



FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynovase 0,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Polvo para solución para perfusión:

Cada vial contiene 0,531 mg de Epoprostenol sódico, equivalente a 0,5 mg de Epoprostenol.

Excipientes: contiene 0,05 mmol de sodio (1,15 mg) por vial.

Disolvente:

Cada vial contiene 50 ml de una solución tampón de glicina estéril.

Excipientes: contiene aproximadamente 55 mg de sodio.

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

Cuando se reconstituye 1 vial de 500 microgramos de epoprostenol con 50 ml de solución tampón de glicina estéril, la concentración resultante es de 10.000 nanogramos por ml.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión

Polvo compacto blanco liofilizado en viales de vidrio incoloro y una solución transparente e incolora en viales de vidrio de 50 ml.

Cuando se reconstituyen 500 microgramos de epoprostenol en polvo con 50 ml de diluyente tampón de glicina, la inyección final tiene un pH aproximado de 10,5 y un contenido en ión sodio de 56 mg aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hemodiálisis

Dynovase está indicado para su uso en la diálisis renal cuando la utilización de heparina conlleva un alto riesgo de causar o exacerbar una hemorragia o cuando la heparina está contraindicada por otro motivo.

Hipertensión pulmonar primaria y secundaria

Dynovase también está indicado para el tratamiento intravenoso de larga duración de la hipertensión pulmonar primaria (HPP) en pacientes pertenecientes a las clases funcionales III y IV según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) que no responden adecuadamente al tratamiento convencional, así como para la hipertensión pulmonar secundaria (HPS) en el espectro de enfermedades causadas por esclerodermia y provocada por vasculopatía pulmonar precapilar intrínseca en pacientes de la clase funcional III y IV según la NYHA.

CORREO ELECTRÓNICO

sugerencias_ft@aemps.es

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<https://cima.aemps.es>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Se dispone de datos limitados sobre su uso a largo plazo.

4.2 Posología y forma de administración

Dynovase debe ser reconstituido únicamente con el diluyente estéril específico para epoprostenol. Para obtener información sobre la reconstitución, la dilución y el cálculo de la dosis, consultar sección 6.6.

Después de la reconstitución, Dynovase es una solución incolora, prácticamente sin partículas.

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

Dynovase no debe utilizarse para administración en bolo.

Diálisis renal:

Adultos:

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.

La perfusión debe ser suspendida al final de la diálisis.

La dosis recomendada para diálisis renal solo se puede sobrepasar con un control adecuado del paciente.

Población pediátrica y ancianos:

No se dispone de información específica sobre el uso de epoprostenol para diálisis renal en población pediátrica o en ancianos.

Hipertensión pulmonar primaria y secundaria:

Adultos:

Se han encontrado eficaces los siguientes esquemas:

Búsqueda de dosis de corta duración (aguda):

Para determinar la velocidad de perfusión a largo plazo, se requiere un procedimiento de búsqueda de dosis de corta duración a través de una vía venosa central o periférica.

La velocidad de perfusión se inicia a 2 nanogramos/kg/min y se aumenta en 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 inicial de perfusión de 2 nanogramos/kg/min no es bien tolerada, debe determinarse una dosis menor.

Durante la búsqueda de la dosis aguda en los ensayos clínicos, la dosis máxima tolerada media fue de 8,6 ± 0,3 nanogramos/kg/min.

Perfusión continua de larga duración:



La perfusión continua de larga duración de Dynovase debe administrarse 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 con 4 nanogramos/kg/min menos que la velocidad de perfusión máxima tolerada determinada durante la 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 deben estar basados en la persistencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas del paciente de HPP o de la aparición de reacciones adversas debidas a dosis excesivas de Dynovase.

En general, debe esperarse 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 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, al menos, de 15 minutos.

Una vez establecida una nueva velocidad de perfusión, debe observarse al paciente, controlando su presión arterial en bipedestación y en decúbito supino, así como la frecuencia cardíaca durante varias horas para garantizar que se tolera la nueva dosis.

Durante la perfusión de larga duración, la aparición de efectos farmacológicos relacionados con la dosis, similares a los observados durante el periodo de búsqueda de dosis, puede hacer que sea necesario reducir la velocidad de perfusión, aunque el efecto adverso a veces se puede resolver sin necesidad de ajuste de dosis.

