

Anexo III

Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto

Nota: Esta versión del RCP, del etiquetado y del prospecto es la válida en el momento de la decisión tomada por la Comisión.

Una vez tomada esa decisión, las autoridades competentes de los Estados miembros, en contacto con el Estado miembro de referencia, actualizarán la información del producto según sea necesario. Por consiguiente, el RCP, el etiquetado y el prospecto que aquí aparecen pueden no representar necesariamente el texto actual.

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flolan 0,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión
Flolan 1,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Epoprostenol 0,5 mg polvo para solución para perfusión:
Cada vial contiene epoprostenol de sodio equivalente a 0,5 mg de epoprostenol.

Un ml de solución concentrada reconstituida contiene 10.000 nanogramos de epoprostenol (como epoprostenol de sodio).

Epoprostenol 1,5 mg polvo para solución para perfusión:
Cada vial contiene epoprostenol de sodio equivalente a 1,5 mg de epoprostenol.

Un ml de solución concentrada reconstituida contiene 30.000 nanogramos de epoprostenol (como epoprostenol de sodio).

La cantidad de sodio contenida en la solución concentrada reconstituida es aproximadamente 55,9 mg.

La cantidad de sodio contenida en el polvo para solución para perfusión es aproximadamente 2,7 mg por vial.

La cantidad de sodio contenida en el disolvente para uso parenteral es aproximadamente 53,2 mg por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión:

- Polvo liofilizado blanco o blanquecino

Disolvente para uso parenteral:

- Solución transparente, incolora (pH 10,3 – 10,8)

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Flolan está indicado para:

Hipertensión Arterial Pulmonar

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

Diálisis Renal

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Epoprostenol está indicado únicamente para perfusión continua por vía intravenosa.

Hipertensión Arterial Pulmonar

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

Búsqueda de dosis de corta duración (aguda):

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

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

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

Perfusión continua de larga duración:

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

Ajustes de dosis:

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

En general, se debe esperar la necesidad de incrementos en la dosis con respecto a la dosis inicial de larga duración. Se debe considerar un incremento de dosis si los síntomas de hipertensión arterial pulmonar persisten o recurren después de una mejoría. La velocidad de perfusión se debe incrementar en 1 a 2 nanogramos/kg/min a intervalos suficientes para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser, de al menos, 15 minutos. Una vez establecida una nueva velocidad de perfusión, se debe observar al paciente, controlando la presión sanguínea en posición erecta y en posición supina así como el ritmo cardíaco durante varias horas para asegurar que la nueva dosis es tolerada.

Durante la perfusión de larga duración, la aparición de acontecimientos farmacológicos relacionados con la dosis, similares a los observados durante el periodo de búsqueda de dosis, puede hacer necesaria una disminución de la velocidad de perfusión, aunque las reacciones adversas a veces se pueden resolver sin ajuste de dosis. Las disminuciones de dosis se deben hacer gradualmente con disminuciones de 2 nanogramos/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis. Se deben evitar la retirada brusca de Flolan o grandes reducciones repentinas en las velocidades de perfusión debido al riesgo de un posible efecto rebote fatal (ver sección 4.4). Excepto en situaciones que representen

un riesgo para la vida (por ejemplo inconsciencia, colapso, etc.), las velocidades de perfusión de Flolan se deben ajustar únicamente bajo indicación de un médico.

Diálisis Renal

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

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

Antes de la diálisis: 4 nanogramos/kg/min por vía intravenosa durante 15 minutos.

Durante la diálisis: 4 nanogramos/kg/min en la entrada arterial del dializador.

Se debe suspender la perfusión al final de la diálisis.

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

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de información específica sobre el uso de Flolan 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

Preparación de la solución inyectable intravenosa de Flolan

Las soluciones reconstituidas, preparadas en tiempo real, no se deben administrar más allá de las 12 horas cuando se utilizan a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C). Se deben conservar por debajo de 25°C y protegidas de la luz.

Es posible refrigerar las soluciones reconstituidas de Flolan, antes de que se usen a temperatura ambiente, entre 2°C y 8°C y sin exceder un periodo de almacenamiento superior a 40 horas. En este caso, las soluciones no se deben utilizar más allá de las 8 horas cuando se administran a temperatura ambiente. Se debe examinar la solución reconstituida antes de la administración. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración.

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

Epoprostenol no se debe administrar como inyección en bolo.

