



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

**Disposición**

**Número:** DI-2018-2151-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 30 de Noviembre 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 corrección del error material que se habría deslizado en la Disposición DI-2018-6522-APN-ANMAT#MS, por la cual se autorizan 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, aprobada por Certificado N° 58.683.

Que el error detectado recae en los prospectos e información para el paciente autorizados.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

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

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

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:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase el error material detectado en la Disposición DI-2018-6522-APN-

ANMAT#MS y autorizase el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2018-44043497-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-44043597-APN-DERM#ANMAT

ARTÍCULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.683 siempre que el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Cumplido, archívese.

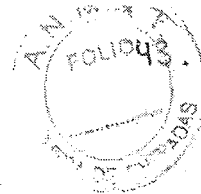
Expediente N°: 1-0047-0000-004884-18-7

mb

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2018.11.30 11:25:25 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
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: 2018.11.30 11:25:26 -03'00'



## PROYECTO DE PROSPECTO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epoprostenol NORMON 1,5

Epoprostenol 1,5 mg polvo para solución para perfusión.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene epoprostenol de sodio equivalente a 1,5 mg de epoprostenol.

Excipiente(s) con efecto conocido: contiene 0,2 mmol de sodio (4,7 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco o casi blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

Grupo farmacoterapéutico: agente antitrombótico, inhibidor de la agregación plaquetaria.  
Código ATC: B01AC09

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Epoprostenol NORMON está indicado para: Hipertensión Arterial Pulmonar: Epoprostenol NORMON está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (hipertensión arterial pulmonar idiopática o heredable e hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo) en pacientes con síntomas pertenecientes a las Clases funcionales III y IV según la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio (ver sección 5.1).

Diálisis Renal: Epoprostenol NORMON está indicado para el uso en hemodiálisis en situaciones de emergencia cuando la utilización de heparina conlleva un alto riesgo de causar o exacerbar la hemorragia o cuando la heparina está contraindicada (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Epoprostenol está indicado únicamente para perfusión continua por vía intravenosa.

Hipertensión Arterial Pulmonar.



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

*Búsqueda de dosis de corta duración (aguda):*

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

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

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

*Perfusión continua de larga duración:*

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

*Ajustes de dosis:*

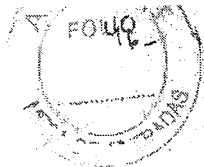
Los cambios en la velocidad de perfusión de larga duración se deben basar en la persistencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar en el paciente o en la aparición de reacciones adversas debidas a dosis excesivas de Epoprostenol NORMON.

En general, se debe esperar la necesidad de incrementos en la dosis con respecto a la dosis inicial de larga duración. Se debe considerar un incremento de dosis si los síntomas de hipertensión arterial pulmonar persisten o recurren después de una mejoría. La velocidad de perfusión se debe incrementar en 1 a 2 nanogramos/kg/min a intervalos suficientes para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser, de al menos, 15 minutos. Una vez establecida una nueva velocidad de perfusión, se debe observar al paciente, controlando la presión sanguínea en posición erecta y en posición supina así como el ritmo cardíaco durante varias horas para asegurar 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 a veces se pueden resolver sin ajuste de dosis. Las disminuciones de dosis se deben hacer gradualmente con disminuciones de 2 nanogramos/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis. Se deben evitar la retirada brusca de Epoprostenol NORMON o grandes reducciones repentinas en las velocidades de perfusión debido al riesgo de un posible efecto rebote fatal (ver sección 4.4). Excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida (por ejemplo inconsciencia, colapso, etc.), las velocidades de perfusión de Epoprostenol NORMON se deben ajustar únicamente bajo indicación de un médico.

IRAOLA Y CIA S.A.  
GLADISE...  
AFOD...  
IF-2018-44043497-APN-DE...  
página 2 de 18





Uso después de la reconstitución e inmediata dilución hasta la concentración final:

Epoprostenol NORMON reconstituido con 5 ml de agua para inyección o cloruro sódico 0,9% e inmediatamente diluido hasta la concentración final en el depósito de administración del fármaco se puede administrar según las condiciones de uso indicadas en la tabla siguiente:

Máxima duración de la administración (horas) a temperatura ambiente (25°C) de las soluciones diluidas totalmente en el depósito de administración del fármaco			
Concentración final	Administración inmediata	Almacenado a 2-8°C durante 1 día	Almacenado a 2-8°C durante 7 días
30.000 ng/ml	48 h	24 h	24 h
15.000 ng/ml	24 h	12 h	No usar
5.000 ng/ml	12 h	No usar	No usar

Estas soluciones deben protegerse de la luz.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Epoprostenol no se debe administrar como inyección en bolo.

#### 4.3. Contraindicaciones

Epoprostenol NORMON está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.,
- con insuficiencia cardiaca congestiva derivada de una disfunción grave del ventrículo izquierdo, Epoprostenol NORMON no se debe utilizar de forma crónica en aquellos pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

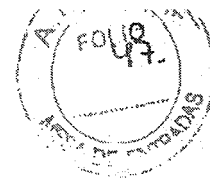
Debido al pH elevado de las soluciones finales para perfusión, se debe tener precaución para evitar la extravasación durante su administración y el riesgo consecuente de daño tisular.

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

Epoprostenol es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, por tanto, se debe considerar un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo de sangrado (ver sección 4.5).

