-09442303-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VELETRI / EPOPROSTENOL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, EPOPROSTENOL (COMO EPOPROSTENOL SODICO) 0,5 mg – 1,5 mg; aprobado por Certificado N° 57.782.

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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VELETRI / EPOPROSTENOL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, EPOPROSTENOL (COMO EPOPROSTENOL SODICO) 0,5 mg – 1,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-44442012-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-44442162-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.782 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-09442303-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rp

Proyecto de prospecto

VELETRI® EPOPROSTENOL 0,5 mg; 1,5 mg Polvo liofilizado para inyectable

Vía endovenosa
Industria Italiana

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada vial de VELETRI® 0,5 mg contiene: Epoprostenol 0,5 mg (como epoprostenol sódico).
Excipientes: Sacarosa, arginina, hidróxido de sódico

Cada vial de VELETRI® 1,5 mg contiene: Epoprostenol 1,5 mg (como epoprostenol sódico).
Excipientes: Sacarosa, arginina, hidróxido de sódico

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos; Inhibidores de la agregación plaquetaria excl. heparina. Código ATC: B01AC09

INDICACIONES

VELETRI® está indicado para:

Hipertensión arterial pulmonar

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

Diálisis renal

VELETRI® 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 VELETRI® es mayor al pH de otros productos de epoprostenol.

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

Comparado con otras soluciones diluidas de epoprostenol tamponadas con glicina, VELETRI® contiene l-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).

Mecanismo de acción

El epoprostenol sódico, la sal monosódica de epoprostenol, es una prostaglandina natural producida por la capa íntima de los vasos sanguíneos. El epoprostenol es el inhibidor de la agregación plaquetaria más potente que se conoce. También es un potente vasodilatador.

Muchas de las acciones del epoprostenol se ejercen por estimulación de la adenilato ciclasa, lo que conduce a un incremento de los niveles intracelulares de adenosín 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 la 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 del epoprostenol sobre la presión arterial pulmonar media (PAPm) en pacientes con HAP idiopática o hereditaria fueron variables y poco importantes.

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, y los cambios hemodinámicos debidos a epoprostenol vuelven a los valores basales al cabo de 10 minutos de la finalización de perfusiones de 60 minutos a dosis de 1 a 16 ng/kg/min.

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

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.

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

Eficacia clínica y seguridad

Hipertensión arterial pulmonar

Las perfusiones continuas crónicas de epoprostenol en pacientes con HAP 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 mejorías 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 a -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 significativas entre los pacientes que recibieron epoprostenol de forma crónica y 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 ejercicio (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 vs. 4 metros; media: 55 vs. 4 metros). Las mejorías fueron evidentes ya en la primera semana de tratamiento. Al final del periodo 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

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

aleatorizado de 12 semanas de duración que comparó el epoprostenol administrado junto con el 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 siguientes medicamentos: 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 estadísticamente significativa ($p < 0,001$) 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 mejorías fueron evidentes en algunos pacientes al final de la primera semana de tratamiento. Los aumentos en la capacidad de ejercicio fueron acompañados por mejorías estadísticamente significativas en la disnea, medidas por el Índice de Disnea de 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. Sin embargo, 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 estadísticamente significativa en la supervivencia al cabo de 12 semanas en los pacientes con HAP/enfermedades del espectro de la esclerodermia tratados con 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

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 intradiálisis del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina, eliminación intradiálisis 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

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

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.

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.

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

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 vida media del epoprostenol, no se ha considerado apropiado ningún análisis preciso y exacto para la cuantificación del epoprostenol en líquidos biológicos.

El epoprostenol administrado por vía intravenosa se distribuye rápidamente desde la sangre a los tejidos.

A pH y temperatura fisiológicos normales, el epoprostenol se descompone espontáneamente a 6-oxo-prostaglandina 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, el epoprostenol no se metaboliza durante su paso por la circulación pulmonar.

