

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epoprostenol SUN 0,5 mg polvo para solución para perfusión
Epoprostenol SUN 1,5 mg polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Epoprostenol SUN 0,5 mg:

Cada vial contiene 0,531 mg de epoprostenol sódico equivalente a 0,5 mg de epoprostenol.
Un ml de solución reconstituida contiene 0,1 mg de epoprostenol (como epoprostenol sódico).

Epoprostenol SUN 1,5 mg:

Cada vial contiene 1,593 mg de epoprostenol sódico equivalente a 1,5 mg de epoprostenol.
Un ml de solución reconstituida contiene 0,3 mg de epoprostenol (como epoprostenol sódico).

Excipientes con efecto conocido: sodio.

Cada vial de 0,5 mg contiene 17,20 mg de sodio.

Cada vial de 1,5 mg contiene 17,26 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.
Polvo blanco o blanquecino

Consulte el pH de la solución diluida en la sección 4.4. La osmolalidad de la solución diluida está entre 150 y 350 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Epoprostenol está indicado para:

Hipertensión arterial pulmonar

Epoprostenol está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (hipertensión arterial pulmonar idiopática o hereditaria 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 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

Hipertensión arterial pulmonar

Epoprostenol está indicado únicamente para perfusión continua por vía intravenosa.

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

Determinación de la dosis de corta duración (agudo)

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 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 aparezcan 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 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 máxima de perfusión tolerada es igual o menor a 5 nanogramos/kg/min, la perfusión de larga duración deberá iniciarse a 1 nanogramo/kg/min.

Ajustes de dosis:

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

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, al menos, de 15 minutos. Una vez establecida una nueva velocidad de perfusión, se debe observar al paciente, controlando la presión sanguínea en posición erguida 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 o grandes reducciones repentinas en las velocidades de perfusión debido al riesgo de un posible efecto rebote letal (ver sección 4.4). Salvo en situaciones en que peligre la vida (p. ej., pérdida de conciencia, colapso, etc.), la velocidad de perfusión de epoprostenol debe ajustarse únicamente bajo la dirección de un médico.

Diálisis renal

Epoprostenol 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 control adecuado 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

La administración de larga duración de epoprostenol se realiza por vía intravenosa a través de un catéter venoso central, empleando una bomba de perfusión ambulatoria. El paciente debe estar adecuadamente formado en todos los aspectos del cuidado del catéter venoso central, en la preparación aséptica de la solución inyectable intravenosa de epoprostenol y en la preparación y el cambio del depósito de administración del fármaco de la bomba de perfusión, así como del conjunto de extensión.

Las bombas ambulatorias aptas para emplearse en la administración de Epoprostenol SUN se enumeran en la sección 6.6.

Reducción del riesgo de infección sanguínea relacionada con el catéter

Debe prestarse especial atención a las recomendaciones de la sección 4.4 y siguientes, dado que ello ayudará a reducir el riesgo de infección sanguínea relacionada con el catéter.

Los cuidados del catéter venoso central y de la zona de salida de este deben seguir los principios médicos establecidos.

Únicamente deben usarse conjuntos de extensión con filtros internos de 0,22 micras entre la bomba de perfusión y el catéter venoso central. Se recomienda emplear filtros con una membrana hidrófila de polietersulfona. El conjunto de extensión y el filtro interno deben cambiarse como mínimo cada 48 horas (ver sección 6.6).

Preparación de la solución inyectable intravenosa de epoprostenol

Se debe examinar la solución reconstituida antes de continuar con la dilución. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración. La solución reconstituida debe diluirse hasta la concentración final en la primera hora desde la reconstitución.

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

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia cardíaca congestiva derivada de una disfunción grave del ventrículo izquierdo.