4.3 Contraindicaciones

Flolan está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes mencionados en la sección 6.1.
- con insuficiencia cardíaca congestiva derivada de una disfunción grave del ventrículo izquierdo.

- Flolan no se debe utilizar de forma crónica en aquellos pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

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

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

Se aconseja extremar la precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Se han notificado casos de niveles de glucosa en suero elevados (ver sección 4.8).

Hipertensión Arterial Pulmonar

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

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

Flolan 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 Flolan 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 Flolan pueden conducir a un rápido deterioro sintomático. La decisión de administrar Flolan en hipertensión arterial pulmonar debe basarse en la comprensión, por parte del paciente, de que existe una alta probabilidad de que el tratamiento con Flolan 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 Flolan se puede ver incrementado por el uso de tampón acetato en el baño de diálisis durante la diálisis renal.

Durante la diálisis renal con Flolan se debe asegurar que el gasto cardiaco se incrementa al menos de forma que no disminuya la liberación de oxígeno al tejido periférico.

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

El disolvente no contiene conservantes; por lo tanto, cada vial debe utilizarse sólo una vez y desecharse posteriormente.

Este medicamento contiene sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

Los pacientes tratados con digoxina pueden mostrar elevaciones de las concentraciones de digoxina tras iniciar el tratamiento con Flolan, lo que, aunque transitorio, puede ser clínicamente significativo en pacientes propensos a toxicidad con digoxina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

4.8 Reacciones adversas

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

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Sepsis, septicemia (generalmente relacionada con el sistema de administración de Flolan) 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)
Trastornos endocrinos	
Muy raras	Hipertiroidismo
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, nerviosismo
Muy raras	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Dolor de cabeza
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Taquicardia ² , bradicardia ³
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Rubor facial (observado incluso en pacientes anestesiados)
Frecuentes	Hipotensión
Muy raras	Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuencia no conocida	Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Cólico abdominal, a veces descrito como malestar abdominal
Poco frecuentes	Sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción
Poco frecuentes	Sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor de mandíbula
Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Dolor (inespecífico)
Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección*, dolor torácico
Raras	Infección local*
Muy raras	Enrojecimiento sobre el lugar de perfusión *, oclusión del catéter intravenoso largo *, desfallecimiento, opresión en el pecho
Investigaciones	
Frecuencia no conocida	Aumento de la glucosa en sangre
* Asociado con el sistema de administración de Flolan.	
¹ Se han notificado infecciones relacionadas con el catéter causadas por organismos que no siempre se consideran patógenos (incluidos <i>micrococcus</i>).	
² Se ha descrito taquicardia como respuesta a dosis de Flolan de 5 nanogramos/kg/min e inferiores.	
³ Ha aparecido bradicardia, a veces acompañada de hipotensión ortostática, en voluntarios sanos, a dosis de Flolan superiores a 5 nanogramos/kg/min. Tras la administración por vía intravenosa de una dosis de Flolan equivalente a 30 nanogramos/kg/min en voluntarios sanos conscientes, ha aparecido bradicardia asociada a un descenso considerable en la presión sistólica y diastólica.	

4.9 Sobredosis

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

En general, los acontecimientos observados por causa de una sobredosis de Flolan son una manifestación exagerada de los efectos farmacológicos del fármaco (por ej. hipotensión y complicaciones de la hipotensión).

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Muchas de las acciones de epoprostenol se ejercen por estimulación de la adenilatociclasa, lo que conduce a un incremento de los niveles intracelulares de adenosin 3'5' monofosfato cíclico (AMPC). En las plaquetas humanas, se ha descrito una estimulación secuencial de la adenilatociclasa, seguida de una activación de la fosfodiesterasa. Niveles elevados de AMPC regulan las concentraciones intracelulares de

calcio por estimulación de su eliminación, inhibiéndose consecuentemente la agregación plaquetaria, por la reducción del calcio citoplásmico, de lo cual depende la variación de la forma de las plaquetas, el grado de agregación y la reacción de liberación.

