

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trepulmix 1 mg/ml solución para perfusión  
Trepulmix 2,5 mg/ml solución para perfusión  
Trepulmix 5 mg/ml solución para perfusión  
Trepulmix 10 mg/ml solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Trepulmix 1 mg/ml solución para perfusión

Un ml de solución contiene 1 mg de treprostínilo (como sal sódica).  
Cada vial de solución de 10 ml contiene 10 mg de treprostínilo (como sal sódica).

#### *Excipientes con efecto conocido*

Cada vial de 10 ml contiene 36,8 mg (1,60 mmol) de sodio.

### Trepulmix 2,5 mg/ml solución para perfusión

Un ml de solución contiene 2,5 mg de treprostínilo (como sal sódica).  
Cada vial de solución de 10 ml contiene 25 mg de treprostínilo (como sal sódica).

#### *Excipientes con efecto conocido*

Cada vial de 10 ml contiene 37,3 mg (1,62 mmol) de sodio.

### Trepulmix 5 mg/ml solución para perfusión

Un ml de solución contiene 5 mg de treprostínilo (como sal sódica).  
Cada vial de solución de 10 ml contiene 50 mg de treprostínilo (como sal sódica).

#### *Excipientes con efecto conocido*

Cada vial de 10 ml contiene 39,1 mg (1,70 mmol) de sodio.

### Trepulmix 10 mg/ml solución para perfusión

Un ml de solución contiene 10 mg de treprostínilo (como sal sódica).  
Cada vial de solución de 10 ml contiene 100 mg de treprostínilo (como sal sódica).

#### *Excipientes con efecto conocido*

Cada vial de 10 ml contiene 37,4 mg (1,63 mmol) de sodio.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente de incolora a ligeramente amarilla, sin partículas visibles, con un pH de 6,0 – 7,2 y una osmolalidad entre 253 y 284 mOsm/kg.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Trepulmix está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con clase funcional (CF) de la OMS III o IV y:

- con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable (HPTEC) o
- HPTEC persistente o recurrente después del tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de realizar ejercicio físico.

### 4.2 Posología y forma de administración

Solo médicos con experiencia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar deben iniciar y monitorizar el tratamiento con Trepulmix. El tratamiento se debe iniciar bajo estrecho control médico en un entorno médico capaz de proporcionar cuidados intensivos.

#### Posología

La velocidad de perfusión inicial recomendada es de 1,25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial se tolera mal, la velocidad de perfusión se debe reducir a 0,625 ng/kg/min.

#### *Ajustes de la dosis*

La velocidad de perfusión se debe aumentar bajo control médico en incrementos de hasta 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y a partir de entonces hasta 2,5 ng/kg/min por semana.

La dosis debe ajustarse de forma individual y bajo control médico para lograr una dosis de mantenimiento con la que mejoren los síntomas y que el paciente tolere bien.

Durante la fase de seguimiento de un ensayo clínico en pacientes con HPTEC, las dosis medias alcanzadas a los 12 meses fueron 31 ng/kg/min, a los 24 meses 33 ng/kg/min y a los 48 meses 39 ng/kg/min. Las respectivas dosis máximas observadas en el ensayo clínico fueron 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min y 50 ng/kg/min respectivamente.

La retirada brusca o las reducciones repentinas y marcadas de la dosis de treprostínilo pueden causar un efecto de rebote de los síntomas de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Por lo tanto, se recomienda evitar la interrupción del tratamiento con treprostínilo y reiniciar la perfusión lo antes posible después de una reducción de la dosis o interrupción accidental repentina. La estrategia óptima de reintroducción de la perfusión de treprostínilo se debe determinar caso por caso por personal médicamente cualificado. En la mayoría de los casos, tras una interrupción de hasta 4 horas, se puede reiniciar la perfusión de treprostínilo a la misma velocidad y dosis; las interrupciones de hasta 24 horas pueden requerir una disminución de la dosis de hasta el 50 % de la última dosis con un aumento posterior para alcanzar la dosis clínicamente eficaz. Períodos de interrupción más largos pueden requerir volver a ajustar la dosis de treprostínilo a partir de velocidades de flujo aún más bajas. En cualquier caso, la reintroducción de treprostínilo se debe hacer bajo control médico.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia hepática*

La dosis inicial de Trepulmix se debe reducir a 0,625 ng/kg/min y el aumento gradual de la dosis se debe realizar con precaución (ver sección 5.2). Los incrementos se podrían reducir a 0,625 ng/kg/min por aumento de dosis, la decisión final sobre los incrementos de la dosis es a discreción del médico supervisor.

