

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar VELETRI en forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de VELETRI.

VELETRI (epoprostenol) para inyección
Aprobación inicial de los EE. UU.: 1995

INDICACIONES Y USO

VELETRI es un vasodilatador prostanoide indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad de hacer ejercicio. Los estudios que establecieron la efectividad incluyeron predominantemente a pacientes con síntomas y etiologías de la clase funcional III-IV de la NYHA de HAP idiopática o hereditaria o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo. (1)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Dosis
 - La infusión de VELETRI debe iniciarse con 2 ng/kg/min y aumentarse en incrementos de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se desencadenen los efectos farmacológicos limitantes de la dosis o hasta que se establezca un límite de tolerancia al medicamento. (2.1)
 - Si los síntomas de hipertensión pulmonar persisten o reaparecen después de mejorar, la infusión debe aumentarse en incrementos de 1 a 2 ng/kg/min en intervalos suficientes para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser de al menos 15 minutos. (2.2)
- Administración
 - VELETRI se administra mediante infusión intravenosa continua a través de un catéter venoso central utilizando una bomba de infusión ambulatoria. (2.3)
 - No mezcle con ningún otro medicamento o solución parenteral antes o durante la administración. (2.4)
- Reconstitución
 - Reconstituido en vial con solo 5 ml de agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección.
 - La solución de VELETRI reconstituida e inmediatamente diluida hasta la concentración final en el depósito de administración del medicamento se puede administrar según las condiciones de uso que se describen en la Tabla 1. (2.4)
 - La solución para administración crónica debe prepararse en un depósito de administración de medicamentos apropiado para la bomba de infusión. (2.4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Vial de 10 ml con 0.5 mg (500,000 ng) o 1.5 mg (1,500,000 ng) de VELETRI. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia cardíaca congestiva debido a disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo (4)
- Edema pulmonar (4)
- Hipersensibilidad al medicamento o a compuestos estructuralmente relacionados (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- VELETRI debe ser utilizado únicamente por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. (5.1)
- Reconstituya solamente según las instrucciones, con agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección. (5.1)
- No reduzca bruscamente la dosis ni la retire. Todos los cambios y el inicio de la dosis deben controlarse de cerca. (5.3, 5.4)

REACCIONES ADVERSAS

- Reacciones adversas más comunes durante:
 - El inicio y el aumento de la dosis: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, hipotensión, rubefacción, dolor de pecho, ansiedad, mareos, bradicardia, disnea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético y taquicardia (6.1)
 - Posología crónica: dolor de cabeza, dolor de mandíbula, rubefacción, diarrea, náuseas y vómitos, síntomas similares a los de la gripe y ansiedad/nerviosismo (6.1)

Si SOSPECHA que ocurrió una REACCION ADVERSA, notifíquela a: ACTELION al 1-866-228-3546 o FDA al 1-800-FDA-1088, o en <http://www.fda.gov/medwatch>

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores: reducción de la presión arterial (7)
- Antiplaquetarios y anticoagulantes: aumento del riesgo de hemorragia (7)
- Pacientes con digoxina: elevaciones de las concentraciones de digoxina clínicamente significativas en pacientes propensos a la toxicidad por digoxina (7)

Consulte la sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Revisado: 12/2018

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO	2
2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN	2
2.1 Posología.....	2
2.2 Ajustes de la dosis.....	2
2.3 Administración.....	3
2.4 Reconstitución.....	4
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES	8
4 CONTRAINDICACIONES	8
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	8
5.1 Información general.....	8
5.2 Inicio de la dosis	8
5.3 Uso crónico y ajuste de dosis	9
5.4 Efectos de la abstinencia	9
6 REACCIONES ADVERSAS	9
6.1 Experiencia en ensayos clínicos	9
6.2 Experiencia posterior a la comercialización	13
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	13
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS	14
8.1 Embarazo	14
8.2 Trabajo de parto y parto	14

8.3 Madres en periodo de lactancia	14
8.4 Uso pediátrico	14
8.5 Uso geriátrico.....	14
10 SOBREDOSIS	15
11 DESCRIPCIÓN	15
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA	16
12.1 Mecanismo de acción.....	16
12.2 Farmacodinámica	16
12.3 Farmacocinética	16
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA	17
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad.....	17
14 ESTUDIOS CLÍNICOS	17
14.1 Ensayos clínicos en hipertensión arterial pulmonar (HAP)	17
16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN	20
16.1 Presentación	20
16.2 Almacenamiento y estabilidad	20
17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE	21

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

VELETRI está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad de hacer ejercicio. Los estudios que establecieron la efectividad incluyeron predominantemente a pacientes con síntomas y etiologías de la clase funcional III-IV de la NYHA de HAP idiopática o hereditaria o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Nota importante: Reconstituya VELETRI solamente según las instrucciones, con agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección, USP. No diluya las soluciones reconstituidas de VELETRI ni las administre con otras soluciones o medicamentos parenterales [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.1 Posología

Prepare la infusión crónica continua de VELETRI según las indicaciones y administre a través de un catéter venoso central. Se puede utilizar una infusión intravenosa periférica temporal hasta que se establezca el acceso central. Inicie la infusión crónica de VELETRI con 2 ng/kg/min y aumente en incrementos de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se establezca un límite de tolerancia al medicamento o no estén clínicamente justificados aumentos adicionales en la velocidad de infusión. Si se producen efectos farmacológicos limitantes de la dosis, disminuya la velocidad de perfusión hasta que se tolere VELETRI. En los ensayos clínicos, las reacciones adversas limitantes de la dosis más frecuentes fueron náuseas, vómitos, hipotensión, sepsis, dolor de cabeza, dolor abdominal o trastornos respiratorios (la mayoría de las reacciones adversas limitantes del tratamiento no fueron graves). Si la velocidad de infusión inicial de 2 ng/kg/min no se tolera, use una dosis más baja.

En el ensayo controlado de 12 semanas en PAH/SSD, por ejemplo, la dosis aumentó desde una dosis inicial media de 2.2 ng/kg/min. Durante los primeros 7 días de tratamiento, la dosis se incrementó diariamente hasta una dosis media de 4.1 ng/kg/min el día 7 de tratamiento. Al final de la semana 12, la dosis media fue de 11.2 ng/kg/min. El aumento incremental medio fue de 2 a 3 ng/kg/min cada 3 semanas.