Efectos farmacodinámicos

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

Hipertensión Arterial Pulmonar

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

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

Las mejoras respecto a los valores basales en el índice cardiaco (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), el volumen sistólico (6,01 vs. -1,32 ml/latido), la saturación arterial de oxígeno (1,62 vs. -0,85%), la presión arterial pulmonar media (-5,39 vs. 1,45 mmHg), la presión auricular derecha media (-2,26 vs. 0,59 mmHg), la resistencia pulmonar total (-4,52 vs. 1,41 Unidades Wood), la resistencia vascular pulmonar (-3,60 vs. 1,27 Unidades Wood), y la resistencia vascular sistémica (-4,31 vs. 0,18 Unidades Wood) fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes que recibieron epoprostenol de forma crónica y aquellos que no. La presión arterial sistémica media no fue significativamente diferente entre los dos grupos (-4,33 vs. -3,05 mmHg). En un estudio abierto, no aleatorizado, se ha visto que estas mejoras hemodinámicas persisten cuando se administra epoprostenol durante al menos 36 meses.

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

Se estudiaron pacientes con HAP/Enfermedad de Espectro de la Esclerodermia que recibían perfusiones continuas de epoprostenol de forma crónica en un ensayo clínico prospectivo, abierto, aleatorizado de 12 semanas de duración que comparaba epoprostenol administrado junto con el tratamiento convencional (N= 56) frente al tratamiento convencional solo (N= 55). Excepto 5 pacientes pertenecientes a la Clase

funcional II según NYHA, todos los pacientes pertenecían bien a la Clase funcional III o a la Clase funcional IV. El tratamiento convencional variaba entre los pacientes e incluía algunos o todos de los siguientes medicamentos: anticoagulantes en prácticamente la totalidad de los pacientes; oxígeno complementario y diuréticos en dos tercios de los pacientes, vasodilatadores orales en el 40% de los pacientes, y digoxina en un tercio de los pacientes. La variable de eficacia primaria para el estudio fue la mejora en el TM6M. El valor basal de la mediana para el grupo que recibía el tratamiento convencional y para el grupo que recibió epoprostenol junto con el tratamiento convencional fue 240 metros y 270 metros, respectivamente. Se observó un aumento estadísticamente significativo en el IC y una disminución estadísticamente significativa en la PAPm, PADm, RVP, y PAsm tras 12 semanas de tratamiento en los pacientes que recibieron epoprostenol de forma crónica en comparación con aquellos que no.

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

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

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

Diálisis Renal

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 adenosin difosfato a dosis de 4 nanogramos/kg/min y superiores.

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

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

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

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

En los principales estudios controlados y en los estudios de emergencia se produjeron casos de coagulación importante (suspensión permanente de la diálisis, o que requirieron cambiar de riñón artificial) en aproximadamente 9% (N=56) de todas las diálisis con epoprostenol y en <1% (N=1) de las

diálisis con heparina. La mayoría de las diálisis de epoprostenol (67%) que requirieron reemplazar el riñón artificial se completaron posteriormente sin coagulación con epoprostenol. Sin embargo, 9 de 27 diálisis con epoprostenol no tuvieron éxito después de varios intentos.

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

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

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

El riesgo de hemorragia se definió como:

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

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

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

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

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

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

después de la diálisis (8/34 vs. 5/44) en comparación a los pacientes tratados con heparina durante el mismo periodo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Epoprostenol administrado por vía intravenosa, se distribuye rápidamente desde la sangre a los tejidos.

A pH y temperatura fisiológicos normales, epoprostenol se descompone espontáneamente a 6-oxo-prostaglandin 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 el hombre, se espera que la semivida de la descomposición espontánea a 6-oxo-prostaglandin F₁ alfa no supere los 6 minutos, pudiendo ser tan sólo de 2 a 3 minutos, tal y como se ha determinado a partir de velocidades de degradación in vitro de epoprostenol en sangre humana completa.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo para solución para perfusión:

Manitol

Glicina

Cloruro de sodio

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Disolvente para uso parenteral:

Glicina

Cloruro de sodio

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos, excepto con los mencionados en la sección 4.2.

6.3 Periodo de validez

Polvo y disolvente para solución para perfusión: 3 años.

Periodo de validez de la solución reconstituida/disolvente para perfusión:

Las soluciones reconstituidas no se deben administrar más allá de las 12 horas cuando se utilizan a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C). Se deben conservar por debajo de 25°C y protegidas de la luz. Cuando la bomba de perfusión permita el uso de una bolsa de frío, la solución se puede usar durante un periodo de 24 horas, siempre que se cambie la bolsa de frío cuando sea necesario durante el día.

Es posible refrigerar las soluciones reconstituidas de Flolan, antes de que se usen a temperatura ambiente, entre 2°C y 8°C y sin exceder un periodo de almacenamiento superior a 40 horas. En este caso, las soluciones no se deben utilizar más allá de las 8 horas cuando se administran a temperatura ambiente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Polvo para solución para perfusión:

Conservar los viales por debajo de 25°C. Proteger de la luz. Mantener en un lugar seco. No congelar. Conservar en el embalaje original.