Epoprostenol no se debe utilizar de forma crónica en aquellos pacientes que presenten edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El pH de la "solución lista para usar" diluida disminuye con la dilución y va desde 12,0 para una concentración de 90.000 ng/ml, 11,7 para una concentración de 45.000 ng/ml, hasta 11,0 para una concentración de 3000 ng/ml. Por tanto, su uso intravenoso periférico debe restringirse únicamente a una

corta duración, empleando concentraciones bajas.

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 y, 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, 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).

Durante la administración de epoprostenol se deben controlar la presión sanguínea y el ritmo cardíaco.

Epoprostenol puede disminuir o aumentar el ritmo cardíaco. Se cree que el cambio depende tanto del ritmo 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).

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

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben utilizar este medicamento.

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 venooclusiva. Epoprostenol 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 que provoque mareo, astenia, aumento de disnea, y puede conducir a la muerte (ver sección 4.2).

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

Se debe adoptar una técnica estéril para preparar el fármaco y para el cuidado del catéter. Incluso breves interrupciones en la administración de epoprostenol pueden conducir a un rápido deterioro sintomático. La decisión de administrar epoprostenol para tratar la hipertensión arterial pulmonar debe basarse en la comprensión, por parte del paciente, de que existe una alta probabilidad de que el tratamiento con epoprostenol 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 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, se debe asegurar que el gasto cardíaco 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 habido coagulación en el circuito de ésta, lo cual ha precisado su interrupción. Cuando epoprostenol se utiliza solo, pueden no ser fiables las determinaciones tales como el tiempo de coagulación activado en sangre total.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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 AINE u otros fármacos que afectan la agregación plaquetaria, puede aumentar el riesgo de hemorragia con epoprostenol.

Los pacientes tratados con digoxina pueden mostrar elevaciones de las concentraciones de digoxina tras iniciar el tratamiento con epoprostenol, lo cual, pese a ser transitorio, puede ser clínicamente significativo en pacientes propensos a la toxicidad con digoxina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son 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 materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con epoprostenol.

Fertilidad

No hay datos o éstos son limitados relativos a 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 en la siguiente tabla, clasificadas por sistemas, órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: 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 $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$), 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)
Desconocidos	Esplenomegalia, hiperesplenismo
Trastornos endocrinos	
Muy raros	Hipertiroidismo
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, nerviosismo
Muy raros	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Taquicardia ² , bradicardia ³
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Rubor facial (observado incluso en pacientes anestesiados)
Frecuentes	Hipotensión
Muy raros	Palidez
Desconocidos	Ascitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Desconocidos	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
Raros	Infección local*
Muy raros	Enrojecimiento sobre el lugar de perfusión *, oclusión del catéter

	intravenoso largo *, desfallecimiento, presión en el pecho
Exploraciones complementarias	
Desconocidos	Aumento de la glucosa en sangre
* Asociado con el sistema de administración de epoprostenol	
¹ Se han comunicado infecciones relacionadas con el catéter provocadas por organismos que no siempre se consideran patógenos (incluidos los micrococos).	
² Se ha comunicado la aparición de taquicardia como respuesta a epoprostenol con dosis de 5 nanogramos/kg/min y menores.	
³ Se ha observado bradicardia, en ocasiones acompañada de hipotensión ortostática, en voluntarios sanos con dosis de epoprostenol mayores de 5 nanogramos/kg/min. En voluntarios sanos conscientes, la administración intravenosa de una dosis de epoprostenol equivalente a 30 nanogramos/kg/min ha ido seguida de bradicardia asociada a una caída considerable de la tensión arterial 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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Es probable que la hipotensión sea la característica principal de la sobredosis.

En general, los acontecimientos observados tras una sobredosis de epoprostenol son una manifestación exagerada de los efectos farmacológicos del medicamento (p. 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, la expansión del volumen plasmático y/o el 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 sódico, la sal monosódica de epoprostenol, es una prostaglandina natural producida por la capa íntima de los vasos sanguíneos. Epoprostenol es el inhibidor de la agregación plaquetaria más potente que se conoce. También es un potente vasodilatador.