2.2 Ajustes de la dosis

Base los cambios en la velocidad de infusión crónica en la persistencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de hipertensión pulmonar del paciente y la aparición de eventos adversos debido a dosis excesivas de VELETRI. En general, espere aumentos en la dosis a partir de la dosis crónica inicial.

Considere aumentar la dosis si los síntomas de hipertensión pulmonar persisten o reaparecen. Ajuste la infusión en incrementos de 1 a 2 ng/kg/min a intervalos suficientes para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser de al menos 15 minutos. En los ensayos clínicos, se produjeron aumentos incrementales de la dosis a intervalos de 24 a 48 horas o más. Una vez establecida la nueva velocidad de infusión crónica, observe al paciente y controle la presión arterial y la frecuencia cardíaca de pie y en decúbito supino durante varias horas para asegurarse de que tolere la nueva dosis.

Durante la infusión crónica, la aparición de eventos farmacológicos limitantes de la dosis puede requerir una disminución en la velocidad de infusión, pero el evento adverso puede resolverse ocasionalmente sin un ajuste de dosis. Haga que la dosis disminuya gradualmente en decrementos de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se resuelven los efectos limitantes de la dosis [*consulte Reacciones adversas (6.1 y 6.2)*]. Evite la retirada brusca de VELETRI o reducciones repentinas y grandes en las velocidades de infusión. Excepto en situaciones que pongan en peligro la vida (p. ej., pérdida del conocimiento, colapso, etc.), las velocidades de infusión de VELETRI deben ajustarse únicamente bajo la dirección de un médico.

En los pacientes que recibieron trasplantes de pulmón, las dosis de epoprostenol se redujeron gradualmente después del inicio de la circulación extracorpórea.

2.3 Administración

VELETRI, una vez preparado según las instrucciones [*consulte Reconstitución (2.4)*], se administra mediante infusión intravenosa continua a través de un catéter venoso central utilizando una bomba de infusión ambulatoria. Durante el inicio del tratamiento, VELETRI puede administrarse por vía periférica.

Deben utilizarse equipos de infusión con un filtro en línea de 0.22 micrones.

La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar VELETRI debe: (1) ser pequeña y liviana, (2) poder ajustar las velocidades de infusión en incrementos de 2 ng/kg/min, (3) tener alarmas de oclusión, fin de infusión y batería baja, (4) ser precisa para $\pm 6\%$ de la frecuencia programada, y (5) ser impulsada por presión positiva (continua o pulsátil) con intervalos entre pulsos que no excedan los 3 minutos a las velocidades de infusión utilizadas para administrar VELETRI. El depósito debe estar hecho de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio. La bomba de infusión utilizada en los ensayos clínicos más recientes fue CADD-1 HFX 5100 (SIMS Deltec). Durante los ensayos clínicos, se utilizó un equipo de extensión sin DEHP con micro calibre de 60 pulgadas con válvula antisifón proximal, volumen de cebado bajo (0.9 ml) y filtro en línea de 0.22 micrones.

Para evitar posibles interrupciones en la administración del medicamento, el paciente debe tener acceso a una bomba de infusión de respaldo y equipos de infusión intravenosa. Considere un catéter de múltiples lúmenes si habitualmente se administran otras terapias intravenosas.

2.4 Reconstitución

VELETRI es estable solamente cuando se reconstituye según las instrucciones, con agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección, USP. No reconstituya ni mezcle VELETRI con ningún otro medicamento o solución parenteral antes o durante la administración. Cada vial es para un solo uso; deseche cualquier solución no utilizada.

Use después de la reconstitución y dilución inmediata a la concentración final.

Use a temperatura ambiente (77 °F/25 °C)

La solución de VELETRI reconstituida con 5 ml de agua estéril para inyección, USP o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección, e inmediatamente diluida hasta la concentración final en el depósito de administración del medicamento se puede administrar a temperatura ambiente según las condiciones de uso que se describen en la Tabla 1.

Tabla 1: Duración máxima de la administración (horas) a temperatura ambiente (77 °F/25 °C) de soluciones completamente diluidas en el depósito de administración del medicamento*

Rango de concentración final	Administración inmediata	Si se almacena por hasta 8 días a 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C)
Vial de 0.5 mg		
≥3,000 ng/ml y <15,000 ng/ml	48 horas	24 horas
Vial de 1.5 mg		
≥15,000 ng/ml y <60,000 ng/ml	48 horas	48 horas
≥60,000 ng/ml	72 horas	48 horas

**Se permiten oscilaciones cortas a 104 °F (40 °C) por hasta:*

2 horas para concentraciones inferiores a 15,000 ng/ml

4 horas para concentraciones entre 15,000 ng/ml y 60,000 ng/ml

8 horas para concentraciones superiores a 60,000 ng/ml

Usar a temperaturas más altas >77 °F hasta 104 °F (>25 °C hasta 40 °C)

Temperaturas superiores a 77 °F y hasta 86 °F (>25 °C hasta 30 °C): Un solo depósito de solución completamente diluida de 60,000 ng/ml o más de VELETRI preparado según las instrucciones se puede administrar [ya sea inmediatamente o después de hasta 8 días de almacenamiento de 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C)] por hasta 48 horas. Para soluciones diluidas de menos de 60,000 ng/ml, los depósitos de la bomba deben cambiarse cada 24 horas.

Temperaturas de hasta 104 °F (40 °C): Soluciones completamente diluidas de 60,000 ng/ml o superiores de VELETRI, preparado según las instrucciones, se pueden administrar inmediatamente durante períodos de hasta 24 horas.

No exponga esta solución a la luz solar directa.