En humanos, se prevé que la vida media de la descomposición espontánea a 6-oxo-prostaglandina 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.

DATOS PRECLÍNICOS DE 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

Posología

Hipertensión arterial pulmonar

VELETRI® está indicado únicamente para perfusión continua por vía intravenosa.

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 se debe realizar 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 VELETRI® 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 se deben iniciar a 4 ng/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 ng/kg/min, la perfusión de larga duración debe comenzar con 1 ng/kg/min.

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 VELETRI®.

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 bipedestación y en decúbito supino, así como la frecuencia cardíaca, 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 VELETRI® o grandes

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

reducciones repentinas en las velocidades de perfusión debido al riesgo de un posible efecto rebote potencialmente mortal (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida (por ejemplo, pérdida de conciencia, colapso, etc.), las velocidades de perfusión de VELETRI® se deben ajustar únicamente bajo indicación médica.

Diálisis renal

VELETRI® 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 VELETRI® 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 cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Población pediátrica

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

Forma de administración

La administración a largo plazo de VELETRI® 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 VELETRI®, y en la preparación y el cambio del sistema de liberación del fármaco de la bomba y equipo de perfusión.

Información adicional sobre posibles materiales adecuados, bombas ambulatorias e instrucciones para conectar los sistemas de acceso i.v. para ser utilizadas en la administración de VELETRI® se describen en la sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

Reducción del riesgo de infección sanguínea relacionada con el catéter

Se debe prestar 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.

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

El cuidado del catéter venoso central y del lugar de salida del catéter debe seguir los principios médicos establecidos.

Se deben utilizar 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 polietersulfona. El equipo de perfusión y el filtro en línea se deben cambiar al menos cada 48 horas (ver “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”).

Preparación de la solución inyectable intravenosa de VELETRI®

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.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

VELETRI® no se debe administrar como inyección en bolo.

CONTRAINDICACIONES

VELETRI® 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.
- VELETRI® 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 una concentración de 90.000 ng/ml, 11,7 para una concentración de 45.000 ng/ml a 11,0 para una 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.

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

VELETRI® 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 (Ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

Si apareciera una hipotensión excesiva durante la administración de VELETRI®, se debe reducir la dosis o interrumpir la perfusión. En caso de sobredosis la hipotensión puede ser profunda y puede ocasionar pérdida de conciencia (Ver “Sobredosis”).

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

VELETRI® 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 VELETRI®.

Los efectos de VELETRI® 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 (Ver “Reacciones Adversas”).

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. VELETRI® no se debe utilizar de forma crónica en los pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de inicio de la dosis (ver “Contraindicaciones”).

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 (Ver “posología y Forma de administración”).

VELETRI® 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 VELETRI® 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 VELETRI® pueden conducir a un rápido deterioro sintomático. La decisión de administrar VELETRI® 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 VELETRI® se 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

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

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

Durante la diálisis renal con VELETRI®, hay que asegurarse de que el gasto cardíaco se incrementa al menos de forma que no disminuya el aporte de oxígeno al tejido periférico.

VELETRI® 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 algunas determinaciones tales como el tiempo de coagulación activado en sangre total.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Los efectos vasodilatadores de VELETRI® pueden aumentar o ser aumentados por el uso concomitante de otros vasodilatadores.

Como se ha notificado con otros análogos de prostaglandinas, VELETRI® 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 VELETRI®.

Los pacientes tratados con digoxina pueden mostrar elevaciones de las concentraciones de digoxina tras iniciar el tratamiento con VELETRI®, 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 del epoprostenol en mujeres embarazadas.

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (Ver “Datos preclínicos de seguridad”).

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 el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con VELETRI®.

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 (Ver “Datos preclínicos de seguridad”).