Si apareciera una hipotensión excesiva durante la administración de Epoprostenol NORMON, se debe reducir la dosis o interrumpir la perfusión. En caso de sobredosis la hipotensión puede ser profunda y puede ocasionar una pérdida de conciencia (ver sección 4.9).

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



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

Los efectos de epoprostenol sobre el ritmo cardiaco pueden estar enmascarados por el uso conjunto de otros medicamentos que afecten a los reflejos cardiovasculares.

Se aconseja extremar la precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Se han notificado casos de niveles de glucosa en suero elevados (ver sección 4.8).

#### Hipertensión Arterial Pulmonar

Algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar han desarrollado edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis, que puede estar relacionado con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. Epoprostenol NORMON no se debe utilizar de forma crónica en pacientes que desarrollan edema pulmonar durante el inicio de la dosis (ver sección 4.3).

Se deben evitar una retirada o una interrupción de la perfusión brusca, excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida. Una interrupción brusca del tratamiento puede provocar un rebote de la hipertensión arterial pulmonar dando lugar a mareo, astenia, aumento de disnea, y puede conducir a la muerte (ver sección 4.2).

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

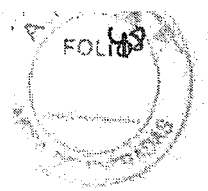
#### Diálisis Renal

El efecto hipotensor de Epoprostenol NORMON 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 NORMON se debe asegurar que el gasto cardiaco se incrementa al menos de forma que no disminuya la liberación de oxígeno al tejido periférico.

Epoprostenol no es un anticoagulante convencional. Epoprostenol ha sido utilizado con éxito en lugar de heparina en diálisis renal, pero en una pequeña proporción de las diálisis, ha tenido lugar coagulación en el circuito de ésta, precisándose la interrupción de la misma. Cuando Epoprostenol NORMON se utiliza solo, pueden no ser fiables determinaciones tales como el tiempo de coagulación activado en sangre total.

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



#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

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.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de epoprostenol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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

##### Lactancia

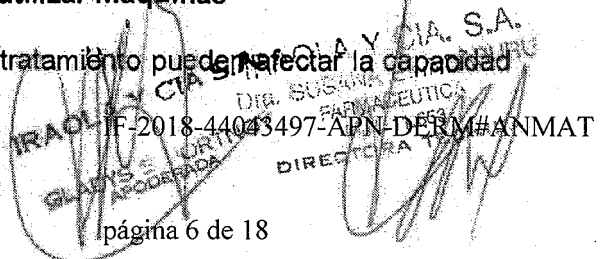
Se desconoce si epoprostenol o sus metabolitos se excretan en leche humana. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Epoprostenol NORMON.

##### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de epoprostenol sobre la fertilidad en humanos. Los estudios de reproducción en animales no mostraron efectos dañinos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La hipertensión arterial pulmonar y el manejo de su tratamiento pueden afectar la capacidad para conducir y manejar máquinas.





No existen datos relativos al efecto de epoprostenol utilizado en diálisis renal sobre la capacidad de conducir o manejar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

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

##### Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Sepsis, septicemia (generalmente relacionada con el sistema de administración de epoprostenol)

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Disminución del recuento de plaquetas, sangrado en diversas localizaciones (por ejemplo pulmonar, gastrointestinal, epistaxis, intracraneal, postprocedimiento, retroperitoneal)

##### Trastornos endocrinos

Muy raras: Hipertiroidismo

##### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Ansiedad, nerviosismo

Muy raras: Agitación

##### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

##### Trastornos cardiacos

Frecuentes: Taquicardia<sup>2</sup>, bradicardia<sup>3</sup>

Frecuencia desconocida: insuficiencia cardíaca de gasto elevado.

##### Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Rubor facial (observado incluso en pacientes anestesiados)

Frecuentes: Hipotensión

Muy raras: Palidez

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Edema pulmonar

##### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea

Frecuentes: Cólico abdominal, a veces descrito como malestar abdominal

Poco frecuentes: Sequedad de boca

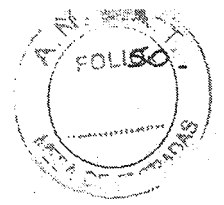
##### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción

Poco frecuentes: Sudoración

##### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

IRAOLA Y CIA S.A.  
GLADYS BORTNOY  
DIRECCION GENERAL  
CALLE SUSANA 1000  
BARRIO LA ACEITUNA  
MONTEVideo  
TEL: 2018-44043497-APN.DERM#ANMAT



Muy frecuentes: Dolor de mandíbula  
Frecuentes: Artralgia

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Dolor (inespecífico)  
Frecuentes: Dolor en el lugar de la inyección\*, dolor torácico Raras: Infección local\*  
Muy raras: Enrojecimiento sobre el lugar de perfusión \*, oclusión del catéter intravenoso largo \*, desfallecimiento, opresión en el pecho

#### **Investigaciones**

Frecuencia no conocida: Aumento de la glucosa en sangre

\* Asociado con el sistema de administración de epoprostenol.