Se debe seleccionar una concentración para la solución de VELETRI que sea compatible con la bomba de infusión que se esté utilizando con respecto a los caudales mínimos y máximos, la capacidad del depósito y los criterios de la bomba de infusión enumerados anteriormente. VELETRI, cuando se administra de manera crónica, debe prepararse en un depósito de administración de medicamentos apropiado para la bomba de infusión. En la Tabla 2 se describen las instrucciones para preparar diferentes concentraciones de VELETRI. **Cada vial es para un solo uso; deseche cualquier solución no utilizada.**

Tabla 2: Instrucciones de reconstitución y dilución

Para hacer 100 ml de solución con Concentración Final (ng/ml) de:	Instrucciones:
Si usa el vial de 0.5 mg	
3,000 ng/ml	Disuelva el contenido de un vial de 0.5 mg con 5 ml de agua estéril para inyección, USP o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección, USP. Extraiga 3 ml del contenido del vial y agréguelo a un volumen suficiente del diluyente idéntico para hacer un total de 100 ml.
5,000 ng/ml	Disuelva el contenido de un vial de 0.5 mg con 5 ml de agua estéril para inyección, USP o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección, USP. Extraiga todo el contenido del vial y agréguelo a un volumen suficiente del diluyente idéntico para hacer un total de 100 ml.
10,000 ng/ml	Disuelva el contenido de dos viales de 0.5 mg cada uno con 5 ml de agua estéril para inyección, USP o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección, USP. Extraiga todo el contenido del vial y agréguelo a un volumen suficiente del diluyente idéntico para hacer un total de 100 ml.
Si usa el vial de 1.5 mg	
15,000 ng/ml*	Disuelva el contenido de un vial de 1.5 mg con 5 ml de agua estéril para inyección, USP o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección, USP. Extraiga todo el contenido del vial y agréguelo a un volumen suficiente del diluyente idéntico para hacer un total de 100 ml.
30,000 ng/ml*	Disuelva el contenido de dos viales de 1.5 mg cada uno con 5 ml de agua estéril para inyección, USP o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección, USP. Extraiga todo el contenido del vial y agréguelo a un volumen suficiente del diluyente idéntico para hacer un total de 100 ml.
* Se pueden preparar concentraciones más altas para pacientes que reciben VELETRI a largo plazo.	

Las velocidades de infusión se pueden calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión (ml/h)} = \frac{[\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 60 \text{ min/h}]}{\text{Concentración final (ng/ml)}}$$

Las Tablas 3 a 7 proporcionan velocidades de administración de infusión para dosis de hasta 16 ng/kg/min según el peso del paciente, la velocidad de administración del medicamento y la concentración de la solución de VELETRI que se utilizará. Estas tablas se pueden utilizar para seleccionar la concentración más apropiada de VELETRI que dará como resultado una velocidad de infusión entre las velocidades de flujo mínima y máxima de la bomba de infusión y que permitirá la duración deseada de la infusión de un volumen de depósito dado. Para velocidades de infusión/dosis más bajas que las enumeradas en las Tablas 3 a 7, se recomienda que un profesional de la salud establezca la frecuencia de bombeo de manera que se logre el estado estable en el paciente, teniendo en cuenta que la vida media del epoprostenol no es de más de seis minutos. Pueden ser necesarias velocidades de infusión más altas y, por lo tanto, soluciones más concentradas con la administración a largo plazo de VELETRI.

Tabla 3: Velocidades de infusión de VELETRI a una concentración de 3,000 ng/ml

Peso del paciente (kg)	Dosis o velocidad de administración del medicamento (ng/kg/min)			
	2	3	4	5
	Velocidad de administración de la infusión (ml/h)			
20	---	1.2	1.6	2.0
30	1.2	1.8	2.4	3.0
40	1.6	2.4	3.2	4.0
50	2.0	3.0	4.0	---
60	2.4	3.6	---	---
70	2.8	---	---	---
80	3.2	---	---	---
90	3.6	---	---	---
100	4.0	---	---	---

Tabla 4: Velocidades de infusión de VELETRI a una concentración de 5,000 ng/ml

Peso del paciente (kg)	Dosis o velocidad de administración del medicamento (ng/kg/min)						
	2	4	6	8	10	12	14
	Velocidad de administración de la infusión (ml/h)						
20	---	1.0	1.4	1.9	2.4	2.9	3.4
30	---	1.4	2.2	2.9	3.6	---	---
40	1.0	1.9	2.9	3.8	---	---	---
50	1.2	2.4	3.6	---	---	---	---
60	1.4	2.9	---	---	---	---	---
70	1.7	3.4	---	---	---	---	---
80	1.9	3.8	---	---	---	---	---
90	2.2	---	---	---	---	---	---
100	2.4	---	---	---	---	---	---

Tabla 5: Velocidades de infusión de VELETRI a una concentración de 10,000 ng/ml

Peso del paciente (kg)	Dosis o velocidad de administración del medicamento (ng/kg/min)						
	4	6	8	10	12	14	16
	Velocidad de administración de la infusión (ml/h)						
20	---	---	1.0	1.2	1.4	1.7	1.9
30	---	1.1	1.4	1.8	2.2	2.5	2.9
40	1.0	1.4	1.9	2.4	2.9	3.4	3.8
50	1.2	1.8	2.4	3.0	3.6	---	---
60	1.4	2.2	2.9	3.6	---	---	---
70	1.7	2.5	3.4	---	---	---	---
80	1.9	2.9	3.8	---	---	---	---
90	2.2	3.2	---	---	---	---	---
100	2.4	3.6	---	---	---	---	---

Tabla 6: Velocidades de infusión de VELETRI a una concentración de 15,000 ng/ml

Peso del paciente (kg)	Dosis o velocidad de administración del medicamento (ng/kg/min)						
	4	6	8	10	12	14	16
	Velocidad de administración de la infusión (ml/h)						
20	---	---	---	---	1.0	1.1	1.3
30	---	---	1.0	1.2	1.4	1.7	1.9
40	---	1.0	1.3	1.6	1.9	2.2	2.6
50	---	1.2	1.6	2.0	2.4	2.8	3.2
60	1.0	1.4	1.9	2.4	2.9	3.4	3.8
70	1.1	1.7	2.2	2.8	3.4	3.9	---
80	1.3	1.9	2.6	3.2	3.8	---	---
90	1.4	2.2	2.9	3.6	---	---	---
100	1.6	2.4	3.2	4.0	---	---	---

Tabla 7: Velocidades de infusión de VELETRI a una concentración de 30,000 ng/ml

Peso del paciente (kg)	Dosis o velocidad de administración del medicamento (ng/kg/min)					
	6	8	10	12	14	16
30	---	---	---	---	---	1.0
40	---	---	---	1.0	1.1	1.3
50	---	---	1.0	1.2	1.4	1.6
60	---	1.0	1.2	1.4	1.7	1.9
70	---	1.1	1.4	1.7	2.0	2.2
80	1.0	1.3	1.6	1.9	2.2	2.6
90	1.1	1.4	1.8	2.2	2.5	2.9
100	1.2	1.6	2.0	2.4	2.8	3.2

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

VELETRI contiene epoprostenol sódico equivalente a 0.5 mg (500,000 ng) o 1.5 mg (1,500,000 ng) de epoprostenol y se suministra como material liofilizado estéril en un vial de 10 ml.