EFFECTOS 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 VELETRI® utilizado en diálisis renal sobre la capacidad para 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 VELETRI®) ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

Frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas, sangrado en diversas localizaciones (p. ej., pulmonar, gastrointestinal, epistaxis, intracraneal, posprocedimiento, retroperitoneal)
Frecuencia no conocida	Esplenomegalia, hiperesplenismo
Trastornos endocrinos	
Muy raros	Hipertiroidismo
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, nerviosismo
Muy raros	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Taquicardia ² , bradicardia ³
Desconocidos	Insuficiencia cardíaca de gasto elevado
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Rubor facial (observado incluso en pacientes anestesiados)
Frecuentes	Hipotensión
Muy raros	Palidez
Frecuencia no conocida	Ascitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuencia no conocida	Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Cólico abdominal, a veces descrito como malestar abdominal
Poco frecuentes	Boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea
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
Raros	Infección local*
Muy raros	Eritema en el lugar de la perfusión*, oclusión del catéter i.v. largo*, desfallecimiento, opresión en el pecho
Exploraciones complementarias	
Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles de glucosa en sangre

* Asociado con el sistema de administración de epoprostenol

¹ Se han notificado infecciones relacionadas con el catéter causadas por microorganismos que no siempre se consideran patógenos (incluidos *Micrococcus*).

² Se ha descrito taquicardia como respuesta a dosis de epoprostenol de 5 ng/kg/min e inferiores.

³ Ha aparecido bradicardia, a veces acompañada de hipotensión ortostática, en voluntarios sanos, a dosis de epoprostenol superiores a 5 ng/kg/min. Tras la administración por vía intravenosa de una dosis de epoprostenol equivalente a 30 ng/kg/min en voluntarios sanos conscientes, ha aparecido bradicardia asociada a un descenso considerable de la presión arterial sistólica y diastólica.

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

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*

SOBREDOSIS

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

En general, los acontecimientos observados después de una sobredosis de VELETRI® 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 la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar desde 15°C hasta 25°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. Almacenar por debajo de los 25°C en lugar seco y al abrigo de la luz. Preferentemente mantener entre 15°C y 25°C. No congelar.

Forma reconstituida

Conservar desde 2°C hasta 8°C.

La solución reconstituida debe ser inmediatamente diluida a la concentración final. Las soluciones diluidas de epoprostenol recientemente 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.

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

En base a los datos disponibles de las pruebas internas e instrucciones de uso del fabricante de los accesorios, entre los materiales posiblemente compatibles para la preparación y la administración se incluyen:

- Acrílicos
- Acrilonitrilo butadieno estireno (ABS)
- Policarbonato
- Polietersulfona
- Polipropileno
- Politetrafluoroetileno (PTFE)
- Poliuretano
- Cloruro de polivinilo (PVC) (plastificado con DEHP)
- Silicona

Se desconoce si el tereftalato de polietileno (PET) y el tereftalato de polietilenglicol (PETG) son compatibles con VELETRI, ya que estos materiales no se han probado con VELETRI, por lo que no se recomienda su uso.

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

Al conectar el equipo de perfusión, asegúrese que no hay solución diluida en el espacio entre el sistema de acceso intravenoso, y la conexión luer-lock. Las primeras gotas que salen del equipo de perfusión se deben limpiarse a fondo antes de conectar el equipo de perfusión al sistema de acceso intravenoso.

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 VELETRI® depende del pH.

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

Cualquier dilución posterior se debe realizar 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.

Diálisis renal

Hay disponible 1 tamaño de envase para su uso en el tratamiento de la diálisis renal: 1 vial que contiene VELETRI® estéril liofilizado, equivalente a 0,5 mg de VELETRI® suministrado solo.

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

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 VELETRI® 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 partículas o decoloración. La eliminación de la solución reconstituida no utilizada se realizará de acuerdo a la normativa local.

Dilución

La solución reconstituida se debe diluir inmediatamente hasta la concentración final. Cualquier dilución posterior se debe realizar con el mismo diluyente utilizado para la reconstitución del polvo estéril liofilizado.