Tenga en cuenta que la insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh) figura como contraindicación para el uso de treprostínilo, ver sección 4.3.

##### *Insuficiencia renal*

Como no se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal, no se han establecido las recomendaciones de tratamiento para los pacientes con insuficiencia renal. Como treprostínilo y sus

metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, se recomienda tener precaución cuando se trate a pacientes con insuficiencia renal para prevenir consecuencias perjudiciales relacionadas con el posible aumento de la exposición sistémica.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No hay disponible ninguna información farmacocinética de treprostinilo en pacientes de edad avanzada. Se recomienda precaución con pacientes de edad avanzada debido a que en estos pacientes es mayor la incidencia de trastornos hepáticos y renales.

#### *Pacientes obesos*

El tratamiento de pacientes obesos (peso  $\geq 30$  % por encima del peso ideal) se debe iniciar y aumentar con dosis calculadas en función de su peso ideal. \*Para más información, ver la sección 5.2.

#### *Población pediátrica*

El uso de treprostinilo en niños y adolescentes para la indicación de HPTEC no es apropiado.

### Forma de administración

Trepulmix se administra por vía subcutánea. Se administra sin diluir mediante perfusión continua por un catéter subcutáneo utilizando una bomba de perfusión ambulatoria.

El profesional sanitario responsable del tratamiento debe asegurarse de que el paciente esté bien formado y sea competente para usar el dispositivo de perfusión elegido. Todos los pacientes se deben formar en la preparación del reservorio de perfusión de treprostinilo y en el cebado del tubo de administración de la perfusión y la conexión. Se deben dar instrucciones por escrito al paciente, ya sea del fabricante de la bomba o asesoramiento especialmente personalizado por parte del médico que prescribe el tratamiento. Esto incluye las acciones habituales necesarias para la administración de fármacos, consejos sobre cómo manejar las oclusiones y otras alarmas de la bomba e información sobre a quién contactar en caso de emergencia.

Para evitar interrupciones de la administración del fármaco, el paciente debe tener acceso a una bomba de perfusión y equipos de perfusión subcutánea de respaldo por si el equipo de administración tuviera un mal funcionamiento accidental.

La bomba de perfusión ambulatoria utilizada para administrar Trepulmix sin diluir por vía subcutánea debe ser:

- pequeña y ligera,
- capaz de ajustar las velocidades de perfusión en incrementos de 0,002 ml/h o menos,
- equipada con alarmas de oclusión, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor,
- precisa dentro del +/- 6 % de la velocidad de perfusión programada
- impulsada por presión positiva (continua o pulsada).

El reservorio debe ser de polipropileno o vidrio.

Los pacientes deben estar bien formados en el uso y la programación de la bomba y en la conexión y el cuidado del equipo de perfusión.

Lavar la línea de perfusión mientras está conectada al paciente puede provocar una sobredosis accidental. Para obtener más información sobre los síntomas y el tratamiento de una sobredosis, consulte la sección 4.9 de este documento.

Trepulmix está disponible en concentraciones de 1, 2,5, 5 mg/ml y 10 mg/ml.

Para perfusión subcutánea, Trepulmix se administra sin dilución adicional a una velocidad de perfusión (ml/h) subcutánea calculada a partir de la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la concentración

de Trepulmix (mg/ml) del vial que se esté utilizando. Se puede utilizar un solo reservorio (jeringa) de Trepulmix sin diluir durante un máximo de 72 horas a 37 °C. La velocidad de perfusión subcutánea se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de perfusión subcutánea (ml/h)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Concentración del vial de Trepulmix (mg/ml)}}$$

\* Factor de conversión de 0,00006 = 60 min/hora x 0,000001 mg/ng

**Para evitar errores de cálculo debido a la complejidad de la fórmula, consulte las tablas de cálculo de la dosis a continuación. Se encuentra disponible una tabla de cálculo de dosis para cada concentración de medicamento.**

Estos son algunos ejemplos de cálculos para *perfusión subcutánea*:

Ejemplo 1:

Para una persona de 60 kg con una dosis inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min y usando el vial de Trepulmix de 1 mg/ml de concentración, la velocidad de perfusión se calcularía de la siguiente manera:

$$\text{Velocidad de perfusión subcutánea (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Ejemplo 2:

Para una persona de 65 kg con una dosis de 40 ng/kg/min y usando el vial de Trepulmix de 5 mg/ml de concentración, la velocidad de perfusión se calcularía de la siguiente manera:

$$\text{Velocidad de perfusión subcutánea (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

La Tabla 1-1 proporciona indicaciones de las velocidades de administración de Trepulmix 1 mg/ml mediante perfusión subcutánea para pacientes de diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 42,5 ng/kg/min.