4 CONTRAINDICACIONES

Un gran estudio que evaluó el efecto del epoprostenol en la supervivencia en pacientes de clase III y IV de la NYHA con insuficiencia cardíaca congestiva debido a disfunción sistólica ventricular izquierda grave se terminó después de que un análisis intermedio de 471 pacientes revelara una mortalidad más alta en los pacientes que recibieron epoprostenol más terapia convencional que en aquellos que recibieron terapia convencional sola. Por tanto, está contraindicado el uso crónico de VELETRI en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva debido a una disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo.

Algunos pacientes con hipertensión pulmonar han desarrollado edema pulmonar durante el inicio de la dosis, que puede estar asociado con enfermedad venooclusiva pulmonar. VELETRI no debe utilizarse de forma crónica en pacientes que desarrollan edema pulmonar durante el inicio de la dosis.

VELETRI también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o compuestos estructuralmente relacionados.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Información general

Reconstituya VELETRI solamente según las instrucciones, con agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección, USP. No mezcle VELETRI con ningún otro medicamento o solución parenteral antes o durante la administración.

VELETRI debe ser utilizado únicamente por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Establezca cuidadosamente el diagnóstico de PAH idiopática o hereditaria o PAH-CTD.

5.2 Inicio de la dosis

VELETRI es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. Inicie el tratamiento con VELETRI en un entorno con personal y equipo adecuados para la monitorización fisiológica y la atención de emergencia. El inicio de la dosis se ha realizado durante el cateterismo cardíaco derecho y sin cateterismo cardíaco. Durante el inicio de la dosis, rara vez se produjeron aumentos asintomáticos de la presión de la arteria pulmonar coincidentes con aumentos del gasto cardíaco. En tales casos, considere la reducción de la dosis, pero tal aumento no implica que el tratamiento crónico esté contraindicado.

5.3 Uso crónico y ajuste de dosis

Durante el uso crónico, administre VELETRI continuamente de forma ambulatoria a través de un catéter venoso central permanente. A menos que esté contraindicado, administre terapia anticoagulante a pacientes que reciben VELETRI para reducir el riesgo de tromboembolismo pulmonar o embolia sistémica a través de un agujero oval permeable. Para reducir el riesgo de infección, utilice una técnica aséptica en la reconstitución y administración de VELETRI y en el cuidado de rutina del catéter. Debido a que el epoprostenol se metaboliza rápidamente, incluso las interrupciones breves en la administración de VELETRI pueden provocar síntomas asociados con la hipertensión pulmonar de rebote, que incluyen disnea, mareos y astenia. Es probable que se necesite terapia intravenosa con VELETRI durante períodos prolongados, posiblemente años, así que considere la capacidad del paciente para aceptar y cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba de infusión.

Según los ensayos clínicos, la respuesta hemodinámica aguda (reducción de la resistencia de la arteria pulmonar) al epoprostenol no se correlacionó bien con la mejora en la tolerancia al ejercicio o la supervivencia durante el uso crónico de epoprostenol. Ajuste la dosis de VELETRI durante el uso crónico ante el primer signo de recurrencia o empeoramiento de los síntomas atribuibles a la hipertensión pulmonar o la aparición de eventos adversos asociados con epoprostenol. [*consulte Posología y forma de administración (2)*]. Después de los ajustes de dosis, controle de cerca la presión arterial y la frecuencia cardíaca de pie y en decúbito supino durante varias horas.

5.4 Efectos de la abstinencia

La retirada brusca (incluidas las interrupciones en la administración del medicamento) o las grandes reducciones repentinas de la dosis de VELETRI pueden provocar síntomas asociados con la hipertensión pulmonar de rebote, que incluyen disnea, mareos y astenia. En los ensayos clínicos, la muerte de un paciente con hipertensión pulmonar primaria de clase III se consideró atribuible a la interrupción del epoprostenol. Evite el retiro abrupto del medicamento.

5.5 Sepsis

Consulte *Reacciones adversas (6.1)*

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Durante los ensayos clínicos, los eventos adversos se clasificaron de la siguiente manera: (1) eventos adversos durante el inicio y aumento de la dosis, (2) eventos adversos durante la posología crónica y (3) eventos adversos asociados con el sistema de administración de medicamentos.

Eventos adversos durante el inicio y el aumento de la dosis

Durante los primeros ensayos clínicos, el epoprostenol aumentó en incrementos de 2 ng/kg/min hasta que los pacientes desarrollaron intolerancia sintomática. Los eventos adversos más comunes y los eventos adversos que limitaron los aumentos adicionales de la dosis se relacionaron generalmente con la vasodilatación, el principal efecto farmacológico del epoprostenol. Los eventos adversos más comunes limitantes de la dosis (que ocurrieron en el ≥ 1 % de los pacientes) fueron náuseas, vómitos, dolor de cabeza, hipotensión y rubefacción, pero también incluyeron dolor de pecho, ansiedad, mareos, bradicardia, disnea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético y taquicardia. La Tabla 8 enumera los eventos adversos notificados durante el inicio y el aumento de la dosis en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 8: Eventos adversos durante el inicio y el aumento de la dosis

Eventos adversos que ocurren en el ≥ 1 % de pacientes	Epoprostenol (n=391)
Rubefacción	58 %
Dolor de cabeza	49 %
Náuseas/vómitos	32 %
Hipotensión	16 %
Ansiedad, nerviosismo, agitación	11 %
Dolor de pecho	11 %
Mareos	8 %
Bradicardia	5 %
Dolor abdominal	5 %
Dolor musculoesquelético	3 %
Disnea	2 %
Dolor de espalda	2 %
Sudoración	1 %
Dispepsia	1 %
Hiperestesia/parestesia	1 %
Taquicardia	1 %

Eventos adversos durante la administración crónica:

La interpretación de los eventos adversos se complica por las características clínicas de la HAP, que son similares a algunos de los efectos farmacológicos del epoprostenol (p. ej., mareos, síncope). Los eventos adversos que pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente incluyen disnea, fatiga, dolor torácico, edema, hipoxia, insuficiencia ventricular derecha y palidez. Varios eventos adversos, por otro lado, pueden atribuirse claramente al epoprostenol. Estos incluyen hipotensión, bradicardia, taquicardia, edema pulmonar, sangrado en varios sitios, trombocitopenia, dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor (no especificado), sudoración, erupción cutánea, artralgia, dolor de mandíbula, rubefacción, diarrea, náuseas y vómitos, síntomas similares a los de la gripe, ansiedad/nerviosismo, y agitación. Además, se han informado dolor de pecho, fatiga y palidez durante el tratamiento con epoprostenol, y no se puede excluir el papel del fármaco en estos eventos.

