

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epoprostenol NORMON 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.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

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 de 5 nanogramos/kg/min o inferior, entonces la perfusión de larga duración debe comenzar a 1 nanogramo/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 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.

Diálisis Renal

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

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

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

Se debe suspender la perfusión al final de la diálisis.

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

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de información específica sobre el uso de epoprostenol en pacientes mayores de 65 años para diálisis renal o hipertensión arterial pulmonar. En general, la selección de dosis para un paciente de

edad avanzada se debe realizar cuidadosamente, reflejando la mayor frecuencia de disminución en las funciones hepática, renal (en el caso de hipertensión arterial pulmonar) o cardíaca y de enfermedad concomitante o de otro tratamiento con medicamentos.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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:

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.

La solución de epoprostenol reconstituida con disolvente (pH 11,5-13,5) no se debe usar con ninguna preparación o material que contenga terftalato de polietileno (PET) o terftalato de polietileno modificado con glicol (PETG; ver sección 6.2 y 6.6).

Se debe examinar la solución reconstituida antes de la administración. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración.

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 cardíaca 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 cardíaco.

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

Los efectos de epoprostenol sobre el ritmo cardíaco 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)¹

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Frecuencia no conocida: Esplenomegalia, hiperesplenismo

Trastornos endocrinos

Muy raras: Hipertiroidismo

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Ansiedad, nerviosismo

Muy raras: Agitación

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Taquicardia², bradicardia³

Frecuencia no conocida: insuficiencia cardíaca de gasto elevado.

Trastornos vasculares

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

Frecuentes: Hipotensión
Muy raras: 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: Sequedad de boca

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
Raras: Infección local*
Muy raras: Enrojecimiento sobre el lugar de perfusión*, oclusión del catéter intravenoso largo*, desfallecimiento, opresión en el pecho

Exploraciones complementarias

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 sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

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.

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.

Diálisis renal

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

Se ha visto que los efectos sobre las plaquetas desaparecen a las 2 horas tras la interrupción de la perfusión y los cambios hemodinámicos debido a epoprostenol retornan a los valores basales a los 10 minutos de la finalización de una perfusión de 60 minutos a una velocidad entre 1 a 16 nanogramos/kg/min.

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

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

Seguridad y eficacia clínica

Hipertensión Arterial Pulmonar

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

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

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

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

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

No se observó diferencia estadística en la supervivencia al cabo de 12 semanas en los pacientes con HAP/Enfermedad de Espectro de la Esclerodermia tratados con epoprostenol en comparación a los que recibieron el tratamiento convencional solo. Al final del periodo de tratamiento, murieron 4 de 56 (7%) pacientes que recibieron epoprostenol, mientras que en el grupo que recibió solo el tratamiento convencional murieron 5 de los 55 (9%) pacientes.

Diálisis Renal

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

En los principales estudios controlados y en los estudios de emergencia se produjeron casos de coagulación importante (suspensión permanente de la diálisis, o que requirieron cambiar de riñón artificial) en aproximadamente 9% (N=56) de todas las diálisis con epoprostenol y en <1% (N=1) de las diálisis con heparina. La mayoría de las diálisis de epoprostenol (67%) que requirieron reemplazar el riñón artificial se completaron posteriormente sin coagulación con epoprostenol. Sin embargo, 9 de 27 diálisis con epoprostenol no tuvieron éxito después de varios intentos.

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

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

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

El riesgo de hemorragia se definió como:

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

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

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

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

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

Cuando se combinan todas las diálisis, parece que ligeramente más pacientes con epoprostenol sangraban durante los días antes de la diálisis (N=12/25 vs. 8/32), el día de la diálisis (23/44 vs. 14/51) y los días 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.

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 secciones 4.2 y 6.6).

Los materiales de preparación y administración que contengan PET o PETG pueden dañarse al ser utilizados con la solución de epoprostenol preparada con disolvente (pH 11,5-13,5) y por tanto no se deben utilizar (ver sección 6.6).

6.3. Periodo 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:

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.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar los viales por encima 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 cápsula.

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.

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.

La solución de epoprostenol reconstituida con disolvente (pH 11,5-13,5) no se debe utilizar con ninguna preparación o material de administración que contenga PET o PETG (ver sección 6.2). En base a la literatura publicada, los materiales de preparación y administración compatibles incluyen:

- Acrílico modificado
- Acetonitrilo butadieno estireno (ABS)
- Polímero de olefina cíclica
- Poliamida
- Polietersulfona
- Polietileno
- Poliisopreno
- Poliolefina
- Polipropileno
- Politetrafluoroetileno (PTFE)
- Poliuretano
- Cloruro de polivinilo (PVC) (plastificado con bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP))

- Polivinilideno fluoruro (PVDF)
- Silicona

Las bombas ambulatorias adecuadas para el uso incluyen:

- CADD- Legacy 1
- CADD- Legacy PLUS
- CADD- Solis VIP (perfil de perfusión variable)
Fabricadas por Smiths Medical.

Los accesorios de las bombas que son compatibles incluyen:

- Casete de medicación CADD “reservoir” 50 ml; 100 ml de Smiths Medical.
- Set de extensión CADD con filtro en línea de 0,2 micras (set de extensión CADD con luer macho; filtro de eliminación de aire de 0,2 micras, abrazadera y válvula antisifón integral con luer macho) de Smiths Medical. El set de extensión y el filtro en línea se deben cambiar al menos cada 48 horas

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:

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.

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. 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Normon, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2023