**Tabla 1-1:**

**Determinación de la velocidad de perfusión de la bomba subcutánea (ml/h) para Trepulmix 1 mg/ml**

Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	0,034	0,037	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,050	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,095	0,100	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,086	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143
25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,216	0,228	0,240
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255

Las áreas sombreadas indican la velocidad de perfusión más alta posible con un cambio de jeringa de 3 ml cada tres días

La Tabla 1-2 proporciona indicaciones de las velocidades de administración de Trepulmix 2,5 mg/ml mediante perfusión subcutánea para pacientes de diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 42,5 ng/kg/min.

**Tabla 1-2:**

**Determinación de la velocidad de perfusión de la bomba subcutánea (ml/h) para Trepulmix 2,5 mg/ml**

Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
6,25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
7,5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
8,75	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
10	0,006	0,007	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
11,25	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
12,5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
13,75	0,008	0,010	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
15	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
16,25	0,010	0,012	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
17,5	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
18,75	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
20	0,012	0,014	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
21,25	0,013	0,015	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
22,5	0,014	0,016	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
23,75	0,014	0,017	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
25	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
27,5	0,017	0,020	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
30	0,018	0,022	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
32,5	0,020	0,023	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
35	0,021	0,025	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
37,5	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
40	0,024	0,029	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096
42,5	0,026	0,031	0,036	0,041	0,046	0,051	0,056	0,061	0,066	0,071	0,077	0,082	0,087	0,092	0,097	0,102

Las áreas sombreadas indican la velocidad de perfusión más alta posible con un cambio de jeringa de 3 ml cada tres días.

La Tabla 1-3 proporciona indicaciones de las velocidades de administración de Trepulmix 5 mg/ml mediante perfusión subcutánea para pacientes de diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 80 ng/kg/min.

**Tabla 1-3:**

**Determinación de la velocidad de perfusión de la bomba subcutánea (ml/h) para Trepulmix 5 mg/ml**

Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
12,5	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
17,5	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
20	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
25	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
27,5	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
30	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
32,5	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
35	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
37,5	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
40	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
42,5	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
45	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
47,5	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
50	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
55	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
60	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
65	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
70	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
75	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
80	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096

Las áreas sombreadas indican la velocidad de perfusión más alta posible con un cambio de jeringa de 3 ml cada tres días.

La Tabla 1-4 proporciona indicaciones de las velocidades de administración de Trepulmix 10 mg/ml mediante perfusión subcutánea para pacientes de diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 155 ng/kg/min.

**Tabla 1-4:**

**Determinación de la velocidad de perfusión de la bomba subcutánea (ml/h) para Trepulmix 10 mg/ml**

Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
55	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
60	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
65	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
70	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
75	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
80	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
85	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
90	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
95	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
100	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063
110	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069
120	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
125	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
130	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081
140	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087
150	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
155	0,033	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093

Las áreas sombreadas indican la velocidad de perfusión más alta alcanzable con un cambio de jeringa de 3 ml cada tres días.

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad venoclusiva pulmonar.
- Insuficiencia cardíaca izquierda descompensada grave.
- Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracraneal, lesión gastrointestinal u otra hemorragia gastrointestinal.
- Defectos valvulares congénitos o adquiridos con disfunción miocárdica clínicamente relevantes, sin relación con la hipertensión pulmonar.
- Cardiopatía isquémica grave o angina inestable.
- Infarto de miocardio en los últimos seis meses.
- Arritmias graves.
- Acontecimientos cerebrovasculares (p. ej., accidente isquémico transitorio, ictus) en los últimos tres meses.
- Administración conjunta con otros prostanoides.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Tratamiento general

La decisión de iniciar el tratamiento con treprostinilo debe tener en cuenta la alta probabilidad de que la perfusión continua deba continuar durante un período prolongado. Por lo tanto, se debe considerar cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar y ser responsable de un catéter permanente y un dispositivo de perfusión. El equipo clínico responsable del tratamiento debe asegurarse de que el paciente esté bien formado y sea competente para usar el dispositivo de perfusión (ver sección 4.2).

Treprostinilo es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. En sujetos con presión arterial sistémica baja, el tratamiento con treprostinilo puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica. No se recomienda el tratamiento en pacientes con presión arterial sistólica inferior a 85 mmHg.

Se recomienda monitorizar la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier cambio en la dosis con instrucciones para detener la perfusión si se presentan síntomas de hipotensión o si se detecta una presión arterial sistólica de 85 mmHg o inferior.