Las disminuciones de dosis se deben hacer gradualmente con decrementos de 2 nanogramos/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis. Debe evitarse la retirada brusca de Dynovase o grandes reducciones repentinas en la velocidad de perfusión.

Excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida (por ejemplo, inconsciencia, colapso, etc.), las velocidades de perfusión de Dynovase deben ajustarse únicamente bajo la dirección de un médico.

En la población de los ensayos clínicos de HPP se continuó con la anticoagulación oral además de la administración intravenosa continua de Epoprostenol, y fue bien tolerada. Se recomienda el tratamiento anticoagulante oral concomitante.

Población pediátrica

Se dispone de información limitada sobre el uso de Epoprostenol en niños con HPP/HPS.

Ancianos

Se dispone de información limitada sobre el uso de Epoprostenol en pacientes mayores de 65 años. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe realizarse cuidadosamente, reflejando la mayor frecuencia de disminución en las funciones hepática, renal o cardíaca, de enfermedad concomitante o de otro tratamiento con fármacos.

4.3 Contraindicaciones

Dynovase está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

Dynovase están contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva derivada de una disfunción grave del ventrículo izquierdo.

Dynovase no debe utilizarse 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, debe ponerse especial cuidado para evitar la extravasación durante su administración y consecuente riesgo 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.

Deben controlarse la presión arterial y el ritmo cardiaco durante la administración de Epoprostenol. Epoprostenol puede tanto disminuir como aumentar la frecuencia cardíaca. Se piensa que el cambio depende de la concentración de epoprostenol administrada. Durante la perfusión de Epoprostenol puede aparecer hipotensión.

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

Si apareciera hipotensión excesiva durante la administración de Epoprostenol, deberá reducirse la dosis o interrumpir la perfusión. La hipotensión puede ser profunda en caso de sobredosis y puede ocasionar pérdida del conocimiento (ver sección 4.9).

La búsqueda de dosis a corto plazo con Epoprostenol debe realizarse en un hospital, con personal y equipos adecuados para un control hemodinámico y atención urgente.

Se ha informado sobre niveles de glucemia elevados durante la perfusión de Epoprostenol.

Diálisis renal:

Epoprostenol no es un anticoagulante convencional. Se ha utilizado con éxito en lugar de la heparina en diálisis renal, pero, en casos aislados, se han formado coágulos en el circuito de diálisis, precisándose la interrupción de la misma.

Durante la diálisis renal con Epoprostenol, es necesario realizar un control cuidadoso hematológico y será preciso garantizar que el rendimiento cardíaco se mantenga de un modo suficiente, de forma que no disminuya la liberación de oxígeno a los tejidos periféricos.

No se han producido complicaciones hemorrágicas con Epoprostenol, pero habrá que tener en cuenta esa posibilidad cuando se administre el fármaco a pacientes con diátesis hemorrágica espontánea o inducida por fármacos. Cuando se utiliza en monoterapia, puede que no sea fiable la determinación de parámetros como el tiempo de coagulación activado.

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

Hipertensión pulmonar primaria y secundaria:



Se considera que los riesgos del tratamiento con Epoprostenol son mayores que los riesgos de la enfermedad en pacientes con capacidad funcional de clase I y clase II según la New York Heart Association (NYHA). Por lo tanto, no debe iniciarse el tratamiento con Epoprostenol en estos pacientes.

Epoprostenol sólo debe ser utilizado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de este trastorno.

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

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

Debe adoptarse una técnica estéril tanto como para preparar el fármaco como para el cuidado del catéter. Incluso breves interrupciones en la administración de Epoprostenol pueden conducir a un rápido deterioro sintomático. La decisión de administrar Epoprostenol en HPP y HPS debe estar basada en el conocimiento, por parte del paciente, de que existe una elevada probabilidad de que se necesite el tratamiento con Epoprostenol durante periodos prolongados, posiblemente años, debiéndose considerarse cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar y cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba de perfusión.

El diluyente tampón de glicina que se suministra no contiene conservantes, por lo tanto, cada vial debe utilizarse sólo una vez y desecharse posteriormente.