1

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

2

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

3

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

#### 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**

#### **4.9. Sobredosis**

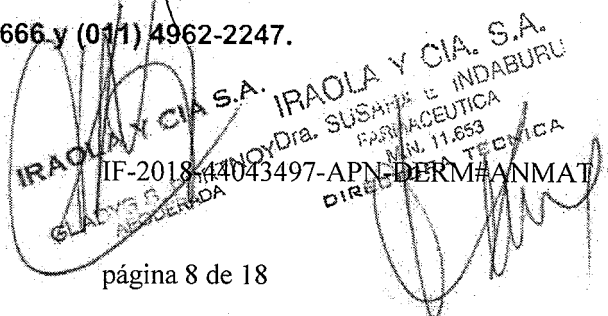
Es probable que la hipotensión sea la característica principal de la sobredosis. En general, los acontecimientos observados por causa de una sobredosis de epoprostenol son una manifestación exagerada de los efectos farmacológicos del fármaco (por ej. hipotensión y complicaciones de la hipotensión).

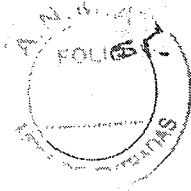
En caso de sobredosis, reducir la dosis o interrumpir la perfusión e iniciar las medidas de apoyo apropiadas como por ejemplo, expansión del volumen plasmático y/o ajuste del flujo de la bomba.

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

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

**Hospital Posadas: (011) 4658-7777.**





## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

Epoprostenol de sodio, 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 3'5' monofosfato cíclico (AMPC). En las plaquetas humanas, se ha descrito una estimulación secuencial de la adenilato ciclasa, seguida de una activación de la fosfodiesterasa. Niveles elevados de AMPC regulan las concentraciones intracelulares de calcio por estimulación de su eliminación, inhibiéndose consecuentemente la agregación plaquetaria, por la reducción del calcio citoplásmico, de lo cual depende la variación de la forma de las plaquetas, el grado de agregación y la reacción de liberación.

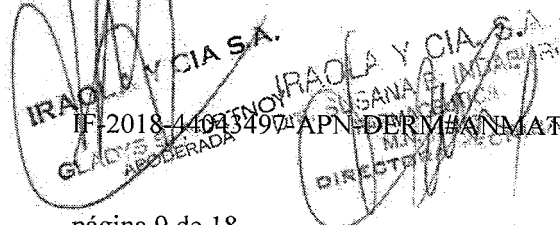
#### Efectos farmacodinámicos

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

#### **Hipertensión Arterial Pulmonar**

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

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





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

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

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

Al cabo de 12 semanas, se observó una diferencia estadística ( $p<0,001$ ) en el cambio respecto a los valores basales del TM6M en el grupo que recibió epoprostenol y el tratamiento convencional en comparación con el grupo que recibió el tratamiento convencional solo (mediana; 63,5 vs. -36,0 metros; media: 42,9 vs. - 40,7 metros).

Las mejoras fueron evidentes en algunos pacientes al final de la primera semana de tratamiento. Aumentos en la capacidad del ejercicio fueron acompañados por mejoras estadísticamente significativas en la disnea, medido por el Índice de Disnea Borg. En la semana 12, la clase funcional NYHA mejoró en 21 de los 51 (41%) pacientes tratados con epoprostenol en comparación con ninguno de los 48 pacientes tratados con el tratamiento convencional solo. Sin embargo, no mostraron cambios en la clase funcional más pacientes en ambos grupos de tratamiento (28/51 [55%] con epoprostenol y 35/48 [73%] con el tratamiento convencional solo), y empeoraron 2/51 (4%) con epoprostenol y 13/48 (27%)

2018-44043497-ARNDERMAT  
CLINICA DE ENFERMEDADES DE LA PIEL  
DIRECCION GENERAL DE ATENCION ESPECIALIZADA  
S.A. ARBU  
FARMACIA  
LN. 1  
DIRECCION GENERAL DE ATENCION ESPECIALIZADA



hemorragias sangraban con menor frecuencia con el uso de epoprostenol que con el uso de heparina, se realizaron dos estudios principales controlados prospectivamente. Cada paciente fue asignado aleatorizadamente a una secuencia de diálisis con heparina o epoprostenol y recibieron hasta 6 diálisis por entrada en un estudio y hasta 3 diálisis por entrada en otro estudio.

El riesgo de hemorragia se definió como:

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

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

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

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

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

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

## 5.2. 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.

IRADUACIA S.A.  
GLORIA G. CURTNOY  
IF-2018-44043497-APN-DEMA-ANMAT  
M.N. 11.111.111  
DIRECTORA TÉCNICA



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

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

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

En el hombre, se espera que la semivida de la descomposición espontánea a 6-oxo- prostaglandin F1alfa no supere los 6 minutos, pudiendo ser tan sólo de 2 a 3 minutos, tal y como se ha determinado a partir de velocidades de degradación in vitro de epoprostenol en sangre humana completa.

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

**5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

**6 DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1. Lista de excipientes**

- Manitol
- Arginina
- Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

**6.2. Incompatibilidades**

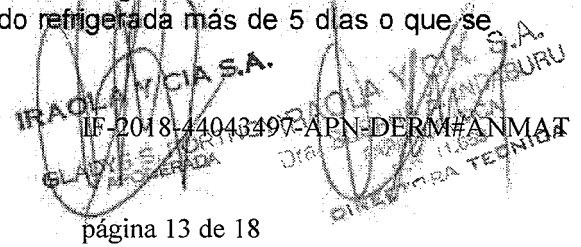
Epoprostenol NORMON únicamente es estable cuando se reconstituye con agua para inyección o cloruro sódico 0,9%. Este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos, excepto con los mencionados en la sección 4.2.