Cálculo de la velocidad de perfusión

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

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

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

Una dilución empleada habitualmente es 2000 ng/ml de VELETRI®:

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 2 tamaños de envases para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar:

- 1 vial que contiene VELETRI® estéril liofilizado, equivalente a 0,5 mg de VELETRI® suministrado solo.
- 1 vial que contiene VELETRI® estéril liofilizado, equivalente a 1,5 mg de VELETRI® 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 VELETRI® y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo. Se debe examinar la solución reconstituida antes

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

de proceder a su dilución. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración. La eliminación de la solución reconstituida no utilizada se realizará de acuerdo con la normativa local.

Dilución

La solución reconstituida se debe diluir inmediatamente hasta la concentración final. Cualquier dilución posterior se debe realizar con el mismo diluyente utilizado para la reconstitución del polvo estéril liofilizado.

Cuando VELETRI® se administra de forma crónica, se debe preparar en un depósito de administración del fármaco apropiado para la bomba de perfusión. Solo se deben usar 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 se deben cambiar al menos cada 48 horas (Ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

El vial que contiene 0,5 mg de epoprostenol debe utilizarse para la preparación de soluciones con concentraciones finales inferiores a 15.000 ng/ml.

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

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

Concentración final (ng/ml)	Instrucciones
3000 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.
5000 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 dos viales de 0,5 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.
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 todo el contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 50 ml.

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

* En la administración de VELETRI® a largo plazo pueden ser necesarias soluciones con concentraciones finales mayores.

VELETRI® 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

Intervalo de concentraciones finales	Administración inmediata*	Si se conserva durante un máximo de 8 días a una temperatura de 2°C a 8°C*
≥ 3000 ng/ml y < 15000 ng/ml	48 horas	24 horas
≥ 15000 ng/ml	48 horas	48 horas

No exponer la solución totalmente 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:

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

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

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

Tabla 3: Velocidades de perfusión para VELETRI® 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	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
Caudal en ml/h										

Tabla 4: Velocidades de perfusión para VELETRI® a una concentración de 15.000 ng/ml

Ejemplo de dosificación usando una concentración de 15.000 ng/ml										
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

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								

Tabla 5: Velocidades de perfusión para VELETRI® 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	2,0
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 VELETRI® a largo plazo pueden ser necesarias dosis más altas y, por lo tanto, soluciones más concentradas.

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

PRESENTACIÓN

VELETRI® se presenta en envases conteniendo 1 vial.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Patheon Italia S.p.A., Viale G.B. Stucchi 110, Monza, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
 Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es

Producto: VELETRI®
Nro de registro: 57.782



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta.
Certificado N° 57.782
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

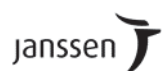
Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca Registrada



Fecha de última revisión:

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PI_ESP Nov-22_V2.1_es



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-09442303- JANSSEN - Prospectos - Certificado N57.782

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.20 19:06:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.20 19:06:02 -03:00

Proyecto de información para el paciente

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VELETRI®
EPOPROSTENOL 0,5 mg; 1,5 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Vía endovenosa
Industria Italiana

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- 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.

Qué hay en este prospecto

1. Qué es VELETRI® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar VELETRI®
3. Cómo usar VELETRI®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VELETRI®
6. Contenido del envase e Información adicional

1. Qué es VELETRI® y para qué se utiliza

VELETRI® 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.

VELETRI® 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. VELETRI® ensancha los vasos sanguíneos para disminuir la presión de la sangre en los pulmones.

VELETRI® se utiliza para prevenir la coagulación de la sangre durante la diálisis renal cuando no se puede utilizar heparina.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar VELETRI®

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PIL_ESP Nov-22_V2.1_es

Página 1 de 8

No use VELETRI®:

- Si es alérgico a VELETRI® o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- 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 VELETRI® hasta que haya consultado a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar VELETRI®.