Si un paciente desarrolla edema pulmonar mientras está en tratamiento con treprostinilo, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad venoclusiva pulmonar concomitante. El tratamiento se debe interrumpir ya que la enfermedad venoclusiva pulmonar constituye una contraindicación para el tratamiento con treprostinilo (ver sección 4.3).

Se recomienda precaución en situaciones en las que treprostinilo pueda aumentar el riesgo de hemorragia al inhibir la agregación plaquetaria (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### Retirada

La retirada brusca o reducciones repentinas y marcadas de la dosis de treprostinilo pueden causar un efecto de rebote de la hipertensión pulmonar (ver sección 4.2).

#### Poblaciones especiales

Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y renal (ver sección 4.2). Como treprostinilo y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, se recomienda tener precaución cuando se trate a pacientes con insuficiencia renal para prevenir consecuencias perjudiciales relacionadas con el posible aumento de la exposición sistémica (ver sección 4.2).

### Contenido en sodio

#### *Trepulmix 1 mg/ml solución para perfusión*

Este medicamento contiene 36,8 mg de sodio en cada vial de 10 ml de 1 mg/ml, equivalente al 1,8 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

#### *Trepulmix 2,5 mg/ml solución para perfusión*

Este medicamento contiene 37,3 mg de sodio en cada vial de 10 ml de 2,5 mg/ml, equivalente al 1,9 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

#### *Trepulmix 5 mg/ml solución para perfusión*

Este medicamento contiene 39,1 mg de sodio en cada vial de 10 ml de 5 mg/ml, equivalente al 2 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

#### *Trepulmix 10 mg/ml solución para perfusión*

Este medicamento contiene 37,4 mg de sodio en cada vial de 10 ml de 10 mg/ml, equivalente al 1,9 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto,

lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

### Medicamentos concomitantes

La administración concomitante de inhibidores de la enzima citocromo P450 (CYP2C8) (como el gemfibrozilo) puede provocar una mayor exposición ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) al treprostínilo. Con una mayor exposición, es probable una mayor incidencia de acontecimientos adversos asociados a la administración de treprostínilo. Por lo tanto, se debe considerar una reducción de la dosis (ver sección 4.5).

La administración concomitante de inductores de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede provocar una disminución de la exposición al treprostínilo. Con una exposición reducida, es probable que disminuya la eficacia clínica. Por lo tanto, se debe considerar una dosis más alta de treprostínilo (ver sección 4.5).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Administración concomitante con diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores

La administración concomitante de treprostínilo con diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores aumenta el riesgo de hipotensión sistémica.

### Administración concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, incluidos AINE y anticoagulantes

Treprostínilo puede inhibir la función plaquetaria. La administración concomitante de treprostínilo con inhibidores de la agregación plaquetaria, incluidos AINE, donantes de óxido nítrico o anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se debe mantener una estrecha vigilancia de los pacientes que tomen anticoagulantes. Se debe evitar el uso concomitante de otros inhibidores de las plaquetas en pacientes que tomen anticoagulantes.

### Administración concomitante con inductores/inhibidores de la enzima citocromo P450 (CYP2C8)

#### *Gemfibrozilo y otros inhibidores de CYP2C8*

Los estudios farmacocinéticos en humanos con diolamina de treprostínilo oral indican que la administración concomitante del inhibidor de la enzima citocromo P450 (CYP2C8) gemfibrozilo duplica la exposición ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) al treprostínilo. En caso de que se añada u omita un inhibidor de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo, trimetoprima o deferasirox) del tratamiento del paciente después de la fase de valoración, se debe considerar ajustar la dosis de treprostínilo.

#### *Rifampicina y otros inductores de CYP2C8*

Los estudios farmacocinéticos en humanos con diolamina de treprostínilo oral indican que la administración concomitante del inductor de la enzima citocromo CYP2C8 rifampicina reduce la

exposición (aproximadamente en un 20%) al treprostínilo. En caso de que se añada u omita la rifampicina del tratamiento del paciente después de la fase de establecimiento de dosis, se debe considerar ajustar la dosis de treprostínilo.

También otros inductores de CYP2C8 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico) pueden reducir la exposición al treprostínilo. En caso de que se añada u omita un inhibidor de CYP2C8 del tratamiento del paciente después de la fase de establecimiento de dosis, se debe considerar ajustar la dosis de treprostínilo.

#### Administración concomitante con bosentán

En un estudio farmacocinético en humanos, en el que se administraron bosentán (250 mg/día) y diolamina de treprostínilo (dosis oral de 2 mg/día) concomitantemente, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre treprostínilo y bosentán.