Advertencias sobre excipientes:

Después de su reconstitución con 50 ml de diluyente tampón glicina, este medicamento contiene aproximadamente 2,43 mmol (56 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando Dynovase se administra a pacientes que reciben anticoagulantes al mismo tiempo, se aconseja una monitorización anticoagulante estándar, puesto que se puede producir una potenciación del efecto.

Cuando se utilizan al mismo tiempo AINEs u otros fármacos que afectan la agregación plaquetaria, puede aumentar el riesgo de hemorragia con Dynovase.

El efecto vasodilatador de Dynovase puede aumentar o ser aumentado por el uso concomitante de otros vasodilatadores.

Los efectos de Dynovase sobre la frecuencia cardíaca pueden estar enmascarados por el uso concomitante de medicamentos que afecten a los reflejos cardiovasculares.

Dynovase puede reducir la eficacia trombolítica del activador del plasminógeno tisular (t-PA) por incremento del aclaramiento hepático del t-PA.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de epoprostenol sódico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo fetal/embrionario, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Epoprostenol durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si epoprostenol se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Epoprostenol.

Fertilidad

Epoprostenol no tiene efectos sobre la fertilidad del macho y de la hembra en animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, clasificadas por sistemas y frecuencia. Para clasificar la ocurrencia de las reacciones adversas, se ha utilizado la siguiente terminología:

- Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)
- Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras: ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La interpretación de las reacciones adversas cuando Epoprostenol se administra durante largos periodos de tiempo es complicada debido a las características clínicas de la enfermedad subyacente que está siendo tratada.

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: sepsis, septicemia*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: disminución del recuento plaquetario.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: ansiedad, nerviosismo

Muy raras: agitación

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

Trastornos cardíacos



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

En voluntarios sanos, a dosis de Epoprostenol superiores a 5 nanogramos/kg/min ha aparecido bradicardia, a veces acompañada de hipotensión ortostática. 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 considerable descenso en la presión arterial sistólica y diastólica.

Trastornos vasculares

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

Muy raras: palidez

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos

Frecuentes: cólico abdominal, a veces descrito como malestar abdominal

Poco frecuentes: Sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor de mandíbula

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: infección local*, dolor torácico

Muy raras: enrojecimiento sobre el lugar de perfusión*, oclusión del catéter intravenoso largo*, dolor en el lugar de la inyección*, astenia, opresión en el pecho.

*Asociado con el sistema de administración de epoprostenol.

4.9 Sobredosis

Probablemente, el principal signo de sobredosis es la hipotensión.

En general, las reacciones observadas tras una sobredosis de epoprostenol son manifestación de los efectos farmacológicos exagerados del fármaco. En caso de sobredosis, es preciso reducir la dosis o interrumpir la perfusión e iniciar las medidas de apoyo apropiadas para el tratamiento sintomático que sean necesarias; 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, excluida la heparina, código ATC: B01AC09

Dynovase es epoprostenol de sodio, la sal monosódica de epoprostenol, una prostaglandina natural producida por la capa íntima de los vasos sanguíneos. Epoprostenol es el inhibidor de la agregación plaquetaria más potente conocido. También es un potente vasodilatador.



Se ha demostrado que las perfusiones de 4 nanogramos/kg/minuto durante 30 minutos carecen de efectos significativos sobre el ritmo cardíaco o la presión arterial, aunque puede aparecer rubor facial a estas dosis.

Diálisis renal:

Muchas de las acciones de epoprostenol son ejercidas por estimulación de la adenilatociclasa, lo cual 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 adenilatociclasa, seguida de una activación de la fosfodiesterasa. Unos niveles elevados de AMPC regulan las concentraciones intracelulares de calcio por estimulación de la eliminación de calcio inhibiéndose, consecuentemente, la agregación plaquetaria por la reducción del calcio citoplásmico, de lo cual depende la variación de la forma de las plaquetas, su grado de agregación y la reacción de liberación.

El efecto de epoprostenol sobre la agregación plaquetaria está relacionado con la dosis cuando se administran entre 2 y 16 nanogramos/kg/min por vía intravenosa, observándose una inhibición significativa de la agregación inducida por adenosin difosfato a dosis de 4 nanogramos/kg/minuto y superiores.