Eventos adversos durante la administración crónica para HAP idiopática o hereditaria:

En un esfuerzo por separar los efectos adversos del medicamento de los efectos adversos de la enfermedad subyacente, la Tabla 9 enumera los eventos adversos que ocurrieron a una tasa al menos un 10 % mayor con epoprostenol que con la terapia convencional en ensayos controlados para HAP idiopática o hereditaria.

Tabla 9: Eventos adversos independientemente de la atribución que ocurren en pacientes con HAP idiopática o hereditaria con ≥ 10 % de diferencia entre epoprostenol y la terapia convencional sola

Evento adverso	Epoprostenol (n=52)	Terapia convencional (n=54)
Ocurrencia más común con epoprostenol		
Información general		
Escalofríos/fiebre/sepsis/síntomas similares a los de la gripe	25 %	11 %
Sistema cardiovascular		
Taquicardia	35 %	24 %
Rubefacción	42 %	2 %
Sistema gastrointestinal		
Diarrea	37 %	6 %
Náuseas/vómitos	67 %	48 %
Sistema musculoesquelético		
Dolor mandibular	54 %	0 %
Mialgia	44 %	31 %
Dolor musculoesquelético no específico	35 %	15 %

Neurológico		
Ansiedad/nerviosismo/temblor	21 %	9 %
Mareos	83 %	70 %
Dolor de cabeza	83 %	33 %
Hiperestesia, hiperestesia, parestesia	12 %	2 %

Se han notificado casos de trombocitopenia durante ensayos clínicos no controlados en pacientes que recibieron epoprostenol.

Eventos adversos durante la administración crónica para HAP/SSD

En un esfuerzo por separar los efectos adversos del medicamento de los efectos adversos de la enfermedad subyacente, la Tabla 10 enumera los eventos adversos que ocurrieron a una tasa al menos un 10 % mayor con epoprostenol en el ensayo controlado.

Tabla 10: Eventos adversos independientemente de la atribución que ocurren en pacientes con HAP/SSD con ≥ 10 % de diferencia entre epoprostenol y la terapia convencional sola

Evento adverso	Epoprostenol (n=56)	Terapia convencional (n=55)
Sistema cardiovascular		
Rubefacción	23 %	0 %
Hipotensión	13 %	0 %
Sistema gastrointestinal		
Anorexia	66 %	47 %
Náuseas/vómitos	41 %	16 %
Diarrea	50 %	5 %
Sistema musculoesquelético		
Dolor mandibular	75 %	0 %
Dolor/dolor de cuello/artralgia	84 %	65 %
Neurológico		
Dolor de cabeza	46 %	5 %
Piel y anexos		
Úlcera cutánea	39 %	24 %
Eccema/sarpullido/urticaria	25 %	4 %

Aunque no se ha establecido la relación con la administración de epoprostenol, se han informado casos de embolia pulmonar en varios pacientes que toman epoprostenol y se han informado casos de insuficiencia hepática.

Eventos adversos atribuibles al sistema de administración de medicamentos

Las infusiones crónicas de epoprostenol se administran mediante una pequeña bomba de infusión portátil a través de un catéter venoso central permanente. Durante los ensayos controlados de HAP de hasta 12 semanas de duración, la tasa de infección local fue de aproximadamente el 18 %, y la tasa de dolor fue de aproximadamente 11 %. Durante el seguimiento a largo plazo, se informó sepsis a una tasa de 0.3 infecciones/paciente por año en pacientes tratados con epoprostenol. Esta tasa fue más alta que la informada en pacientes que usan catéteres de drenaje venosos centrales crónicos para administrar nutrición parenteral, pero más baja que la informada en pacientes oncológicos que usan estos catéteres. Las fallas en el sistema de administración que dieron como resultado un bolo inadvertido o una reducción de epoprostenol se asociaron con síntomas relacionados con un exceso o una insuficiencia de epoprostenol, respectivamente.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas informadas en los ensayos clínicos, se han identificado los siguientes eventos durante el uso posterior a la aprobación de epoprostenol. Debido a que se informan voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no se pueden hacer estimaciones de frecuencia. Estos eventos se han elegido para su inclusión debido a una combinación de su gravedad, frecuencia de notificación o posible conexión causal con epoprostenol.

Sanguíneos y linfáticos: Anemia, hiperesplenismo, pancitopenia, esplenomegalia.

Cardíacos: Insuficiencia cardíaca de alto gasto (considere la reducción de la dosis)

[consulte *Ajustes de dosis (2.2)*, *Inicio de dosis (5.2)* y *Efectos de la abstinencia (5.4)*].

Endocrinos y metabólicos: Hipertiroidismo

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Pueden producirse reducciones adicionales de la presión arterial cuando VELETRI se administra con diuréticos, agentes antihipertensivos u otros vasodilatadores. Cuando se usan otros agentes antiplaquetarios o anticoagulantes de manera concomitante, existe la posibilidad de que VELETRI aumente el riesgo de hemorragia. Sin embargo, los pacientes que recibieron infusiones de epoprostenol en los ensayos clínicos se mantuvieron con anticoagulantes sin evidencia de aumento del sangrado. En ensayos clínicos, se utilizó epoprostenol con digoxina, diuréticos, anticoagulantes, vasodilatadores orales y oxígeno suplementario.