#### Administración concomitante con sildenafil

En un estudio farmacocinético en humanos, en el que se administraron concomitantemente sildenafil (60 mg/día) y diolamina de treprostínilo (dosis oral de 2 mg/día), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre treprostínilo y sildenafil.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de treprostínilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos en el embarazo (ver sección 5.3). Solo se debe usar treprostínilo durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

#### Mujeres en edad fértil

Se recomienda el empleo de métodos anticonceptivos durante el tratamiento con treprostínilo.

#### Lactancia

Se desconoce si treprostínilo se excreta en la leche materna. Se debe aconsejar a las mujeres que amamantan y reciben treprostínilo que suspendan la lactancia.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Treprostínilo tiene una influencia leve en la capacidad para conducir y utilizar máquinas en el inicio del tratamiento o en los ajustes de la dosis. Puede ir acompañado de reacciones adversas, como hipotensión sistémica sintomática o mareos, que pueden afectar a la capacidad para conducir y manejar maquinaria.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Además de los efectos locales resultantes de la administración de treprostínilo mediante perfusión subcutánea, como dolor en el lugar de la perfusión y la reacción en el lugar de la perfusión, las reacciones adversas con treprostínilo están relacionadas con las propiedades farmacológicas de las prostaciclinas.

#### Resumen de la tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan como términos preferidos de MedDRA en la clasificación por órganos y sistemas. La incidencia de las reacciones adversas a continuación se expresa de acuerdo con las siguientes categorías muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); muy poco frecuentes ( $< 1/10.000$ ).

<b>Clasificación por órganos, y sistemas</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Incidencia</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Dolor de cabeza	muy frecuentes
	Mareos	frecuentes
<b>Trastornos oculares</b>	Edema palpebral	poco frecuentes
<b>Trastornos cardiacos</b>	Vasodilatación	muy frecuentes
	Hipotensión	frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea	muy frecuentes
	Náuseas	muy frecuentes
	Dispepsia	poco frecuentes
	Vómitos	poco frecuentes
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción cutánea	frecuentes
	Prurito	poco frecuentes
	Exantema	poco frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor de mandíbula	muy frecuentes
	Mialgia, artralgia	frecuentes
	Dolor en las extremidades	frecuentes
	Dolor de espalda	poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Dolor en el lugar de la perfusión, reacción en el lugar de la perfusión, hemorragia o hematoma	muy frecuentes
	Edema	frecuentes
	Rubefacción	frecuentes
	Pérdida de apetito	poco frecuentes
	Cansancio	poco frecuentes

#### Descripción de algunas reacciones adversas

##### *Acontecimientos hemorrágicos*

Debido a sus efectos sobre la agregación plaquetaria, treprostinilo puede aumentar el riesgo de hemorragia, como se observa por una mayor incidencia de epistaxis y sangrado gastrointestinal (GI) incluyendo hemorragia GI, hemorragia rectal, hemorragia de las encías y melena) en ensayos clínicos controlados en la HAP.

##### Acontecimientos observados durante la práctica clínica:

Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con HAP, se han identificado los siguientes acontecimientos durante el uso posterior a la aprobación de treprostinilo en otras indicaciones. Debido a que se han notificado voluntariamente en una población de tamaño desconocido, no se pueden hacer estimaciones de frecuencia. Se notificaron los siguientes acontecimientos: infección en el lugar de la perfusión, formación de abscesos subcutáneos en el lugar de la perfusión, trombocitopenia y dolor óseo.

Además, se han notificado con poca frecuencia erupciones cutáneas generalizadas, a veces de naturaleza macular o papular y celulitis.

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).\*

## 4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis con treprostínilo incluyen rubefacción, dolor de cabeza, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes que experimentan síntomas de sobredosis, después de consultar con su médico deben reducir inmediatamente su dosis de treprostínilo dependiendo de la intensidad de los síntomas hasta que los síntomas de sobredosis se hayan resuelto. La administración se debe reiniciar con precaución bajo control médico y se debe supervisar atentamente a los pacientes para detectar la recurrencia de síntomas no deseados.

No se conoce ningún antídoto.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo la heparina

Código ATC: B01AC21

#### Mecanismo de acción

Treprostínilo es un análogo de la prostaciclina.

Ejerce un efecto vasodilatador directo sobre la circulación arterial pulmonar y sistémica e inhibe la agregación plaquetaria.

#### Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y controlado, se trataron un total de 105 pacientes adultos masculinos (53,3 %) y femeninos (46,7 %) con HPTEC inoperable o HPTEC persistente o recurrente después de endarterectomía pulmonar (18-88 años de edad, media 64 años). Los pacientes tenían que tener HPTEC clasificada como grave, definida mediante una prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) sin incentivo de entre 150 m y 400 m, y clase funcional III o IV según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud/New York Heart Association (OMS/NYHA). Los pacientes se clasificaron en dos grupos de tratamiento con treprostínilo (53 pacientes con dosis alta y 52 pacientes con dosis baja, tratados mediante perfusión subcutánea durante un total de 24 semanas) de la siguiente manera. En el grupo de dosis alta, a los pacientes se les administró mediante una bomba de perfusión una dosis subcutánea que aumentó de aproximadamente de 1 a una dosis objetivo de aproximadamente 30 ng/kg/min durante las primeras 12 semanas, seguido de 12 semanas de perfusión estable; en el grupo de dosis baja, la dosis objetivo fue de aproximadamente 3 ng/kg/min siguiendo el mismo programa.

El análisis principal de la eficacia se hizo en función de la diferencia individual entre los datos de la PM6M al inicio del estudio y después de 24 semanas. Treprostínilo mejoró la distancia de la marcha de seis minutos (DM6M) (prueba de la marcha de seis minutos: al inicio frente a 24 semanas de tratamiento) en una media de 45,43 m en el grupo de dosis alta frente a 3,83 m en el grupo de dosis baja ( $p < 0,05$ , ANCOVA). Las medidas exploratorias secundarias de la eficacia (baja frente a alta), después de 24 semanas de tratamiento, mostraron mejoras significativas en la clase New York Heart Association funcional (NYHA), los parámetros hemodinámicos (resistencia vascular pulmonar media, presión arterial pulmonar media, gasto cardíaco medio e índice cardíaco medio) y mediana del pro-PNC (valores del péptido natriurético cerebral) favorables al grupo de dosis alta. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de análisis en el número de pacientes que presentaron «empeoramiento clínico», definido como una disminución de la DM6M del 20 % en comparación con el valor inicial, empeoramiento de la clase funcional NYHA y/u hospitalización debido a HPTEC con la necesidad de tratamiento específico adicional para la hipertensión pulmonar. La dosis alta de treprostínilo no causó cambios significativos en la puntuación de disnea de Borg (medida durante la PM6M), ni en la puntuación total de calidad de vida según el cuestionario de Minnesota Vivir con Insuficiencia Cardíaca.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Distribución

En humanos, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario generalmente se alcanzan en el plazo de 15 a 18 horas desde el inicio de la perfusión subcutánea o intravenosa de treprostínilo. Las concentraciones plasmáticas de treprostínilo en estado estacionario son proporcionales a la dosis con velocidades de perfusión de 2,5 a 125 ng/kg/min.

La media de la semivida de eliminación aparente después de la administración subcutánea osciló entre 1,32 y 1,42 horas después de perfusiones de 6 horas, 4,61 horas después de perfusiones de 72 horas y 2,93 horas después de perfusiones con una duración de al menos tres semanas. La media del volumen de distribución de treprostínilo osciló entre 1,11 y 1,22 l/kg, y el aclaramiento plasmático entre 586,2 y 646,9 ml/kg/h. El aclaramiento es menor en sujetos obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>).

En un estudio farmacocinético crónico de siete días en 14 voluntarios sanos con dosis de treprostínilo de entre 2,5 y 15 ng/kg/min administradas mediante perfusión subcutánea, las concentraciones plasmáticas de treprostínilo en estado estacionario alcanzaron valores máximos dos veces (a la 1 de la mañana y a las 10 de la mañana, respectivamente) y mínimos dos veces (a las 7 de la mañana y a las 4 de la tarde, respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente entre el 20 % y el 30 % más altas que las concentraciones mínimas.

### Eliminación

En un estudio realizado en voluntarios sanos con treprostínilo radiactivo, [<sup>14</sup>C], el 78,6 % y el 13,4 % de la dosis radiactiva subcutánea se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, a lo largo de un período de 224 horas. No se observó ningún metabolito principal. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, cuyo valor oscilaba entre el 10,2 % y 15,5 % de la dosis administrada. Estos cinco metabolitos representaban en total el 64,4 %. Tres son productos de oxidación de la cadena lateral 3-hidroxi octilo, uno es un derivado glucuroconjugado (glucurónido de treprostínilo) y el otro no está identificado. Solo el 3,7 % de la dosis se recuperó en la orina como fármaco original sin cambios.

En un estudio *in vitro* no se demostró ningún potencial inhibidor de treprostínilo de las isoenzimas del citocromo microsómico hepático humano (CYP) P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A).

Además, la administración de treprostínilo no tuvo efecto inductor alguno sobre la proteína microsómica hepática, el contenido total de citocromo (CYP) P 450 o sobre las actividades de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A.

### Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n = 4) o moderada (n = 5), treprostínilo a una dosis subcutánea de 10 ng/kg/min durante 150 minutos tuvo un AUC<sub>0-24 h</sub> un 260% y 510% mayor, respectivamente, que en sujetos sanos. El aclaramiento en pacientes con insuficiencia hepática se redujo hasta un 80 % en comparación con adultos sanos (ver sección 4.2).

### Pacientes de edad avanzada

En un análisis multivariable de estudios agrupados, los pacientes en el grupo de edad ≥65 años tuvieron una pequeña reducción en el aclaramiento plasmático de treprostínil. Sin embargo, la mayoría de las publicaciones se referían a voluntarios sanos o pacientes con HAP. Rara vez se describieron los pacientes con HPTEC. En ninguna publicación se realizó una estratificación por edad. No se dispone de información sobre la farmacocinética de treprostínilo en pacientes de edad avanzada ya que solo unos pocos estudios informaron sobre los parámetros de PK pero ninguno informó sobre la indicación de HPTEC y los datos de PK.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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.

En estudios de 13 y 26 semanas, las perfusiones subcutáneas continuas de treprostínilo sódico causaron reacciones en el lugar de la perfusión en ratas y perros (edema/eritema, masas/hinchazones, dolor/sensibilidad al tacto). En perros, se observaron efectos clínicos intensos (hipoactividad, emesis, heces sueltas y edema en el lugar de la perfusión) y muerte (asociada a invaginación intestinal y prolapso rectal) en animales a los que se les administró  $\geq 300$  ng/kg/min. Se midieron concentraciones medias de treprostínilo en plasma en estado estacionario de 7,85 ng/ml en estos animales. Pueden alcanzarse concentraciones plasmáticas medias de este orden en humanos tratados con perfusiones de treprostínilo a  $> 50$  ng/kg/min.

Como no se ha demostrado una exposición continuada suficiente a treprostínilo a ninguna de las dosis probadas en los estudios reproductivos en ratas, estos estudios podrían ser insuficientes en lo que respecta a los posibles efectos sobre la fertilidad, el desarrollo prenatal y el desarrollo postnatal.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del treprostínilo.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio  
Ácido clorhídrico  
Metacresol  
Hidróxido sódico  
Cloruro de sodio  
Agua para preparaciones inyectables

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

### 6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Tras la primera apertura

30 días

Durante el uso mediante perfusión subcutánea continua

Se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica durante el uso de un solo envase (jeringa) de Trepulmix no diluido administrado por vía subcutánea durante 72 horas a 37 °C.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para los tiempos y condiciones de conservación durante el uso, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Trepulmix 1 mg/ml solución para perfusión: vial de vidrio transparente tipo I de 10 ml sellado con tapón de goma recubierto de teflón y cápsula de color amarillo.

Trepulmix 2,5 mg/ml solución para perfusión: vial de vidrio transparente tipo I de 10 ml sellado con tapón de goma recubierto de teflón y cápsula azul.

Trepulmix 5 mg/ml solución para perfusión: vial de vidrio transparente tipo I de 10 ml sellado con tapón de goma recubierto de teflón y cápsula verde.

Trepulmix 10 mg/ml solución para perfusión: vial de vidrio transparente tipo I de 10 ml sellado con tapón de goma recubierto de teflón y cápsula roja.

Cada caja contiene un vial.

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburgo

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1419/001  
EU/1/19/1419/002  
EU/1/19/1419/003  
EU/1/19/1419/004

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

Fecha de la primera autorización: 03/abril/2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes  
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Viena  
Austria

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- a petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN – 1 mg/ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trepulmix 1 mg/ml solución para perfusión  
treprostinilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml de solución para perfusión contiene 1 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).  
Cada vial de 10 ml contiene 10 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Citrato de sodio, cloruro de sodio, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, metacresol y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución para perfusión.  
Contiene 1 vial.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.

**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 el alcance de los niños.

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No hay condiciones especiales de conservación.

**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**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburgo

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1419/001

**13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

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

**ETIQUETA DEL VIAL – 1mg/ml**

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

Trepulmix 1 mg/ml solución para perfusión  
treprostinilo  
SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

10 mg/10 ml

**6. OTROS**

SciPharm (logotipo)

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE CARTÓN – 2,5 mg/ml****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trepulmix 2,5 mg/ml solución para perfusión

Treprostinilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml de solución para perfusión contiene 2,5 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).

Cada vial de 10 ml contiene 25 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Citrato de sodio, cloruro de sodio, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, metacresol y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución para perfusión.

Contiene 1 vial.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

**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****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No hay condiciones especiales de conservación.