VELETRI® contiene sodio (menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis).

Antes de que le administren VELETRI® su médico necesita saber:

- si tiene problemas de sangrado.

Lesiones en la piel en el lugar de inyección

VELETRI® se inyecta en una vena. Es importante que el medicamento no se filtre de la vena al tejido circundante. Si lo hace, la piel podría resultar dañada. Los síntomas son:

- Sensibilidad
- Quemazón
- Escozor
- Hinchazón
- Enrojecimiento

Esto puede estar seguido de la formación de ampollas y descamación de la piel. Es importante que compruebe el lugar de la inyección mientras recibe tratamiento con VELETRI®.

Contacte inmediatamente con el hospital si la zona de inyección se vuelve dolorosa, le escuece o se inflama o si nota cualquier formación de ampollas o descamación.

Efecto de VELETRI® sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca

VELETRI® puede causar que su corazón lata más deprisa o despacio. También su presión sanguínea puede volverse muy baja. Mientras esté siendo tratado con VELETRI®, se le controlará 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.

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PIL_ESP Nov-22_V2.1_es

Página 2 de 8

Niños y adolescentes

Todavía no ha sido establecida la seguridad y eficacia de VELETRI® en niños.

Otros medicamentos y VELETRI®

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluidos los adquiridos sin receta médica.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de VELETRI®, o hacer que sea más probable que aumenten sus efectos secundarios. VELETRI® también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos si se toman al mismo tiempo.

Entre estos medicamentos se incluyen:

- Medicamentos utilizados para tratar la presión sanguínea 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 “aínes”)
- Digoxina (utilizado para el tratamiento de enfermedades cardíacas)

Informe 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 está planeando tener un bebé, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento, ya que sus síntomas podrían empeorar durante el embarazo.

Se desconoce si los componentes de VELETRI® pueden pasar a la leche materna. Debe interrumpir la lactancia mientras esté siendo tratada con VELETRI®.

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.

3. Cómo usar VELETRI®

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

VELETRI® se presenta en forma de polvo en un pequeño vial de vidrio. El polvo debe disolverse antes de su uso.

Specialist: NP

HA approval date:

MAF revision: EM

QC: GFM

AR_EPOP_INJpow_PIL_ESP Nov-22_V2.1_es

Página 3 de 8

VELETRI® no se debe administrar mediante inyección rápida en la vena. Siempre se debe administrar mediante perfusión intravenosa.

Su médico decidirá qué cantidad de VELETRI® 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.

VELETRI® 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 monitorearlo e identificar la mejor dosis para usted.

Comenzará con una perfusión de VELETRI®. Se irá aumentando la dosis, hasta que sus síntomas se alivien, y se controlen los efectos adversos. Una vez se haya identificado la mejor dosis, se le colocará un catéter permanente (vía) en una de sus venas. Usted podrá ser tratado utilizando una bomba de perfusión.

Diálisis renal

Se le administrará una perfusión de VELETRI® durante la diálisis.

Uso de VELETRI® en casa (únicamente para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar)

Si está siendo tratado en su casa, su médico le enseñará cómo preparar y usar VELETRI®. También le indicarán cómo debe interrumpir el tratamiento si fuese necesario. La interrupción de VELETRI® se debe realizar gradualmente. Es muy importante que siga cuidadosamente todas las instrucciones.

VELETRI® se proporciona en forma de polvo en un vial de vidrio. Antes de su uso, el polvo debe disolverse en un líquido. El líquido no contiene conservantes. Debe 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, de lo contrario se podría infectar. Su médico le enseñará cómo limpiar el catéter y el área alrededor de este. Es muy importante que siga cuidadosamente 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 indique su médico, para reducir el riesgo de infección.