En un subestudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que recibieron furosemida o digoxina en los que se inició tratamiento con epoprostenol, los valores de eliminación oral aparente de furosemida (n=23) y digoxina (n=30) se redujeron en un 13 % y 15 %, respectivamente, en el segundo día de tratamiento y habían vuelto a los valores iniciales el día 87.

No es probable que el cambio en el valor de eliminación de furosemida sea clínicamente significativo. Sin embargo, los pacientes tratados con digoxina pueden mostrar elevaciones de las concentraciones de digoxina después del inicio del tratamiento con epoprostenol, lo que puede ser clínicamente significativo en pacientes propensos a la toxicidad por digoxina.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría de embarazo B. Se han realizado estudios reproductivos en ratas y conejas preñadas a dosis de hasta 100 mcg/kg/día (600 mcg/m²/día en ratas, 2.5 veces la dosis humana recomendada y 1,180 mcg/m²/día en conejos, 4.8 veces la dosis humana recomendada (según el área de superficie corporal) y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto debido al epoprostenol. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta de los seres humanos, este medicamento debe utilizarse durante el embarazo únicamente si es evidentemente necesario.

8.2 Trabajo de parto y parto

El uso de epoprostenol durante el trabajo de parto, parto vaginal o cesárea no se ha estudiado adecuadamente en humanos.

8.3 Madres en periodo de lactancia

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se secretan en la leche humana, se debe tener cuidado cuando se administra VELETRI a una mujer en período de lactancia.

8.4 Uso pediátrico

Aún no se determinó la seguridad y la eficacia del medicamento en los pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de epoprostenol en hipertensión pulmonar no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica referida no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. En general, la elección de la dosis para un paciente anciano debe ser prudente, generalmente debe comenzar en el extremo bajo del rango de posología, reflejar la mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal o cardíaca y la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

10 SOBREDOSIS

Los signos y síntomas de dosis excesivas de epoprostenol durante los ensayos clínicos son los efectos farmacológicos limitantes de la dosis esperados de epoprostenol, que incluyen rubefacción, dolor de cabeza, hipotensión, taquicardia, náuseas, vómitos y diarrea. El tratamiento normalmente requerirá una reducción de la dosis de epoprostenol.

Un paciente con hipertensión pulmonar secundaria recibió accidentalmente 50 ml de una concentración no especificada de epoprostenol. El paciente vomitó y perdió el conocimiento con una presión arterial inicialmente imposible de registrar. Se interrumpió la administración de epoprostenol y el paciente recuperó el conocimiento en segundos. En la práctica clínica, se han informado casos mortales de hipoxemia, hipotensión y paro respiratorio después de una sobredosis de epoprostenol.

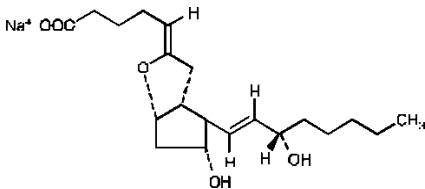
Dosis únicas intravenosas de epoprostenol de 10 y 50 mg/kg (2,703 y 27,027 veces la dosis humana de fase aguda recomendada según el área de superficie corporal) fueron letales para ratones y ratas, respectivamente. Los síntomas de toxicidad aguda fueron hipoactividad, ataxia, pérdida del reflejo de enderezamiento, respiración lenta profunda e hipotermia.

11 DESCRIPCIÓN

El epoprostenol sódico es la sal sódica del epoprostenol, formulado como un polvo liofilizado estéril para administración intravenosa (IV). Cada vial de VELETRI contiene epoprostenol sódico equivalente a 0.5 mg (500,000 ng) o 1.5 mg (1,500,000 ng) de epoprostenol, 100 mg de sacarosa y 50 mg de arginina. Se agrega hidróxido de sodio para ajustar el pH.

El epoprostenol (PGI₂, PGX, prostaciclina), un metabolito del ácido araquidónico, es una prostaglandina natural con potente actividad vasodilatadora e inhibidora de la agregación plaquetaria.

El epoprostenol es ácido (5*Z*,9*a*,11*a*,13*E*,15*S*)-6,9-epoxi-11,15-dihidroxi-11,15-dien-1-oico. El epoprostenol sódico tiene un peso molecular de 374.45 y una fórmula molecular de C₂₀H₃₁NaO₅. La fórmula estructural es:



VELETRI es un material en polvo liofilizado de color blanco a blanquecino. Se reconstituye con agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección, USP.

La solución reconstituida de VELETRI tiene un pH que varía de 11 a 13 y es cada vez más inestable a un pH más bajo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Epoprostenol tiene 2 acciones farmacológicas principales: (1) vasodilatación directa de los lechos vasculares arteriales pulmonares y sistémicos, e (2) inhibición de la agregación plaquetaria.

12.2 Farmacodinámica

En los animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga del ventrículo derecho e izquierdo y aumentan el gasto cardíaco y el volumen sistólico. El efecto del epoprostenol sobre la frecuencia cardíaca en animales varía con la dosis. A dosis bajas, hay bradicardia mediada por vía vagal, pero a dosis más altas, el epoprostenol causa taquicardia refleja en respuesta a la vasodilatación directa y la hipotensión. No se han observado efectos importantes sobre la conducción cardíaca. Los efectos farmacológicos adicionales del epoprostenol en animales incluyen broncodilatación, inhibición de la secreción de ácido gástrico y disminución del vaciamiento gástrico.

12.3 Farmacocinética

El epoprostenol se hidroliza rápidamente a pH neutro en la sangre y también está sujeto a degradación enzimática. Los estudios en animales que utilizan epoprostenol marcado con tritio han indicado una eliminación elevada (93 ml/kg/min), pequeño volumen de distribución (357 ml/kg) y una vida media corta (2.7 minutos). Durante las infusiones en animales, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de epoprostenol marcado con tritio se alcanzaron en 15 minutos y fueron proporcionales a las velocidades de infusión.

Ningún ensayo químico disponible es lo suficientemente sensible y específico para evaluar la farmacocinética humana *in vivo* del epoprostenol. La vida media *in vitro* del epoprostenol en sangre humana a 37 °C y pH 7.4 es de aproximadamente 6 minutos; por lo tanto, se espera que la vida media *in vivo* del epoprostenol en humanos no sea mayor de 6 minutos. La vida media farmacológica *in vitro* del epoprostenol en plasma humano, basada en la inhibición de la agregación plaquetaria, fue similar para los hombres (n=954) y mujeres (n=1,024).