**6.3. Período de validez**

2 años.

Uso después del almacenamiento de la solución reconstituida:

Antes del uso, las soluciones de Epoprostenol NORMON reconstituido con 5 ml de agua para inyección o cloruro sódico 0,9% deben protegerse de la luz y son químicamente estables durante 5 días si se mantienen refrigeradas a 2-8°C o hasta 48 horas si se mantienen a 25°C. No congelar las soluciones reconstituidas de Epoprostenol NORMON; desechar cualquier solución reconstituida que haya sido congelada. Asimismo, desechar cualquier solución reconstituida que se haya mantenido refrigerada más de 5 días o que se haya mantenido a 25°C más de 48 horas.





Antes de la administración, las soluciones reconstituidas de Epoprostenol NORMON deben diluirse posteriormente hasta la concentración final con el mismo diluyente utilizado para la reconstitución. Durante el uso, una solución diluida de Epoprostenol NORMON de 15.000 ng/ml o de concentración superior puede ser administrada durante un periodo de 24 horas a temperatura ambiente (si se emplean concentraciones menores, el depósito de la bomba debe cambiarse cada 12 horas cuando se administre a temperatura ambiente). Estas soluciones deben protegerse de la luz.

**Desde un punto de vista microbiológico:** El producto debe utilizarse inmediatamente. En caso de no utilizarse inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y no deberían extenderse más allá de 24 horas a 2 a 8°C, a menos que la reconstitución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

Uso después de la reconstitución e inmediata dilución hasta la concentración final:

Epoprostenol NORMON reconstituido con 5 ml de agua para inyección o cloruro sódico 0,9% e inmediatamente diluido hasta la concentración final en el depósito de administración del fármaco se puede administrar según las condiciones de uso indicadas en la tabla siguiente:

<b>Máxima duración de la administración (horas) a temperatura ambiente (25°C) de las soluciones diluidas totalmente en el depósito de administración del</b>			
Concentración final	Administración inmediata	Almacenado a 2-8°C durante 1 día	Almacenado a 2-8°C durante 7 días
30.000 ng/ml	48 h	24 h	24 h
15.000 ng/ml	24 h	12 h	No usar
5.000 ng/ml	12 h	No usar	No usar

Estas soluciones deben protegerse de la luz.

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad. No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver secciones 4.2 y 6.3.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Polvo liofilizado en vial de vidrio cerrado con tapón y precinto de aluminio.

Cada envase contiene un vial de polvo liofilizado.

El depósito de la bomba portátil utilizada para administrar Epoprostenol NORMON 1,5 mg debe ser de polipropileno o vidrio.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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.

S.A.  
 IF-2018-44043497-APN-DERM-ANMAT  
 Dra. Susana...  
 DIRECTORA TÉCNICA



**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 de Epoprostenol NORMON se deberá realizar en condiciones asépticas.

Si se reconstituye y se diluye como se describe en este apartado, las soluciones para perfusión de epoprostenol mantendrán un 90% de su potencia inicial.

**Diálisis renal**

**Reconstitución:**

Inyectar con una jeringa estéril 5 ml de agua para inyección o cloruro sódico 0,9% dentro del vial que contiene 1,5 mg de Epoprostenol NORMON liofilizado y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo. A esta solución se le denomina ahora solución concentrada y contiene 300.000 ng por ml de epoprostenol. Sólo esta solución concentrada es adecuada para posteriores diluciones antes del uso.

**Dilución:**

Para obtener una solución con una concentración de 30.000 ng por ml de epoprostenol: Extraer con la jeringa la solución concentrada y añadirla a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un volumen total final de 50 ml. Mezclar concienzudamente.

Para obtener una solución con una concentración de 5.000 ng por ml de epoprostenol: Extraer con la jeringa la solución concentrada y añadirla a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un volumen total final de 300 ml. Mezclar concienzudamente.

**Cálculo de la velocidad de perfusión:**

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

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

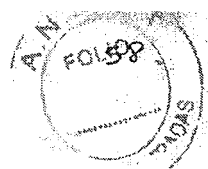
$$\text{Velocidad de perfusión (ml/h)} = \text{velocidad de perfusión (ml/min)} \times 60$$

**Fórmulas de velocidad de perfusión – ejemplos**

Cuando se utiliza Epoprostenol NORMON 1,5 mg en diálisis renal, éste se puede administrar como solución con una concentración de 30.000 ng/ml de epoprostenol (a) o como solución con una concentración de 5.000 ng/ml de epoprostenol (b).

a) Con la solución de 30.000 ng/ml de epoprostenol:

IRAOLA Y CIA. S.A.  
Dra. SUSANA E. INDABURU  
FABRICA DE FARMACIA  
M.P. 1.857  
DIRECTOR TECNICA  
ELATE 2018-44043497-APN-DERM/ANMAT  
página 15 de 18



Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (kilogramos)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	n/p*	n/p*	n/p*	n/p*	n/p*	n/p*	0,18	0,20
2	n/p*	n/p*	0,20	0,24	0,28	0,32	0,36	0,40
3	0,18	0,24	0,30	0,36	0,42	0,48	0,54	0,60
4	0,24	0,32	0,40	0,48	0,56	0,64	0,72	0,80
5	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	1,00
Velocidades de flujo en ml/hora								

\*Se requieren velocidades muy bajas.

b) Con la solución de 5.000 ng/ml de epoprostenol:

Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (kilogramos)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,4	0,5	0,6	0,7	0,9	1,0	1,1	1,2
2	0,7	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
3	1,1	1,5	1,8	2,2	2,5	2,9	3,2	3,6
4	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
5	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
Velocidades de flujo en ml/hora								

### Hipertensión arterial pulmonar

#### Reconstitución:

Se llevará a cabo de acuerdo a las instrucciones descritas para diálisis renal. Cuando se reconstituye un vial que contiene 1,5 mg de epoprostenol con 5 ml de agua para inyección o cloruro sódico 0,9%, la concentración resultante es de 300.000 ng/ml.