Muchas de las acciones de epoprostenol se ejercen por estimulación de la adenilato ciclasa, lo que conduce a un incremento de los niveles intracelulares de adenosina 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. Los niveles elevados de AMPc regulan las concentraciones intracelulares de calcio estimulando su eliminación, con lo cual se inhibe en última instancia la agregación plaquetaria por la reducción del calcio citoplasmático, de lo cual depende la variación de la forma de las plaquetas, el grado de agregación y la reacción de liberación.

Efectos farmacodinámicos

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

Hipertensión arterial pulmonar

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

Diálisis renal

Los efectos de epoprostenol sobre la agregación plaquetaria están relacionados con la dosis cuando se administran por vía intravenosa entre 2 y 16 nanogramos/kg/min, 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 observado que los efectos sobre las plaquetas desaparecen a las 2 horas de la interrupción de la perfusión y los cambios hemodinámicos debidos a epoprostenol regresan a los valores iniciales al cabo de 10 minutos de la finalización de perfusiones de 60 minutos de entre 1 y 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% y posiblemente reduce la liberación del factor neutralizante de la heparina.

Eficacia clínica y seguridad

Hipertensión arterial pulmonar

Las perfusiones continuas crónicas de epoprostenol en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria 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 todos o algunos 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. Salvo 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 bien 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 marcha de 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 cardíaco (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 los valores basales; 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 los 40 pacientes (20%) que recibieron el tratamiento convencional solo murieron, mientras que ninguno de los 41 pacientes que recibió epoprostenol murió ($p=0,003$).

Se estudiaron las perfusiones continuas crónicas de epoprostenol en pacientes con HAP/enfermedades del espectro de la esclerodermia en un ensayo clínico prospectivo, abierto y aleatorizado de 12 semanas de duración en el que se comparaba epoprostenol administrado junto con el tratamiento convencional ($N= 56$) frente al tratamiento convencional solo ($N= 55$). Salvo 5 pacientes pertenecientes a la Clase funcional II según NYHA, todos los pacientes pertenecían bien a la Clase funcional III o bien a la Clase funcional IV. El tratamiento convencional variaba entre los pacientes e incluía todos o algunos de los siguientes medicamentos: anticoagulantes en prácticamente la totalidad de los pacientes, oxígeno complementario y diuréticos en dos tercios de los pacientes, vasodilatadores 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 fue de 240 metros y para el grupo que recibió epoprostenol junto con el tratamiento convencional fue de 270 metros. 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. Los aumentos en la capacidad del ejercicio fueron acompañados por mejoras estadísticamente significativas en la disnea, medida según 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, hubo más pacientes en ambos grupos de tratamiento (28/51 [55%] con epoprostenol y 35/48 [73%] con el tratamiento convencional solo) que no mostraron cambios en la clase funcional, y empeoraron 2/51 (4%) con epoprostenol y 13/48 (27%) con el tratamiento convencional solo.

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

Diálisis renal

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

En importantes estudios controlados y estudios de emergencia hubo una coagulación grave (suspensión permanente de la diálisis o cambio necesario del riñón artificial) en aproximadamente un 9% ($n=56$) de los casos de diálisis con epoprostenol y en <1% ($n=1$) de las diálisis con heparina. La mayoría de las diálisis con epoprostenol (67%) que requirieron reemplazar el riñón artificial se completaron posteriormente con epoprostenol sin coagulación. Sin embargo, 9 de 27 diálisis con epoprostenol no tuvieron éxito después de varios intentos.

Independientemente de las dificultades técnicas, que se produjeron muy raramente con ambos tratamientos, no 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 la suspensión permanente de la diálisis o el cambio del riñón artificial) más frecuentemente durante la diálisis con epoprostenol que durante la diálisis con heparina. Ninguna de las diálisis en las que se empleó heparina y el 5% (N=32) de las diálisis en las que se empleó epoprostenol tuvieron casos de coagulaciones leves.