Disolvente para uso parenteral:

Conservar el disolvente por debajo de 25°C. No congelar. Proteger de la luz. Conservar en el embalaje original. El disolvente no contiene conservantes; por lo tanto, cada vial se debe utilizar sólo una vez y desecharse posteriormente.

La reconstitución y dilución se debe realizar inmediatamente antes de su uso (ver secciones 4.2, 6.3 y 6.6).

Las soluciones de epoprostenol recién preparadas para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar se deben usar en las 12 horas siguientes a 25°C, o bien ser almacenadas durante un periodo no superior a 40 horas entre 2 y 8°C y posteriormente utilizarse en las 8 horas siguientes a 25°C. Cuando la bomba de perfusión permita el uso de una bolsa de frío, la solución de epoprostenol se puede usar durante un periodo de 24 horas, siempre que se cambie la bolsa de frío cuando sea necesario durante el día.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo para solución para perfusión:

Viales de vidrio (tipo I) transparente con tapón de goma de butilo sintético y un sellado de aluminio con una tapa desprendible.

Disolvente para uso parenteral:

Viales de vidrio (tipo I) transparente con tapón de goma de butilo sintético y un sellado externo de aluminio con una tapa de plástico de tipo *flip off*.

Tamaños de envases:

Hipertensión Arterial Pulmonar

Hay disponibles cuatro envases para su uso en hipertensión arterial pulmonar:

- Un vial de 0,5 mg de polvo y uno o dos viales de disolvente y un filtro.
- Un vial de 1,5 mg de polvo y uno o dos viales de disolvente y un filtro.
- Un vial de 0,5 mg de polvo.
- Un vial de 1,5 mg de polvo.

Diálisis renal

Solo 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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

La estabilidad de las soluciones de Flolan depende del pH. Únicamente se debe utilizar el disolvente suministrado para la reconstitución de Flolan liofilizado y sólo se deben usar las soluciones de perfusión recomendadas, en la relación establecida, de lo contrario puede que no se mantenga el pH requerido.

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 Flolan se deberá realizar en condiciones asépticas, inmediatamente antes de la utilización clínica.

Diálisis renal

El envase apropiado para el uso en diálisis renal contiene 0,5 mg de polvo liofilizado de Flolan y 50 ml de disolvente.

Reconstitución:

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

A esta solución se le denomina ahora solución concentrada y contiene 10.000 nanogramos/ml de Flolan. Sólo esta solución concentrada es adecuada para posterior dilución antes del uso.

Cuando 0,5 mg de Flolan en polvo para perfusión intravenosa se reconstituyen con 50 ml del disolvente, la inyección final tendrá un pH aproximado de 10,5 y un contenido de ión sodio de unos 56 mg aproximadamente.

Dilución:

Normalmente, la solución concentrada, se diluye más antes de usar. Se puede diluir con una solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v, siempre que no se sobrepase la proporción de 6 volúmenes de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v a 1 volumen de solución concentrada, es decir, 50 ml de solución concentrada posteriormente diluida con un máximo de 300 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v.

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

Para diluir la solución concentrada, introducirla en una jeringa más grande y luego acoplar la jeringa al filtro estéril proporcionado.

Administrar la solución concentrada directamente en la solución de perfusión elegida a una presión suficiente pero no excesiva; el tiempo habitual que lleva la filtración de 50 ml de solución concentrada es de 70 segundos. Mezclar bien. El filtro se debe usar solamente una vez y luego será desechado.

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

Cálculo de la velocidad de perfusión:

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

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

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

Fórmulas de velocidad de perfusión - ejemplos

Cuando se utiliza Flolan en diálisis renal, éste se puede administrar como solución concentrada (a) o en la forma diluida (b).

a) Con la solución concentrada, es decir, 10.000 nanogramos/ml de Flolan:

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

b) *Diluido*: una dilución utilizada habitualmente es:

10 ml de solución concentrada + 40 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v.