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

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

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

Hipertensión pulmonar primaria y secundaria:

Se ha visto que perfusiones intravenosas de Dynovase de hasta 15 minutos producen incrementos relacionados con la dosis en el índice cardíaco (IC) y el volumen de eyección (VE), 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 Dynovase sobre la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) en pacientes con HPP fueron variables y poco importantes.

Los efectos hemodinámicos crónicos son, por lo general, similares a los efectos agudos. Durante la perfusión crónica, los valores del índice cardíaco (IC), el volumen de eyección (VE) y la saturación arterial de oxígeno se incrementaron y los valores de la presión arterial sistémica media (PASm), la presión en la aurícula derecha, la resistencia pulmonar total (RPT) y la resistencia vascular sistémica disminuyeron.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Epoprostenol de sodio administrado por vía intravenosa se distribuye rápidamente desde la sangre a los tejidos. A pH y temperatura fisiológicos normales, se descompone espontáneamente a 6-oxo-prostaglandina F_{1a}, aunque existe cierta degradación enzimática en otros productos.

Se espera que la semivida para este proceso en humanos no supere los 6 minutos, pudiendo ser tan sólo de 2-3 minutos, tal y como se ha determinado a partir de velocidades de degradación *in vitro* de epoprostenol en sangre humana completa.

Los estudios farmacocinéticos en animales han demostrado que la distribución corporal era de 1.015 ml/kg y que el aclaramiento corporal total tenía un valor de 4,27 ml/kg/s. Tras la administración intravenosa de epoprostenol radiomarcado, se han encontrado las concentraciones más elevadas en el hígado, riñones e intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan a los 15 minutos y son proporcionales a las velocidades de perfusión. Se ha demostrado un extenso aclaramiento hepático, eliminándose aproximadamente el 80% en un solo paso. La excreción urinaria de metabolitos de epoprostenol representa entre el 40% y el 90% de la dosis administrada y el resto de la dosis se elimina mediante excreción biliar. A las 25 horas de la administración la excreción urinaria está completa en más del 95%. Los niveles tisulares disminuyen rápidamente sin evidencia de acumulación.

Tras la administración de epoprostenol radiomarcado a humanos, la radioactividad recuperada en orina y heces fue del 82% y del 4%, respectivamente. Se encontraron al menos 16 compuestos, 10 de los cuales fueron identificados estructuralmente. A diferencia de muchas otras prostaglandinas, epoprostenol no se metaboliza durante su paso por la circulación pulmonar.

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

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.

Fertilidad: Un estudio en el que se inyectó por vía subcutánea a ratas macho y hembra durante 74 y 63 días, respectivamente, dosis de 0, 10, 30 ó 100 mg/kg/día no revelaron efecto alguno sobre la fertilidad.

No se observaron signos de mutagenia en el ensayo de Ames, el ensayo de micronúcleos o la elución de ADN.

Carcinogenia: no se han realizado estudios oncológicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo para solución para perfusión:

Manitol

Glicina

Cloruro de sodio

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Disolvente:

Glicina
Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

Únicamente puede reconstituirse Dynovase con la solución tampón estéril suministrada. Este medicamento no debe mezclarse con otros productos excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Polvo para solución para perfusión: 3 años
Disolvente: 3 años

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

Diálisis renal:

Una vez reconstituido con el diluyente tampón de glicina y diluido con solución salina isotónica según las instrucciones (ver 6.6. Instrucciones de uso/manipulación, diálisis renal), las soluciones recién preparadas de Epoprostenol deben utilizarse en un plazo máximo de 12 horas a 25 °C.

Hipertensión pulmonar primaria y secundaria:

Una vez reconstituido y diluido con el diluyente tampón de glicina según las instrucciones (ver 6.6, Instrucciones de uso/manipulación, Hipertensión pulmonar primaria), las soluciones recién preparadas de Epoprostenol deben perfundirse inmediatamente. Si no se utilizan de inmediato, el tiempo de conservación del medicamento una vez reconstituido es responsabilidad del usuario y no debe ser superior a 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Cuando la solución se encuentre en un sistema de bomba de perfusión portátil, debe utilizarse una bolsa fría para mantener la temperatura de la solución entre 2 °C y 8 °C durante todo el periodo de administración. Por lo tanto, la solución de Dynovase puede utilizarse durante un periodo de 24 horas siempre que la bolsa fría sea reemplazada cuando sea necesario a lo largo del día.