Se notificó una coagulación patente (no fue necesario intervenir) en otro 31% de las diálisis con epoprostenol y el 5% de las diálisis con heparina.

Para establecer que los pacientes en diálisis renal con un mayor riesgo 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 aleatoriamente a una secuencia de diálisis con heparina o epoprostenol y recibió 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 si ha sufrido heridas quirúrgicas o traumáticas en los 3 días anteriores a la diálisis.

En los principales estudios controlados, 12 pacientes con riesgo muy alto de hemorragia recibieron 35 diálisis con epoprostenol y 11 pacientes recibieron 28 diálisis con heparina. 16 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 a la diálisis (N=16/24 vs. 5/24) que pacientes con epoprostenol durante los mismos periodos de tiempo.

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

Los pacientes que no presentaban evidencia clara de sangrado justo antes de su primera diálisis del estudio pero que sangraron en los 3 días previos fueron clasificados como 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 tratados 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 siguientes a 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-

prostaglandina F1 alfa, 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 humanos, se espera que la semivida de la descomposición espontánea a 6-oxo-prostaglandina F1 alfa no supere los 6 minutos, y puede ser tan sólo de 2 a 3 minutos, tal y como se ha determinado a partir de las velocidades de degradación in vitro de epoprostenol en sangre humana completa.

Tras la administración de epoprostenol radiomarcado a humanos, las recuperaciones de radioactividad 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

Glicina
Sacarosa
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

La solución diluida de Epoprostenol SUN (pH 12) no debe utilizarse con materiales de administración que contengan tereftalato de polietileno (PET) o tereftalato de polietileno glicol (PETG).

El fármaco es compatible con depósitos de cloruro de polivinilo.

6.3 Periodo de validez

2 años

Periodo de validez de la solución reconstituida/diluida para perfusión

La solución reconstituida debe diluirse hasta la concentración final en la primera hora desde la reconstitución.

La solución diluida debe almacenarse en un depósito de administración del fármaco a fin de protegerla de la luz y puede almacenarse un máximo de 8 días entre 2 y 8°C.

Estabilidad durante la administración:

Para soluciones ≥ 3000 ng/ml y < 15.000 ng/ml:

La solución para perfusión recién preparada puede administrarse inmediatamente o almacenarse en el depósito de una bomba ambulatoria hasta 8 días entre 2 y 8°C antes de su administración.

- La solución recién preparada puede administrarse durante un máximo de 48 horas a temperatura ambiente (25°C)
- La solución que se haya almacenado hasta 8 días en el depósito de la bomba ambulatoria entre 2 y 8°C puede administrarse durante un máximo de 24 horas a temperatura ambiente (25°C).

Deseche la solución no utilizada pasado ese tiempo.

Para soluciones ≥ 15.000 ng/ml

La solución para perfusión recién preparada puede administrarse inmediatamente o almacenarse en el depósito de una bomba ambulatoria hasta 8 días entre 2 y 8°C antes de su administración.

- La solución recién preparada puede administrarse durante un máximo de 48 horas a temperatura ambiente (25°C)
- La solución que se haya almacenado hasta 8 días en el depósito de la bomba ambulatoria entre 2 y 8°C puede administrarse durante un máximo de 48 horas a temperatura ambiente (25°C).

Deseche la solución no utilizada pasado ese tiempo.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

Conservar el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe diluirse hasta la concentración final en la primera hora desde la reconstitución (ver secciones 6.3 y 6.6).

Epoprostenol SUN, diluido hasta la concentración final en el depósito de administración del fármaco siguiendo las instrucciones, puede administrarse a temperatura ambiente (25°C) inmediatamente después de la dilución o tras haber estado almacenado durante un máximo de 8 días entre 2 y 8°C según las condiciones de uso descritas en la tabla 2 de la sección 6.6. No exponer la solución totalmente diluida a la luz directa del sol.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Epoprostenol SUN viene envasado en un vial de vidrio transparente de tipo I de 10 ml con un tapón de goma y una tapa a presión de aluminio.