Concentración resultante = 2.000 nanogramos/ml de Flolan:

Dosis (nanogramos /kg/min)	Peso corporal (Kilogramos)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
2	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
3	2,70	3,60	4,50	5,40	6,30	7,20	8,10	9,00
4	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
5	4,50	6,00	7,50	9,00	10,50	12,00	13,50	15,00
	Velocidades de flujo en ml/hora							

Para la administración mediante una bomba capaz de suministrar perfusiones constantes de pequeño volumen, se pueden diluir alcuotas adecuadas de la solución concentrada con una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% p/v.

Hipertensión Arterial Pulmonar

Hay cuatro envases disponibles para el uso en hipertensión arterial pulmonar:

- Un vial conteniendo polvo liofilizado estéril de Flolan equivalente a 0,5 mg de Flolan, acompañado de uno o dos viales de 50 ml de disolvente y un filtro.
- Un vial conteniendo polvo liofilizado estéril de Flolan equivalente a 1,5 mg de Flolan, acompañado de uno o dos viales de 50 ml de disolvente y un filtro.
- Un vial conteniendo solo polvo liofilizado estéril de Flolan equivalente a 0,5 mg de Flolan.
- Un vial conteniendo solo polvo liofilizado estéril de Flolan equivalente a 1,5 mg de Flolan.

Inicialmente se debe utilizar un envase que contenga disolvente para uso parenteral. Durante el tratamiento crónico de Flolan la solución concentrada final se puede aumentar mediante la adición de otro vial de polvo liofilizado de 0,5 mg o 1,5 mg de Flolan.

Para aumentar la concentración final de la solución sólo se deben utilizar viales de la misma cantidad que los incluidos en el envase inicial.

Reconstitución:

Se debe llevar a cabo de acuerdo a las instrucciones descritas para diálisis renal. Cuando un envase que contiene 1,5 mg de Flolan se reconstituya con 50 ml de disolvente, la concentración resultante es 30.000 nanogramos/ml.

Dilución:

Se puede utilizar Flolan en solución concentrada o en forma diluida en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Sólo el disolvente suministrado se puede ser utilizar en la dilución posterior de Flolan reconstituido. La solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v no se debe utilizar si se va a administrar Flolan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Flolan no se debe administrar con otras soluciones o medicaciones parenterales cuando se administre en la hipertensión arterial pulmonar.

Para diluir la solución concentrada, introducirla en una jeringa más grande y luego acoplar la jeringa al filtro estéril proporcionado.

Dispensar la solución concentrada directamente al disolvente utilizando una presión suficiente pero no excesiva. Normalmente se tardan unos 70 segundos para la filtración de 50 ml de solución concentrada. Mezclar bien.

El filtro se debe utilizar una sola vez y luego será desechado.

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

- 5.000 nanogramos/ml – un vial que contiene 0,5 mg de Flolan reconstituido y diluido a un volumen total de 100 ml en el disolvente.
- 10.000 nanogramos/ml - dos viales que contienen 0,5 mg de Flolan reconstituido y diluido a un volumen total de 100 ml en el disolvente.
- 15.000 nanogramos/ml - 1,5 mg de Flolan reconstituido y diluido a un volumen total de 100 ml en el disolvente.

Cálculo de la velocidad de perfusión:

La velocidad de perfusión se puede calcular a partir de la fórmula descrita anteriormente para la diálisis renal. A continuación se citan ejemplos para algunas concentraciones habitualmente utilizadas en la hipertensión arterial pulmonar.

Velocidades de perfusión para una concentración de 5.000 nanogramos/ml:

Ejemplo de dosificación utilizando una concentración de 5.000 nanogramos/ml										
Dosis (nanogramos/ kg/min)	Peso corporal (Kilogramos)									
	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										

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{teléfono}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE que incluye viales de polvo y viales de disolvente:

Flolan 0,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

Flolan 1,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flolan 0,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

Flolan 1,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

Epoprostenol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene epoprostenol de sodio equivalente a 0,5 mg de epoprostenol.

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo para solución para perfusión: manitol, glicina, cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Disolvente para uso parenteral: glicina, cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), agua para preparaciones inyectables

Este medicamento contiene sodio: para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución para perfusión

Polvo para solución para perfusión

Disolvente para uso parenteral

Vial de 0,5 mg de polvo para solución para perfusión, 1 vial de disolvente y un filtro

Vial de 0,5 mg de polvo para solución para perfusión, 2 viales de disolvente y un filtro

Vial de 1,5 mg de polvo para solución para perfusión, 1 vial de disolvente y un filtro

Vial de 1,5 mg de polvo para solución para perfusión, 2 viales de disolvente y un filtro

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Es necesario reconstituir y diluir el polvo antes de la perfusión.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Utilizar según las indicaciones del médico.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Leer el prospecto para consultar el periodo de validez del producto una vez reconstituido/diluido

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Polvo para solución para perfusión:

Conservar los viales por debajo de 25°C. Proteger de la luz. Mantener en un lugar seco. No congelar. Conservar en el embalaje original.