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PIL_ESP Nov-22_V2.1_es

Página 4 de 8

Cuando conecte de nuevo su equipo de perfusión, asegúrese siempre de limpiar siempre las gotas sobrantes para que no haya líquido en el espacio exterior entre el equipo de perfusión y los conectores del catéter, ya que esto puede dañar los materiales

Si recibe más VELETRI® del que debe

Busque atención médica urgente si piensa que ha utilizado o se le ha administrado demasiado VELETRI®. 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 la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Si olvidó usar VELETRI®

No administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con VELETRI®

La interrupción de VELETRI® se debe realizar gradualmente. Si se interrumpe el tratamiento demasiado rápido, puede tener efectos secundarios graves, incluyendo 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 VELETRI®, póngase inmediatamente en contacto con su médico u hospital.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, VELETRI® puede causar efectos secundarios, 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
- Vómitos
- Sensación de malestar (náuseas)
- Diarrea

Specialist: NP

HA approval date:

MAF revision: EM

QC: GFM

AR_EPOP_INJpow_PIL_ESP Nov-22_V2.1_es

Página 5 de 8

- 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 aparecer en los análisis de sangre

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

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
- Sensación de cansancio, debilidad
- Sensación de agitación
- Palidez
- Enrojecimiento en el lugar de inyección
- Glándulas tiroideas hiperactivas
- Oclusión del catéter intravenoso

Otros efectos adversos

No se conoce a cuántas personas puede afectar:

- Aumento del tamaño o de la actividad del bazo
- Acumulación de líquido en los pulmones (edema pulmonar)

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PIL_ESP Nov-22_V2.1_es

Página 6 de 8

- Aumento de los niveles de azúcar (glucosa) en sangre
- Ascitis (acumulación de líquido en el abdomen)
- Mucho bombeo de sangre desde el corazón llevando a falta de aire, fatiga, hinchazón de las piernas y abdomen debido a la acumulación de líquido, tos persistente.

Comunicación de efectos adversos

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

- Siente que el corazón está latiendo más rápido, o que tiene dolor en el pecho o falta de aire
- Siente que está mareado o sensación de desmayo, especialmente estando de pie
- Tiene fiebre o escalofríos
- Tiene períodos de sangrado más frecuentes o más prolongados

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

5. Conservación de VELETRI®

Conservar desde 15°C hasta 25°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. Almacenar por debajo de los 25°C en lugar seco y al abrigo de la luz. Preferentemente mantener entre 15°C y 25°C. No congelar.

Forma reconstituida

Conservar desde 2°C hasta 8°C

La solución reconstituida debe ser inmediatamente diluida a la concentración final. Las soluciones diluidas de epoprostenol recientemente 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 utilice este medicamento si observa alguna partícula en la solución reconstituida.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición

Cada vial de VELETRI® 0,5 mg contiene: Epoprostenol 0,5 mg (como epoprostenol sódico).

Excipientes: Sacarosa, arginina, hidróxido de sodio

Specialist: NP

MAF revision: EM

QC: GFM

HA approval date:

AR_EPOP_INJpow_PIL_ESP Nov-22_V2.1_es

Página 7 de 8

Cada vial de VELETRI® 1,5 mg contiene: Epoprostenol 1,5 mg (como epoprostenol sódico).
Excipientes: Sacarosa, arginina, hidróxido de sodio

Aspecto de VELETRI® y contenido del envase

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

VELETRI® se presenta en envases conteniendo 1 ampolla.

*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*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Patheon Italia S.p.A., Viale G.B. Stucchi 110, Monza, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta
Certificado N° 57.782
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca Registrada



Fecha de última revisión:



Specialist: NP
GIORLANDO Veronica Dana
CUIL 27345065879
Approval date:

MAF revision: EM

QC: GFM

AR_EPOP_INJpow_PIL_ESP Nov-22_V2.1_es

Página 8 de 8



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-09442303- JANSSEN - inf pacientes - Certificado N57.782

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.20 19:06:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.20 19:06:29 -03:00