Tamaño de los envases:

Hipertensión arterial pulmonar

Hay dos envases disponibles para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar:

- Un vial de 0,5 mg de polvo.
- Un vial de 1,5 mg de polvo.

Diálisis renal

Sólo el envase de 0,5 mg es apropiado para el uso en diálisis renal.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las siguientes bombas de perfusión portátiles han demostrado ser aptas para Epoprostenol SUN:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS

Fabricadas por Smiths Medical.

Entre los accesorios de bomba compatibles con la administración de Epoprostenol SUN se encuentran:

- Casetes de medicación desechables CADD 50 mL; 100 mL de Smiths Medical.

- Conjunto de extensión con filtro interno de 0,2 micras (conjunto de extensión CADD con Luer macho, filtro eliminador de aire de 0,2 micras, pinza y válvula antisifón integral con Luer macho) de Smiths Medical.

Se recomienda que la bomba de perfusión no se lleve en contacto permanente con la piel para evitar excursiones de temperatura del casete.

La eliminación del medicamento no utilizado y del material de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

La estabilidad de las soluciones de epoprostenol depende del pH.

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

La dilución posterior deberá realizarse con el mismo disolvente empleado para la reconstitución del polvo liofilizado estéril.

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 se deberá realizar en condiciones asépticas.

Diálisis renal

Hay un envase disponible para su uso en el tratamiento de la diálisis renal:

- Un vial que contiene polvo liofilizado estéril de epoprostenol equivalente a 0,5 mg de epoprostenol.

Reconstitución

Retirar unos 5 ml aproximadamente de agua estéril o del disolvente para inyección cloruro de sodio al 0,9% con una jeringa estéril, inyectarlos dentro del vial que contiene epoprostenol y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo. Se debe examinar la solución reconstituida antes de continuar con la dilución. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración. La eliminación de la solución reconstituida no utilizada se realizará de acuerdo con la normativa local.

Dilución

La solución reconstituida debe diluirse hasta la concentración final en la primera hora desde la reconstitución. La dilución posterior deberá realizarse con el mismo disolvente empleado para la reconstitución del polvo liofilizado estéril.

Cálculo de la velocidad de perfusión

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

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

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

Una dilución que se emplea con frecuencia es la de 2000 ng/ml de epoprostenol:

Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00

2	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
3	2,70	3,60	4,50	5,40	6,30	7,20	8,10	9,00
4	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
5	4,50	6,00	7,50	9,00	10,50	12,00	13,50	15,00
Velocidades de flujo en ml/hora								

Hipertensión arterial pulmonar

Hay dos envases disponibles para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar:

- Un vial que contiene polvo liofilizado estéril de epoprostenol equivalente a 0,5 mg de epoprostenol.
- Un vial que contiene polvo liofilizado estéril de epoprostenol equivalente a 1,5 mg de epoprostenol.

Reconstitución

Retirar unos 5 ml aproximadamente de agua estéril o del disolvente para inyección cloruro de sodio al 0,9% con una jeringa estéril, inyectarlos dentro del vial que contiene Epoprostenol SUN y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo. Se debe examinar la solución reconstituida antes de continuar con la dilución. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración. La eliminación de la solución reconstituida no utilizada se realizará de acuerdo con la normativa local.

Dilución

La solución reconstituida debe diluirse hasta la concentración final en la primera hora desde la reconstitución. La dilución posterior deberá realizarse con el mismo disolvente empleado para la reconstitución del polvo liofilizado estéril.

Cuando se administre de forma crónica, Epoprostenol SUN debe prepararse en un depósito de administración del fármaco adecuado para la bomba de perfusión. Únicamente deben usarse conjuntos de extensión con filtros internos de 0,22 micras entre la bomba de perfusión y el catéter. Se recomienda emplear filtros con una membrana hidrófila de polietersulfona. El conjunto de extensión y el filtro interno deben cambiarse como mínimo cada 48 horas (ver sección 4.4).