Disolvente para uso parenteral:

Conservar el disolvente por debajo de 25°C. No congelar. Proteger de la luz. Conservar en el embalaje original.

El disolvente no contiene conservantes; por lo tanto, cada vial se debe utilizar sólo una vez y se desechará posteriormente.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{teléfono}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA para el vial de disolvente

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para uso parenteral de Flolan
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Leer el prospecto para consultar el periodo de validez del producto una vez reconstituido/diluido

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Cada vial contiene 50 ml de disolvente para uso parenteral.

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA para el vial de polvo

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Flolan 0,5 mg polvo para solución para perfusión
Flolan 1,5 mg polvo para solución para perfusión
Vía intravenosa
Epoprostenol

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Leer el prospecto para consultar el periodo de validez del producto una vez reconstituido/diluido

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Cada vial contiene 0,5 mg de epoprostenol (como epoprostenol de sodio).
Cada vial contiene 1,5 mg de epoprostenol (como epoprostenol de sodio).

6. OTROS

PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Flolan 0,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión **Flolan 1,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión**

Epoprostenol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna duda, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Flolan y para qué se utiliza

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

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Flolan

No use Flolan

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

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

Advertencias y precauciones

Antes de empezar a usar Flolan su médico necesita saber:

- si tiene problemas de **sangrado**.

Lesión en la piel en el lugar de la inyección

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

- sensibilidad
- quemazón
- picor
- hinchazón
- enrojecimiento.

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

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

Efecto de Flolan sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca

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

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

Uso de Flolan con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Flolan, o hacer que sea más probable que aumenten sus efectos adversos. Flolan también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos si se toman al mismo tiempo. Entre estos se incluyen:

- medicamentos utilizados **para tratar la presión sanguínea alta**
- medicamentos utilizados para **evitar la formación de coágulos en la sangre**
- medicamentos utilizados para **disolver los coágulos de la sangre**
- medicamentos utilizados para **tratar la inflamación o el dolor** (también llamados AINEs)
- digoxina (utilizado para el tratamiento de **trastornos cardíacos**).

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

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

El tratamiento puede afectar a la capacidad para conducir y usar máquinas.

No conduzca o utilice máquinas a menos que se sienta bien.

Flolan contiene sodio.

3. Cómo usar Flolan

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

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

Flolan se administra mediante perfusión lenta (goteo) en una vena.

Hipertensión arterial pulmonar

El primer tratamiento se le administrará en un hospital. Esto es debido a que el médico necesita monitorizarle e identificar la mejor dosis para usted.

Se comenzará con una perfusión de Flolan. Se irá aumentando la dosis, hasta que sus síntomas se alivien, y se controlen los efectos adversos. Una vez se ha identificado la mejor dosis, se colocará un catéter permanente (vía) en una de sus venas. A continuación podrá ser tratado mediante una bomba para perfusión.

Diálisis renal

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

Uso de Flolan en casa (únicamente para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar)

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

Flolan viene como un polvo en un vial de vidrio. Antes de usar, el polvo necesita disolverse en el líquido suministrado. El líquido no contiene conservantes. Deberá desechar cualquier líquido que no utilice.

Cuidado del catéter

Si se le ha colocado un catéter en una vena es **muy importante** mantener este área limpia, si no podría infectarse. Su médico o enfermero le enseñarán cómo limpiar el catéter y el área alrededor de este. Es muy importante que siga cuidadosamente todas las instrucciones.

Si usa más Flolan del que debiera

Busque atención médica urgente si piensa que ha utilizado o se le ha administrado demasiado Flolan. Los síntomas de sobredosis pueden incluir dolor de cabeza, náuseas, vómitos, latido rápido del corazón, calor u hormigueo o sensación de que se puede desmayar (sensación de mareo/vértigo).