#### Dilución:

La solución concentrada debe ser diluida para ser utilizada en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

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

- 30.000 ng/ml: 1,5 mg de epoprostenol reconstituidos con 5 ml de agua para inyección o cloruro sódico 0,9% y diluidos a un volumen total de 50 ml en el mismo disolvente.
- 15.000 ng/ml: 1,5 mg de epoprostenol reconstituidos con 5 ml de agua para inyección o cloruro sódico 0,9% y diluidos a un volumen total de 100 ml en el mismo disolvente.

La concentración máxima recomendada para la administración en la hipertensión arterial pulmonar es de 60.000 ng/ml.

Epoprostenol NORMON no se debe administrar con otras soluciones o medicamentos parenterales cuando se administre en la hipertensión arterial pulmonar S.A.

Para diluir la solución concentrada, pasarla a una jeringa y dispensarla directamente en

Handwritten signatures and stamps, including a stamp with the text 'CLINIP-2018-4404349-7-APN-DERM#ANMAT'.

el casete de la bomba. A continuación, dispensar el diluyente adicional en la solución concentrada de Epoprostenol NORMON en el casete. Mezclar bien.

La bomba portátil utilizada para administrar Epoprostenol NORMON 1.5 mg debe (1) ser pequeña y ligera, (2) permitir el ajuste de las velocidades de perfusión en incrementos de nanogramos/kg/min, (3) tener alarmas para oclusión, finalización de la perfusión y batería baja, (4) proporcionar una exactitud de  $\pm 6\%$  de la velocidad programada, (5) ponerse en funcionamiento con presiones positivas (continuas o pulsátiles) con intervalos entre pulsos que no sobrepasen los 3 minutos a las velocidades de perfusión utilizadas para administrar Epoprostenol NORMON 1.5 mg. El depósito debe ser de polipropileno o vidrio.

Proteger las bolsas de perfusión de la luz durante la perfusión.

Cálculo de la velocidad de perfusión:

La velocidad de perfusión se puede calcular a partir de la fórmula descrita anteriormente para la diálisis renal. A continuación se cita un ejemplo de una concentración habitualmente utilizada en la hipertensión arterial pulmonar.

Velocidades de perfusión para una concentración de 15.000 ng/ml:

Ejemplo de dosificación utilizando una concentración de 15.000 ng/ml								
Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (kilogramos)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
4				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
6		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
8	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
10	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
12	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
14	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5,0	5,6
16	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4
Velocidades de flujo en ml/hora								

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

**MANTENER ESTE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Industria española

Venta bajo receta

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de salud.

Certificado N° 58683

Titular del certificado: Iraola y Cía SA

Viamonte 2146 piso 7-1056 CABA-Argentina

Directora Técnica: Farm Susana E Indaburu MN 11653

IRAOOLA Y CIA S.A.  
 GLADYS E. INDABURU  
 ARDENADA Dña. Susana E. Indaburu  
 2018-4404397-APN-DERM#ANMAT  
 DIRECTORA TECNICA



Lugar de elaboración: LABORATORIOS NORMON, S.A.  
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

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

7. FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: Junio 2018

IRAOLA Y CIA S.A.  
Dña. S. S. CANA B. INDIABURU  
FARMACÉUTICA  
S.R.L.  
CIENFUEGOS TECNICA

IRAOLA Y CIA S.A.  
IF-2018-44043497-APN/DERM#ANMAT  
GLADYS S. PORTNOY  
APODERADA



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-44043497-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 7 de Septiembre de 2018

**Referencia:** 4884-18-7 PROSPECTO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 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: 2018.09.07 10:23:46 -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: 2018.09.07 10:23:47 -03'00'



## Proyecto de Información para el paciente

### 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, porque contiene información importante para usted.

- 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 o farmacéutico; incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Epoprostenol NORMON y para qué se utiliza

Epoprostenol NORMON contiene el principio activo epoprostenol, el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados prostaglandinas que evita la coagulación de la sangre y ensancha los vasos sanguíneos.

Epoprostenol NORMON se utiliza para tratar una enfermedad del pulmón conocida como "hipertensión arterial pulmonar". Esta se produce cuando la presión de los vasos sanguíneos en el pulmón es alta. Epoprostenol NORMON ensancha los vasos sanguíneos para disminuir la presión de la sangre en los pulmones.