Se ha administrado epoprostenol marcado con tritio a seres humanos para identificar los productos metabólicos del epoprostenol. El epoprostenol se metaboliza a 2 metabolitos primarios: 6-ceto-PGF_{1α} (formado por degradación espontánea) y 6,15-diceto-13,14-dihidro-PGF_{1α} (formado enzimáticamente), los cuales tienen órdenes de actividad farmacológica de magnitud menor que el epoprostenol en sistemas de prueba con animales. La recuperación de radiactividad en orina y heces durante un período de 1 semana fue del 82 % y 4 % de la dosis administrada, respectivamente. Se han aislado catorce metabolitos menores adicionales de la orina, lo que indica que el epoprostenol se metaboliza ampliamente en humanos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. Una prueba de micronúcleos en ratas no reveló evidencia de mutagenicidad. La prueba de Ames y las pruebas de elución de ADN también dieron resultado negativo, aunque la inestabilidad del epoprostenol hace que la importancia de estas pruebas sea incierta. La fertilidad no se vio afectada en ratas a las que se les administró epoprostenol por inyección subcutánea en dosis de hasta 100 mcg/kg/día [600 mcg/m²/día, 2.5 veces la dosis humana recomendada (4.6 ng/kg/min o 245.1 mcg/m²/día, IV) basado en el área de superficie corporal].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Ensayos clínicos en hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Efectos hemodinámicos agudos: Las infusiones intravenosas agudas de epoprostenol durante hasta 15 minutos en pacientes con HAP idiopática o hereditaria o HAP asociada con el espectro de enfermedades de la esclerodermia (PAH/SSD) producen aumentos relacionados con la dosis en el índice cardíaco (IC) y el volumen sistólico (VS) y disminuciones relacionadas con la dosis en la resistencia vascular pulmonar (PVR), la resistencia pulmonar total (TPR) y la presión arterial sistémica media (SAPm). Los efectos del epoprostenol sobre la presión arterial pulmonar media (PAPm) fueron variables y menores.

Infusión crónica en PAH idiopática o hereditaria:

Efectos hemodinámicos: Las infusiones crónicas continuas de epoprostenol en pacientes con HAP idiopática o hereditaria se estudiaron en 2 ensayos prospectivos, abiertos y aleatorizados de 8 y 12 semanas de duración que compararon epoprostenol más el tratamiento convencional con el tratamiento convencional solo. La dosis de epoprostenol se determinó como se describe en **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (2)** y promedió 9.2 ng/kg/min al final del estudio. La terapia convencional varió entre los pacientes e incluyó algunos o todos los siguientes: anticoagulantes en prácticamente todos los pacientes; vasodilatadores orales, diuréticos y digoxina en la mitad o dos tercios de los pacientes; y oxígeno suplementario en aproximadamente la mitad de los pacientes. A excepción de 2 pacientes de clase funcional II de la New York Heart Association (NYHA), todos los pacientes eran de clase funcional III o clase IV. Como los resultados fueron similares en los 2 estudios, se describen los resultados agrupados.

Los efectos hemodinámicos crónicos fueron generalmente similares a los efectos agudos. Se observaron aumentos en el IC, VS y la saturación de oxígeno arterial y disminuciones en la PAPm, la presión media de la aurícula derecha (RAPm), la TPR y la resistencia vascular sistémica (SVR) en los pacientes que recibieron epoprostenol de forma crónica en comparación con los que no lo recibieron. La Tabla 11 ilustra los cambios hemodinámicos relacionados con el tratamiento en estos pacientes después de 8 o 12 semanas de tratamiento.

Tabla 11: Hemodinámica durante la administración crónica de epoprostenol en pacientes con HAP idiopática o hereditaria

Parámetro hemodinámico	Valores iniciales		Cambio medio desde el valor inicial al final del periodo de tratamiento*	
	Epoprostenol (N=52)	Terapia estándar (N=54)	Epoprostenol (N=48)	Terapia estándar (N=41)
IC (l/min/m ²)	2.0	2.0	0.3†	-0.1
PAPm (mm Hg)	60	60	-5†	1
PVR (Wood U)	16	17	-4†	1
SAPm (mm Hg)	89	91	-4	-3
SV (ml/latido)	44	43	6†	-1
TPR (Wood U)	20	21	-5†	1

* A las 8 semanas: Epoprostenol N=10, terapia convencional N=11 (N es la cantidad de pacientes con datos hemodinámicos).
A las 12 semanas: Epoprostenol N=38, terapia convencional N=30 (N es la cantidad de pacientes con datos hemodinámicos).
† Denota una diferencia estadísticamente significativa entre Epoprostenol y los grupos de terapia convencional. CI = índice cardíaco, PAPm = presión arterial pulmonar media, PVR = resistencia vascular pulmonar, SAPm = presión arterial sistémica media, VS = volumen sistólico, TPR = resistencia pulmonar total.

Estas mejoras hemodinámicas parecieron persistir cuando se administró epoprostenol durante al menos 36 meses en un estudio abierto no aleatorizado.

Efectos clínicos: Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la capacidad de ejercicio, medida por la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes que recibieron epoprostenol intravenoso continuo más terapia convencional (N=52) durante 8 o 12 semanas en comparación con los que recibieron terapia convencional sola (N=54). Las mejoras fueron evidentes desde la primera semana de terapia. Los aumentos en la capacidad de ejercicio se acompañaron de una mejoría estadísticamente significativa en la disnea y la fatiga, según lo medido por el Cuestionario de insuficiencia cardíaca crónica y el Índice de fatiga por disnea.

La supervivencia mejoró en los pacientes de clase funcional III y IV de la NYHA con HAP idiopática o hereditaria tratados con epoprostenol durante 12 semanas en un estudio paralelo multicéntrico, abierto, aleatorizado. Al final del período de tratamiento, 8 de los 40 (20 %) pacientes que solo recibieron terapia convencional murieron, mientras que ninguno de los 41 pacientes que recibieron epoprostenol murió (p=0.003).