Si olvidó usar Flolan

No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Flolan

La interrupción de Flolan se debe hacer gradualmente. Si interrumpe el tratamiento demasiado rápido puede tener efectos adversos graves, incluidos mareos, sensación de debilidad y dificultad para respirar. Si tiene problemas con la bomba de perfusión o el catéter, porque se detiene o impide el tratamiento con Flolan, **póngase inmediatamente en contacto con su médico, enfermera u hospital.**

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- Siente que su corazón late más deprisa, o que tiene dolor en el pecho o dificultad para respirar.
- Siente que está mareado o siente desfallecimiento, especialmente estando de pie.
- Tiene fiebre o escalofríos.
- Sangra con mayor frecuencia, o durante periodos más prolongados.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico, o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Efectos adversos muy frecuentes

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

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

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- infección de la sangre (*septicemia*)
- latidos rápidos del corazón
- latidos lentos del corazón
- presión sanguínea baja
- sangrado en diversas localizaciones y mayor facilidad de aparición de hematomas, por ejemplo sangrado por la nariz o encías
- malestar o dolor de estómago
- dolor de pecho
- dolor en las articulaciones
- sensación de ansiedad, sensación de nerviosismo
- erupción en la piel
- dolor en el lugar de la inyección

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre

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

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas:

- sudoración
- sequedad de boca

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** personas:

- infección en el lugar de la inyección

Efectos adversos muy raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000** personas:

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

Otros efectos adversos

No se conoce cuántos pacientes están afectados:

- acumulación de líquido en los pulmones (edema pulmonar)
- aumento de azúcar (glucosa) en sangre

5. Conservación de Flolan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

No conservar por encima de 25°C.

Conservar Flolan en un lugar seco.

Conservar en el estuche original para protegerlo de la luz.

No congelar.

Hipertensión arterial pulmonar

Una vez que el polvo de Flolan se ha disuelto, y diluido, lo ideal es utilizarlo inmediatamente. Si le están administrando Flolan mediante una bomba para perfusión, se puede utilizar una bolsa de frío para mantener la temperatura de la solución.

Cuando se utiliza una bolsa de frío, la solución puede conservarse en la bomba hasta 24 horas a 2-8°C si es necesario. La bolsa de frío debe cambiarse regularmente a lo largo del día, para mantener la temperatura de la solución.

Si no está utilizando una bolsa de frío, la solución se puede conservar en la bomba:

- hasta 12 horas a 25°C, si se acaba de preparar
- durante un máximo de 8 horas si ha sido preparada previamente y se ha conservado entre 2 y 8°C.

Díálisis renal

Una vez que Flolan se ha disuelto y diluido, cualquier solución que no se haya utilizado puede conservarse a 25°C y usarse en las 12 horas siguientes.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Flolan

El principio activo es epoprostenol de sodio. Flolan inyectable viene en diferentes concentraciones.

Cada vial contiene bien:

- 0,5 mg de epoprostenol de sodio
- 1,5 mg de epoprostenol de sodio.

Los demás componentes son manitol, glicina, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Inyección:

Flolan es una solución inyectable compuesta de polvo y solución. El polvo es de blanco a blanquecino y la solución es transparente e incolora.

Hay cuatro envases de Flolan disponibles para el uso en hipertensión arterial pulmonar, el contenido de cada estuche incluye:

- Un vial de 0,5 mg de polvo y uno o dos viales de disolvente y un filtro.
- Un vial de 1,5 mg de polvo y uno o dos viales de disolvente y un filtro.
- Un vial de 0,5 mg de polvo.
- Un vial de 1,5 mg de polvo.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{teléfono}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:>

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Fecha de la última revisión de este prospecto:

[Para completar a nivel nacional]

<----->
Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

7. INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Diálisis renal

Solo hay un envase disponible para el uso en diálisis renal:

- Un vial de 0,5 mg de polvo y un vial de disolvente.

Reconstitución:

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

A esta solución se le denomina ahora solución concentrada y contiene 10.000 nanogramos por ml de Flolan. Sólo esta solución concentrada es adecuada para posterior dilución antes del uso.

Cuando 0,5 mg de Flolan en polvo para perfusión intravenosa sean reconstituídos con 50 ml del disolvente, la inyección final tendrá un pH aproximado de 10,5 y un contenido de ión sodio de aproximadamente unos 56 mg.

Dilución:

Normalmente, la solución concentrada se diluye con posterioridad antes de la utilización. Se puede diluir con una solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v, siempre que no se sobrepase la proporción de 6 volúmenes de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v a 1 volumen de solución concentrada, es decir, 50 ml de solución concentrada posteriormente diluida con un máximo de 300 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v.