Si no se puede utilizar un sistema de bolsa fría portátil, el tiempo máximo para la administración a una temperatura de 25 °C es de 12 horas para las soluciones recién preparadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación***Polvo para solución para perfusión:***

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Mantener el vial perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
Conservar por debajo de 25°C.

Disolvente:

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Conservar por debajo de 25°C.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene:

- un vial de Dynovase 0,5 mg, que contiene un polvo compacto blanco liofilizado en un vial de vidrio transparente Tipo I de 15 ml, con tapón gris para liofilizados y cápsula de aluminio con cierre azul tipo *Flip-off*;
- un vial de vidrio transparente que contiene 50 ml de una solución tampón de glicina estéril a pH 10,5;
- un filtro estéril para la preparación aséptica de la solución para perfusión.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución y dilución:

Se ha de adoptar un cuidado especial en la preparación de la perfusión y en el cálculo de la velocidad de perfusión.

El procedimiento descrito a continuación deberá seguirse fielmente.

La reconstitución y dilución de Dynovase 0,5 mg deberá realizarse en condiciones asépticas, inmediatamente antes de la utilización clínica.

El tiempo de reconstitución debe ser inferior a 30 segundos.

Después de la reconstitución, Dynovase es una solución incolora, prácticamente sin partículas.

Diálisis renal

Reconstitución:

1. Utilizar únicamente el diluyente tampón de glicina para la reconstitución.
2. Extraer aproximadamente 10 ml del diluyente tampón de glicina con una jeringa estéril, inyectarlos dentro del vial que contiene 0,5 mg de epoprostenol liofilizado y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo.
3. Extraer con la jeringa la solución de epoprostenol resultante, volver a inyectarla en el volumen remanente del diluyente tampón de glicina y mezclar concienzudamente.

A esta solución se le denomina ahora solución concentrada y contiene 10.000 nanogramos/ml de epoprostenol. Sólo esta solución concentrada es adecuada para posteriores diluciones antes de uso.

Cuando se reconstituyen 0,5 mg de epoprostenol con 50 ml de diluyente tampón de glicina, la inyección final tiene un pH aproximado de 10,5 y un contenido de ión sodio de 56 mg aproximadamente.

Dilución:

Para la administración mediante una bomba capaz de administrar perfusiones a un volumen pequeño constante, pueden diluirse alícuotas adecuadas de solución concentrada con solución salina isotónica estéril.

Puede ser diluida con solución salina isotónica (0,9%), siempre que no se sobrepase la proporción de 6 volúmenes de solución salina a 1 volumen de solución concentrada; por ejemplo, 50 ml de solución concentrada pueden diluirse hasta con un máximo de 300 ml de solución salina.



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

Antes de utilizar la solución concentrada, o la forma diluida, se requiere una fase de filtrado. Para filtrar, extraer el producto reconstituido con una jeringa grande y luego acoplar a la jeringa el filtro estéril proporcionado.

Dispensar la solución concentrada directamente en la solución de perfusión elegida a una presión suficiente pero no excesiva; el tiempo habitual para la filtración de 50 ml de solución concentrada es de 70 segundos. Mezclar bien.

El filtro deberá usarse solamente una vez y luego debe desecharse.

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

CÁLCULO DE LA VELOCIDAD DE PERFUSIÓN:

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

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

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

Fórmulas de velocidad de perfusión - ejemplos

Cuando se utiliza Dynovase 0,5 mg en diálisis renal, puede ser administrado como solución concentrada (a) o en la forma diluida (b).

a. Con la solución concentrada, es decir, 10.000 nanogramos/ml de epoprostenol.