Infusión crónica en PAH/Espectro de enfermedades relacionadas con la esclerodermia (SSD):

Efectos hemodinámicos: Las infusiones crónicas continuas de epoprostenol en pacientes con HAP/SSD se estudiaron en un ensayo prospectivo, abierto y aleatorizado de 12 semanas de duración que compararon epoprostenol más el tratamiento convencional (N=56) con el tratamiento convencional solo (N=55). A excepción de 5 pacientes de clase funcional II de la NYHA, todos los pacientes eran de clase funcional III o clase IV. La dosis de epoprostenol se determinó como se describe en **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (2)** y promedió 11.2 ng/kg/min al final del estudio. La terapia convencional varió entre los pacientes e incluyó algunos o todos los siguientes: anticoagulantes en prácticamente todos los pacientes; oxígeno suplementario y diuréticos en dos tercios de los pacientes, vasodilatadores orales en el 40 % de los pacientes y digoxina en un tercio de los pacientes. Se observó un aumento estadísticamente significativo en el IC y disminuciones estadísticamente significativas en PAPm, RAPm, PVR y SAPm después de 12 semanas de tratamiento en los pacientes que recibieron epoprostenol de forma crónica en comparación con los que no lo recibieron. La Tabla 12 ilustra los cambios hemodinámicos relacionados con el tratamiento en estos pacientes después de 12 semanas de tratamiento.

Tabla 12: Hemodinámica durante la administración crónica de epoprostenol en pacientes con HAP/SSD

Parámetro hemodinámico	Valores iniciales		Cambio medio desde el valor inicial a 12 semanas	
	Epoprostenol (N=56)	Terapia convencional (N=55)	Epoprostenol (N=50)	Terapia convencional (N=48)
IC (l/min/m ²)	1.9	2.2	0.5*	-0.1
PAPm (mm Hg)	51	49	-5*	1
RAPm (mm Hg)	13	11	-1*	1
PVR (Wood U)	14	11	-5*	1
SAPm (mm Hg)	93	89	-8*	-1

* Denota una diferencia estadísticamente significativa entre Epoprostenol y los grupos de terapia convencional (N es la cantidad de pacientes con datos hemodinámicos).
 IC = índice cardíaco, PAPm = presión arterial pulmonar media, RAPm = presión auricular derecha media, PVR = resistencia vascular pulmonar, SAPm = presión arterial sistémica media

Efectos clínicos: Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la capacidad de ejercicio, medida por la caminata de 6 minutos en pacientes que recibieron epoprostenol intravenoso continuo más terapia convencional durante 12 semanas en comparación con los que recibieron terapia convencional sola. Las mejoras fueron evidentes en algunos pacientes al final de la primera semana de terapia. Los aumentos en la capacidad de ejercicio se

acompañaron de una mejoría estadísticamente significativa en la disnea y la fatiga, según lo medido por el Índice de disnea de Borg y el Índice de fatiga por disnea. En la semana 12, la clase funcional de la NYHA mejoró en 21 de los 51 (41 %) pacientes tratados con epoprostenol en comparación con ninguno de los 48 pacientes tratados con terapia convencional sola. Sin embargo, más pacientes en ambos grupos de tratamiento [28/51 (55 %) con epoprostenol y 35/48 (73 %) con terapia convencional sola] no mostraron cambios en la clase funcional, y 2/51 (4 %) con epoprostenol y 13/48 (27 %) con la terapia convencional sola empeoró. De los pacientes aleatorizados, los datos de la clase funcional de la NYHA a las 12 semanas no estaban disponibles para 5 pacientes tratados con epoprostenol y 7 pacientes tratados con terapia convencional sola.

No se observaron diferencias estadísticas en la supervivencia durante 12 semanas en pacientes con PAH/SSD tratados con epoprostenol en comparación con los que reciben terapia convencional sola. Al final del período de tratamiento, 4 de los 56 (7 %) pacientes que recibieron epoprostenol murieron, mientras que 5 de los 55 (9 %) pacientes que recibieron terapia convencional sola murieron.

No se han realizado ensayos clínicos controlados con epoprostenol en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a otras enfermedades.

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

VELETRI se suministra como material liofilizado estéril en viales de 10 ml.

Vial de 10 ml con un cierre flip-off blanco que contiene epoprostenol sódico equivalente a 0.5 mg (500,000 ng) de epoprostenol, empaquetado en una caja de 1 vial (NDC 66215-403-01).

Vial de 10 ml con un cierre flip-off rojo que contiene epoprostenol sódico equivalente a 1.5 mg (1,500,000 ng) de epoprostenol, empaquetado en una caja de 1 vial (NDC 66215-402-01).

Almacene los viales de VELETRI a 68 °F a 77 °F (20 °C a 25 °C) [consulte Temperatura ambiente controlada, USP].

16.2 Almacenamiento y estabilidad

Los viales sin abrir de VELETRI son estables hasta la fecha indicada en el paquete cuando se almacenan de **68 °F a 77 °F (20 °C a 25 °C)**. El vial sin abrir debe guardarse en la caja y no exponerse a la luz solar directa.

El uso después de la reconstitución y la dilución inmediata hasta la concentración final se puede encontrar en **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (2.4)** Reconstitución, Tabla 1: Duración máxima de la administración (horas) a temperatura ambiente (77 °F/25 °C) de soluciones completamente diluidas en el depósito de administración del medicamento.

Inspeccione los medicamentos parenterales para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que lo permitan la solución y el envase. Si ocurre algo, no lo administre.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Los pacientes que reciben VELETRI deben recibir la siguiente información.

VELETRI debe reconstituirse solamente según las instrucciones, con agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección, USP. VELETRI se infunde de forma continua a través de un catéter venoso central permanente a través de una pequeña bomba de infusión portátil. Por tanto, la terapia con VELETRI requiere el compromiso del paciente con la reconstitución del fármaco, la administración del fármaco y el cuidado del catéter venoso central permanente. Los pacientes deben seguir una técnica estéril en la preparación del medicamento y en el cuidado del catéter, e incluso breves interrupciones en la administración de VELETRI pueden causar un rápido deterioro sintomático. La decisión de un paciente de recibir VELETRI debe basarse en el entendimiento de que existe una alta probabilidad de que la terapia con VELETRI sea necesaria durante períodos prolongados, posiblemente años. También se debe considerar cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar y cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba de infusión.

Fabricado para:
Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
5000 Shoreline Court, Ste. 200
South San Francisco, CA 94080

ACT20181217



cp-237227v1