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

#### 2. Que necesita saber antes de empezar a usar Epoprostenol NORMON No use Epoprostenol NORMON

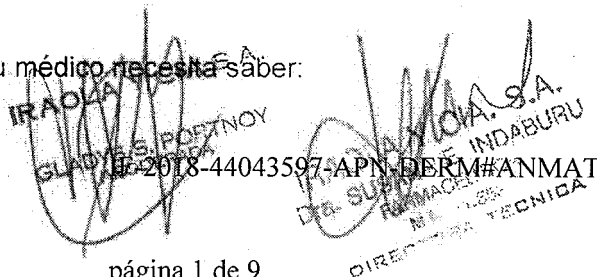
- si es alérgico a epoprostenol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si tiene un fallo del corazón,
- si empieza a desarrollar una acumulación de líquido en sus pulmones causando dificultad para respirar tras el inicio del tratamiento.

Si considera que le aplica alguna de estas situaciones, no use Epoprostenol NORMON hasta que haya consultado a su médico.

#### Advertencias y precauciones

Antes de empezar a usar Epoprostenol NORMON su médico necesita saber:

- si tiene problemas de sangrado.





## Proyecto de Información para el paciente

Lesión en la piel en el lugar de la inyección:

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

- sensibilidad,
- quemazón,
- picor,
- hinchazón,
- enrojecimiento.

Esto puede continuar con la formación de ampollas y descamación de la piel. Es importante que controle el área de inyección mientras está siendo tratado con Epoprostenol NORMON.

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

Efecto de Epoprostenol NORMON sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca:

Epoprostenol NORMON puede acelerar o enlentecer el latido del corazón. También su presión sanguínea puede volverse muy baja. Mientras está siendo tratado con Epoprostenol NORMON su frecuencia cardíaca y su presión sanguínea deberán ser controladas. Los síntomas de una baja presión sanguínea incluyen mareo y desmayo.

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

### Uso de Epoprostenol NORMON con otros medicamentos

Informe a su médico, enfermero o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Epoprostenol NORMON, o hacer que sea más probable que aumenten sus efectos adversos. Epoprostenol NORMON también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos si se toman al mismo tiempo. Entre estos 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 AINEs),
- digoxina (utilizado para el tratamiento de trastornos cardíacos).

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

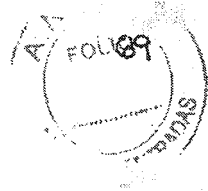
### Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Se desconoce si los componentes de Epoprostenol NORMON pueden pasar a la leche humana. Debe interrumpir la lactancia mientras está siendo tratada con Epoprostenol NORMON.

IRAOLA Y CIA S.A.  
 IF: 2018-44043597-APN-DERM-ANMAT  
 GLADYS S. [illegible]  
 APODERADA  
 IRAOLA Y CIA S.A.  
 [illegible]  
 DIRECCIÓN TÉCNICA

página 2 de 9



## Proyecto de Información para el paciente

### 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.

### Epoprostenol NORMON contiene sodio

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

### 3. Cómo usar Epoprostenol NORMON

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

Su médico le indicará cuánto Epoprostenol NORMON es conveniente para usted. La cantidad que se le administra está basada en su peso corporal y en el tipo de enfermedad. Su dosis puede ser aumentada o disminuida dependiendo de lo bien que responda al tratamiento.

Epoprostenol NORMON 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 NORMON. 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 colocará un catéter permanente (vía) en una de sus venas. A continuación podrá ser tratado mediante una bomba para perfusión.

#### Diálisis renal

Se le administrará una perfusión de Epoprostenol NORMON durante la duración de su diálisis.

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

Si está siendo tratado en casa, su médico o enfermero le enseñarán cómo debe preparar y usar Epoprostenol NORMON. Le indicarán también cómo debe interrumpir el tratamiento si fuese necesario. La interrupción de Epoprostenol NORMON debe realizarse gradualmente. Es importante que siga cuidadosamente todas las instrucciones.

Epoprostenol NORMON viene como un polvo en un vial de vidrio. Antes de usar, el polvo necesita disolverse.

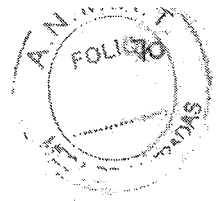
#### Cuidado del catéter

Si se le ha colocado un catéter en una vena es muy importante mantener este 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 cuidadosamente todas las instrucciones.

IRAOLA Y CIA S.A.  
GLADIS BUSTAMANTE  
FEB 2018 44043597-APN-DERMATANMAT

IRAOLA Y CIA S.A.  
DRA. SUZANA ANDRABARU  
FARMACIA  
BARRIO LA TERCERA





## Proyecto de Información para el paciente

### Si usa más Epoprostenol NORMON del que debe

Busque atención médica urgente si piensa que ha utilizado o se le ha administrado demasiado Epoprostenol NORMON. 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, 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) 4962-2247.**

**Hospital Posadas: (011) 4658-7777.**

### Si olvidó usar Epoprostenol NORMON

No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### Si interrumpe el tratamiento con Epoprostenol NORMON

La interrupción de Epoprostenol NORMON se debe hacer gradualmente. Si 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 NORMON, póngase inmediatamente en contacto con su médico u hospital.

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

## 4. Posibles efectos adversos

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

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

- Siente que su corazón 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.

### Efectos adversos muy frecuentes

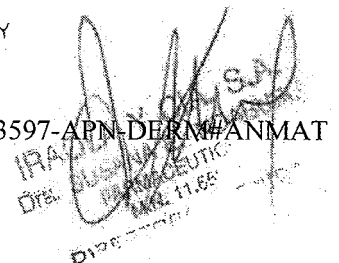
Estos pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

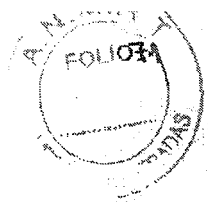
- dolor de cabeza,
- dolor de mandíbula,
- dolor inespecífico,
- sentirse mareado (vómitos),
- sensación de malestar (náusea),
- diarrea,
- enrojecimiento de la cara (rubor facial)

IRAOLA Y CIA S.A.