Otros fluidos intravenosos comunes no resultan satisfactorios para la dilución de la solución concentrada ya que no se alcanza el pH requerido. Las soluciones de Flolan son menos estables a pH bajo.

Para diluir la solución concentrada, introducirla en una jeringa más grande y luego acoplar la jeringa al filtro estéril proporcionado.

Administrar la solución concentrada directamente en la solución de perfusión elegida a una presión suficiente pero no excesiva; el tiempo habitual que lleva la filtración de 50 ml de solución concentrada es de 70 segundos. Mezclar bien. El filtro se debe usar solamente una vez y luego será desechado.

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

Cálculo de la velocidad de perfusión:

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

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

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

Para la administración mediante una bomba capaz de suministrar perfusiones constantes de pequeño volumen, se pueden diluir alícuotas adecuadas de la solución concentrada con una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% p/v.

Hipertensión arterial pulmonar

Hay cuatro envases disponibles para el uso en hipertensión arterial pulmonar:

- Un vial de 0,5 mg de polvo y uno o dos viales de disolvente y un filtro.
- Un vial de 1,5 mg de polvo y uno o dos viales de disolvente y un filtro.
- Un vial de 0,5 mg de polvo.
- Un vial de 1,5 mg de polvo.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Inicialmente se debe utilizar un envase que contenga disolvente para uso parenteral. Durante el tratamiento crónico de Flolan la solución concentrada final puede aumentarse mediante la adición de otro vial de polvo liofilizado de 0,5 mg o 1,5 mg de Flolan.

Para aumentar la concentración final de la solución sólo se deben utilizar viales de la misma cantidad que los incluidos en el envase inicial.

Reconstitución:

1. Utilizar únicamente el disolvente suministrado para la reconstitución.
2. Retirar unos 10 ml aproximadamente del disolvente con una jeringa estéril, inyectarlos dentro del vial que contiene Flolan en polvo y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo.
3. Rellenar la jeringa con la solución resultante de Flolan, volver a inyectarla con el volumen remanente del disolvente y mezclar concienzudamente.

A esta solución se le denomina ahora solución concentrada y contiene 10.000 nanogramos por ml de Flolan (para la concentración de 0,5 mg) o 30.000 nanogramos por ml de Flolan (para la concentración de 1,5). Sólo esta solución concentrada es adecuada para posterior dilución antes del uso. Cuando 0,5 mg de Flolan en polvo se reconstituyen con 50 ml del disolvente, la inyección final tendrá un pH aproximado de 10,5 y un contenido de ión sodio de aproximadamente unos 56 mg.

Dilución:

Se puede utilizar Flolan en solución concentrada o en forma diluida en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Sólo el disolvente suministrado se puede utilizar en la dilución posterior de Flolan reconstituido. La solución de cloruro de sodio al 0,9% p/v no se debe utilizar si se va a administrar Flolan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Flolan no se debe administrar con otras soluciones o medicaciones parenterales cuando se administre en la hipertensión arterial pulmonar.

Para diluir la solución concentrada, introducirla en una jeringa más grande y luego acoplar la jeringa al filtro estéril proporcionado.

Dispensar la solución concentrada directamente al disolvente utilizando una presión suficiente pero no excesiva. Normalmente se tardan unos 70 segundos para la filtración de 50 ml de solución concentrada. Mezclar bien.

El filtro se debe utilizar una sola vez y luego será desechado.

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

- 5.000 nanogramos/ml – un vial que contiene 0,5 mg de Flolan reconstituido y diluido a un volumen total de 100 ml en el disolvente.
- 10.000 nanogramos/ml - dos viales que contienen 0,5 mg de Flolan reconstituido y diluido a un volumen total de 100 ml en el disolvente.
- 15.000 nanogramos/ml - 1,5 mg de Flolan reconstituido y diluido a un volumen total de 100 ml en el disolvente.

Cálculo de la velocidad de perfusión:

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

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

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

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

Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 25°C.

Conservar el envase dentro del estuche para protegerlo de la luz.

Mantener en un lugar seco.

No congelar.

Cualquier bolsa de frío usada debe ser capaz de mantener la temperatura de la solución reconstituida.

Conservar entre 2 y 8°C durante todo el periodo de administración.

La reconstitución y dilución se debe llevar a cabo inmediatamente antes de usar.

El disolvente no contiene conservantes; por lo tanto, cada vial se debe utilizar sólo una vez y se desechará posteriormente.