El vial que contiene 0,5 mg de epoprostenol debe emplearse para la preparación de disoluciones con concentraciones menores de 15.000 ng/mL.

En la tabla 1 se exponen ejemplos de la preparación de concentraciones habituales de las disoluciones de epoprostenol. Cada vial es exclusivamente para un solo uso.

Tabla 1: Concentraciones habituales: ejemplos de reconstitución y dilución

Concentración final (ng/ml)	Instrucciones:
3000 ng/ml	Disolver el contenido de un vial de 0,5 mg en 5 ml de agua esterilizada para inyección o de cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Retirar 3 ml del contenido del vial y añadir hasta alcanzar un volumen suficiente del mismo disolvente para obtener un total de 100 ml.
5000 ng/ml	Disolver el contenido de un vial de 0,5 mg en 5 ml de agua esterilizada para inyección o de cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Retirar la totalidad del contenido del vial y añadir hasta alcanzar un volumen suficiente del mismo disolvente para obtener un total de 100 ml.
10.000 ng/ml	Disolver el contenido de dos viales de 0,5 mg, cada uno en 5 ml de agua esterilizada para inyección o de cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Retirar la totalidad del contenido de los viales y añadir hasta alcanzar un volumen suficiente del mismo disolvente para obtener un total de 100 ml.

15.000 ng/ml*	Disolver el contenido de un vial de 1,5 mg en 5 ml de agua esterilizada para inyección o de cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Retirar la totalidad del contenido del vial y añadir hasta alcanzar un volumen suficiente del mismo disolvente para obtener un total de 100 ml.
30.000 ng/ml*	Disolver el contenido de dos viales de 1,5 mg, cada uno en 5 ml de agua esterilizada para inyección o de cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Retirar la totalidad del contenido de los viales y añadir hasta alcanzar un volumen suficiente del mismo disolvente para obtener un total de 100 ml.
30.000 ng/ml*	Disolver el contenido de un vial de 1,5 mg en 5 ml de agua esterilizada para inyección o de cloruro de sodio al 0,9% para inyección. Retirar la totalidad del contenido del vial y añadir hasta alcanzar un volumen suficiente del mismo disolvente para obtener un total de 50 ml.
* Es posible que sea necesario obtener soluciones con concentraciones finales mayores para los pacientes que reciban tratamiento a largo plazo con Epoprostenol SUN.	

Epoprostenol SUN, diluido hasta la concentración final en el depósito de administración del fármaco siguiendo las instrucciones, puede administrarse inmediatamente a temperatura ambiente (25°C) o almacenarse durante un máximo de 8 días entre 2 y 8°C según las condiciones de uso descritas en la tabla 2.

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

Rango final de concentración	Administración inmediata*	Si se almacena durante un máximo de 8 días entre 2 y 8°C*
≥ 3000 ng/ml y <15.000 ng/ml	48 horas	24 horas
≥ 15.000 ng/ml	48 horas	48 horas

No exponer la solución totalmente diluida a la luz directa del sol.

Cálculo de la velocidad de perfusión

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

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

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

A continuación se citan ejemplos para algunas concentraciones habitualmente utilizadas en la hipertensión arterial pulmonar.

Tabla 3: Velocidad de perfusión de epoprostenol a una concentración de 5000 ng/ml

Ejemplo de dosificación utilizando una concentración de 5000 ng/ml										
Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
2				1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
4		1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
6		1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2
8	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
10	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
12	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13,0	14,4

14	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
Velocidades de flujo en ml/hora										

Tabla 4: Velocidad de perfusión de epoprostenol a una concentración de 15.000 ng/ml

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

Tabla 5: Velocidad de perfusión de epoprostenol a una concentración de 30.000 ng/ml

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

En la administración de epoprostenol de larga duración pueden ser necesarias velocidades de perfusión mayores y, por tanto, soluciones más concentradas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2018