GLADYS S. FORTNOY  
LABORATORIA

IF-2018-44043597-APN-DERM#ANMAT





## Proyecto de Información para el paciente

### Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- infección de la sangre (*septicemia*),
- latidos rápidos del corazón,
- latidos lentos del corazón,
- presión sanguínea 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 sus análisis de sangre

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

### Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- sudoración,
- sequedad de boca

### Efectos adversos raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- infección en el lugar de la inyección

### Efectos adversos muy raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas:

- sensación de opresión alrededor del pecho,
- cansancio, debilidad,
- agitación,
- palidez,
- enrojecimiento en el lugar de la inyección,
- glándulas tiroideas muy activas,
- oclusión del catéter intravenoso

### Otros efectos adversos

No se conoce cuántos pacientes están afectados:

- acumulación de líquido en los pulmones (edema pulmonar),
- aumento de azúcar (glucosa) en sangre
- bombeo excesivo de sangre desde el corazón que da lugar a dificultad para respirar, fatiga, hinchazón de las piernas y del abdomen debido a la acumulación de líquido, tos persistente.

IRAOLA Y CIA S.A.  
GLAY S. PORTNOY  
AFILIADA  
IF-2018-44043597-APN-DERMEANMAT  
IRAOLA Y CIA S.A.  
GLAY S. PORTNOY  
AFILIADA  
DIRECCIÓN TÉCNICA



## Proyecto de Información para el paciente

### Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este 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.**

### 5. Conservación de Epoprostenol NORMON

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "VTO". La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad. No congelar.

#### Uso después del almacenamiento de la solución reconstituida:

Antes del uso, las soluciones de Epoprostenol NORMON reconstituido con 5 ml de agua para inyección o cloruro sódico 0,9% deben protegerse de la luz y son químicamente estables durante 5 días si se mantienen refrigeradas a 2-8°C o hasta 48 horas si se mantienen a 25°C. No congelar las soluciones reconstituidas de Epoprostenol NORMON; desechar cualquier solución reconstituida que haya sido congelada. Asimismo, desechar cualquier solución reconstituida que se haya mantenido refrigerada más de 5 días o que se haya mantenido a 25°C más de 48 horas.

Antes de la administración, las soluciones reconstituidas de Epoprostenol NORMON deben diluirse posteriormente hasta la concentración final con el mismo diluyente utilizado para la reconstitución. Durante el uso, una solución diluida de Epoprostenol NORMON de 15.000 ng/ml o de concentración superior puede ser administrada durante un periodo de 24 horas a temperatura ambiente (si se emplean concentraciones menores, el depósito de la bomba debe cambiarse cada 12 horas cuando se administre a temperatura ambiente). Estas soluciones deben protegerse de la luz.

**Desde un punto de vista microbiológico:** El producto debe utilizarse inmediatamente. En caso de no utilizarse inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y no deberían extenderse más allá de 24 horas a 2 a 8°C, a menos que la reconstitución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### Uso después de la reconstitución e inmediata dilución hasta la concentración final:

Epoprostenol NORMON reconstituido con 5 ml de agua para inyección o cloruro sódico 0,9% e inmediatamente diluido hasta la concentración final en el depósito de administración del fármaco se puede administrar según las condiciones de uso indicadas en la tabla siguiente:

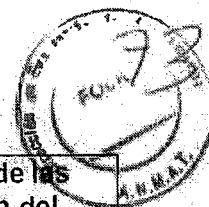
IRAOLA Y CIA S.A.

GLADYS S. PORTNOY  
AFIDERADA

IF-2018-44043597-APN-DEMA-ANMAT

IRAOLA Y CIA S.A.  
INDUSTRIAL E. INDAURU  
FARMACÉUTICA  
DIRECCIÓN TÉCNICA

Proyecto de Información para el paciente



Máxima duración de la administración (horas) a temperatura ambiente (25°C) de las soluciones diluidas totalmente en el depósito de administración del			
Concentración final	Administración	Almacenado a 2-8°C durante 1	Almacenado a 2-8°C durante 7
30.000 ng/ml	48 h	24 h	24 h
15.000 ng/ml	24 h	12 h	No usar
5.000 ng/ml	12 h	No usar	No usar

Estas soluciones deben protegerse de la luz.

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.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Epoprostenol NORMON

El principio activo es epoprostenol. Cada vial contiene 1,5 mg de epoprostenol (como epoprostenol de sodio).

Los demás componentes son: manitol, arginina e hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

### ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN

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

### Aspecto del producto y contenido del envase

Epoprostenol NORMON se presenta en forma de polvo para solución para perfusión. Cada envase contiene un vial de polvo liofilizado.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58683

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.