Concentración de la solución = 10.000 nanogramos/ml de epoprostenol

Dosis

(nanogramos/kg/min)	Peso corporal (kilogramos)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,18	0,24	0,30	0,36	0,42	0,48	0,54	0,60
2	0,36	0,48	0,60	0,72	0,84	0,96	1,08	1,20
3	0,54	0,72	0,90	1,08	1,26	1,44	1,62	1,80
4	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
5	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00

Velocidades de flujo en ml/h

b. Con una solución concentrada, diluida:

10 ml de *solución concentrada* + 40 ml de solución salina isotónica (0,9%). Para obtener un volumen total final de 50 ml.

Concentración resultante = 2.000 nanogramos/ml de epoprostenol.

Concentración de la solución = 2.000 nanogramos/ml de epoprostenol

Dosis

(nanogramos/kg/min) Peso corporal (kilogramos)

	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
2	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
3	2,70	3,60	4,50	5,40	6,30	7,20	8,10	9,00
4	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
5	4,50	6,00	7,50	9,00	10,50	12,00	13,50	15,00

Velocidades de flujo en ml/h

Hipertensión pulmonar primaria y secundaria

El envase siguiente está disponible para su uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria:

Un vial que contiene epoprostenol sódico liofilizado estéril equivalente a 0,5 mg de epoprostenol suministrado con un vial de 50 ml de solución diluyente tampón de glicina estéril.

Inicialmente se debe utilizar un envase que contenga diluyente tampón. Durante el tratamiento crónico con epoprostenol, la concentración final de la solución puede incrementarse mediante la adición de otro vial de 0,5 mg o 1,5 mg de epoprostenol liofilizado.

Para incrementar la concentración final de la solución, solo pueden utilizarse viales de la misma cantidad que los incluidos en el envase de inicio.

Reconstitución:

Se llevará a cabo de acuerdo con las instrucciones descritas para la diálisis renal. Cuando se reconstituye 1 envase que contiene 0,5 mg de epoprostenol con 50 ml de diluyente estéril, la concentración resultante es de 10.000 nanogramos/ml.

Dilución:

Se puede utilizar Dynovase 0,5 mg tanto como solución concentrada como diluida en el tratamiento de la HPP/HPS. Sólo el diluyente tampón de glicina suministrado puede ser utilizado en la dilución posterior de Dynovase 0,5 mg reconstituido. No se deberá utilizar solución salina isotónica si se va a administrar Dynovase 0,5 mg en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria.

Las concentraciones habitualmente utilizadas en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria o secundaria son las siguientes:



- 15.000 nanogramos/ml: tres viales de 0,5 mg de epoprostenol o un vial de 1,5 mg de epoprostenol reconstituido y diluido a un volumen total de 100 ml en el diluyente tampón de glicina.
- 10.000 nanogramos/ml: dos viales que contienen 0,5 mg de epoprostenol reconstituido y diluido a un volumen total de 100 ml en el diluyente tampón de glicina.

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

Dynovase 0,5 mg no debe ser administrado con otras soluciones o medicaciones parenterales cuando se utilice para la hipertensión pulmonar primaria o secundaria.

Para diluir la solución concentrada, extraerla con una jeringa grande y luego acoplar el filtro estéril suministrado a la jeringa.

Dispensar la solución concentrada directamente en el casete de la bomba a una presión suficiente pero no excesiva; el tiempo habitual para la filtración de 50 ml de solución concentrada es de 70 segundos.

Extraer el filtro de la jeringa y extraer el volumen adicional del diluyente tampón de glicina necesario para lograr la dilución deseada.

Volver a colocar el filtro en la jeringa y dispensar a través del mismo la solución tampón adicional en la solución concentrada de Dynovase 0,5 mg en el casete.

Mezclar bien.

El filtro deberá usarse solamente una vez y luego debe desecharse.

La bomba portátil utilizada para administrar Dynovase 0,5 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 Dynovase 0,5 mg, y (6) incluir un sistema de bolsa fría. El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

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

CÁLCULO DE LA VELOCIDAD DE PERFUSIÓN:

La velocidad de perfusión puede ser calculada 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 pulmonar primaria o secundaria.

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

Concentración de la solución = 15.000 nanogramos/ml de epoprostenol

Dosis

**(nanogramos
s/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/h

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS GEBRO PHARMA, S.A.
Avenida Tibidabo, 29
08022 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

Abril de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2010