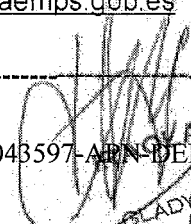
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

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

Fecha de la última revisión : Junio 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es>

  
IRAOLA Y CIA S.A.  
D. SUSANA E. INDABURU  
DIRECTORA TÉCNICA

  
IRAOLA Y CIA S.A.  
GLADYS S. PORRI  
APODERADA



## Proyecto de Información para el paciente

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

### Diálisis renal

#### Reconstitución:

Inyectar con una jeringa estéril 5 ml de agua para inyección o cloruro sódico 0,9% dentro del vial que contiene 1,5 mg de Epoprostenol NORMON liofilizado y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo. A esta solución se le denomina ahora solución concentrada y contiene 300.000 ng por ml de epoprostenol. Sólo esta solución concentrada es adecuada para posteriores diluciones antes del uso.

#### Dilución:

Para obtener una solución con una concentración de 30.000 ng por ml de epoprostenol: Extraer con la jeringa la solución concentrada y añadirla a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un volumen total final de 50 ml. Mezclar concienzudamente. Para obtener una solución con una concentración de 5.000 ng por ml de epoprostenol: Extraer con la jeringa la solución concentrada y añadirla a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un volumen total final de 300 ml. Mezclar concienzudamente. Si se reconstituye y se diluye como se ha descrito anteriormente, las soluciones de perfusión de epoprostenol mantendrán un 90% de su potencia inicial.

#### Cálculo de la velocidad de perfusión:

La velocidad de perfusión puede ser calculada a partir de la fórmula siguiente:

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

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

### Hipertensión arterial pulmonar

#### Reconstitución:

Se llevará a cabo de acuerdo a las instrucciones descritas para diálisis renal.

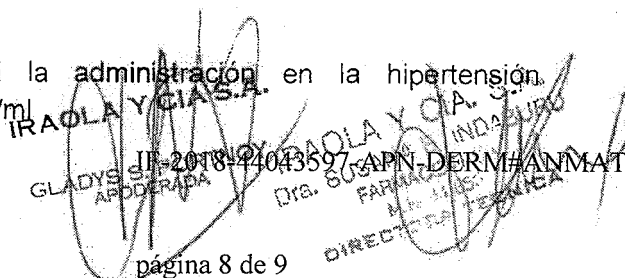
#### Dilución:

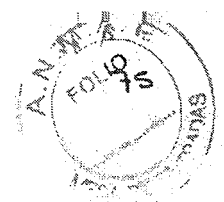
La solución concentrada debe ser diluida para ser utilizada en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

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

- 30.000 ng/ml: 1,5 mg de epoprostenol reconstituidos con 5 ml agua para inyección o cloruro sódico 0,9% y diluidos a un volumen total de 50 ml en el mismo disolvente.
- 15.000 ng/ml: 1,5 mg de epoprostenol reconstituidos con 5 ml agua para inyección o cloruro sódico 0,9% y diluidos a un volumen total de 100 ml en el mismo disolvente.

La concentración máxima recomendada para la administración en la hipertensión pulmonar primaria o secundaria es de 60.000 ng/ml





**Proyecto de Información para el paciente**

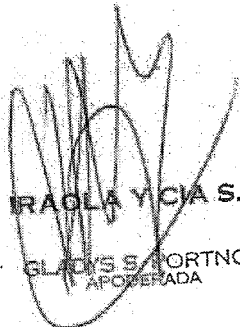
Epoprostenol NORMON no se debe administrar con otras soluciones o medicamentos parenterales cuando se administre en la hipertensión arterial pulmonar. Para diluir la solución concentrada, pasarla a una jeringa y dispensarla directamente en el casete de la bomba. A continuación, dispensar el diluyente adicional en la solución concentrada de Epoprostenol NORMON en el casete. Mezclar bien.

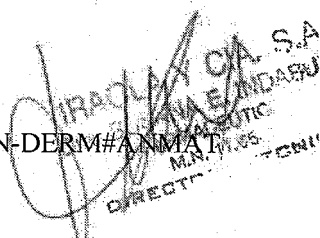
La bomba portátil utilizada para administrar Epoprostenol NORMON 1,5 mg debe (1) ser pequeña y ligera, (2) permitir el ajuste de las velocidades de perfusión en incrementos de nanogramos/kg/min, (3) tener alarmas para oclusión, finalización de la perfusión y batería baja, (4) proporcionar una exactitud de  $\pm 6\%$  de la velocidad programada, (5) ponerse en funcionamiento con presiones positivas (continuas o pulsátiles) con intervalos entre pulsos que no sobrepasen los 3 minutos a las velocidades de perfusión utilizadas para administrar Epoprostenol NORMON 1,5 mg. El depósito debe ser de polipropileno o vidrio.

Proteger las bolsas de perfusión de la luz durante la perfusión.

Cálculo de la velocidad de perfusión:

La velocidad de perfusión se puede calcular a partir de la fórmula descrita anteriormente para la diálisis renal. En la administración de Epoprostenol NORMON a largo plazo pueden ser necesarias velocidades de perfusión mayores, y por tanto, soluciones más concentradas.

  
IRADIA Y CIA S.A.  
GLADYS S. FORTNOY  
APODERADA

  
IRADIA Y CIA S.A.  
M.A. B. ANDARU  
M.A. B. ANDARU  
DIRECTOR GENERAL

IF-2018-44043597-APN-DERM#ANMAT



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-44043597-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 7 de Septiembre de 2018

**Referencia:** 4884-18-7 INFORMACIÓN PACIENTE EPOPROSTENOL NORMON 1,5

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 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: 2018.09.07 10:24:01 -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: 2018.09.07 10:24:02 -03'00'