**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**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Merttert  
Luxemburgo

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1419/002

**13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

<Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.>

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

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

**ETIQUETA DEL VIAL – 2,5 mg/ml**

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

Trepulmix 2,5 mg/ml solución para perfusión

treprostínilo

SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

25 mg/10 ml

**6. OTROS**

SciPharm (logotipo)

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE CARTÓN – 5 mg/ml****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trepulmix 5 mg/ml solución para perfusión

Treprostinilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml de solución para perfusión contiene 5 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).

Cada vial de 10 ml contiene 50 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Citrato de sodio, cloruro de sodio, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, metacresol y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución para perfusión.

Contiene 1 vial.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

**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 el alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No hay condiciones especiales de conservación.

**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**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Merttert  
Luxemburgo

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1419/003

**13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

<Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.>

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

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

**ETIQUETA DEL VIAL – 5 mg/ml**

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

Trepulmix 5 mg/ml solución para perfusión

treprostínilo

SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

50 mg/10 ml

**6. OTROS**

SciPharm (logotipo)

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE CARTÓN – 10 mg/ml****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trepulmix 10 mg/ml solución para perfusión

Treprostinilo

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml de solución para perfusión contiene 10 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Citrato de sodio, cloruro de sodio, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, metacresol y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución para perfusión.

Contiene 1 vial.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

**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 el alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No hay condiciones especiales de conservación.

**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**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Merttert  
Luxemburgo

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1419/004

**13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

<Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.>

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

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

**ETIQUETA DEL VIAL – 10 mg/ml**

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

Trepulmix 10 mg/ml solución para perfusión

treprostinilo

SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

100 mg/10 ml

**6. OTROS**

SciPharm (logotipo)

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

**Trepulmix 1 mg/ml solución para perfusión**  
**Trepulmix 2,5 mg/ml solución para perfusión**  
**Trepulmix 5 mg/ml solución para perfusión**  
**Trepulmix 10 mg/ml solución para perfusión**

treprostinilo

**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.
- 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, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

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

### **1. Qué es Trepulmix y para qué se utiliza**

#### **Qué es Trepulmix**

El principio activo de Trepulmix es treprostinilo.

treprostinilo pertenece a un grupo de medicamentos que actúan de manera similar a las prostaciclina naturales. Las prostaciclina son sustancias similares a las hormonas que disminuyen la presión arterial al relajar los vasos sanguíneos, lo que hace que se ensanchen y permitan que la sangre fluya más fácilmente. Las prostaciclina también pueden influir evitando la coagulación de la sangre.

#### **Para qué se utiliza Trepulmix**

Trepulmix se usa para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable (HPTEC) o HPTEC persistente o recurrente después del tratamiento quirúrgico (gravedad clasificada como clase funcional de la OMS [CF] III o IV), para mejorar la capacidad de ejercicio y los síntomas de la enfermedad. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una afección en la que la presión arterial es demasiado alta en los vasos sanguíneos entre el corazón y los pulmones, lo que causa disnea, mareos, cansancio, desmayos, palpitaciones o latidos cardíacos anormales, tos seca, dolor torácico y tobillos o piernas hinchadas.

#### **Cómo funciona Trepulmix**

Trepulmix reduce la presión arterial dentro de la arteria pulmonar mejorando el flujo sanguíneo y reduciendo la cantidad de trabajo del corazón. Al mejorar el flujo sanguíneo se produce un mayor suministro de oxígeno al organismo y una menor tensión en el corazón, lo que hace que este funcione de manera más eficaz. Trepulmix mejora los síntomas asociados a la HPTEC y la capacidad de hacer ejercicio en pacientes con limitaciones en cuanto a la actividad.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trepulmix

### No use Trepulmix:

- si tiene alergia al treprostínilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si le han diagnosticado una enfermedad llamada «enfermedad venoclusiva pulmonar»; Se trata de una enfermedad en la que los vasos sanguíneos que transportan la sangre por los pulmones se hinchan y se obstruyen, lo que produce una mayor presión en los vasos sanguíneos entre el corazón y los pulmones;
- si padece una enfermedad hepática grave;
- si tiene un problema cardíaco, por ejemplo:
  - un ataque al corazón (infarto de miocardio) sufrido en los últimos seis meses;
  - alteración grave de la frecuencia cardíaca;
  - cardiopatía isquémica grave o angina inestable;
  - le han diagnosticado un defecto cardíaco, como una válvula cardíaca defectuosa que hace que el corazón funcione mal;
  - cualquier enfermedad cardíaca que no se esté tratando o que no esté bajo estrecha observación médica.
- si tiene un alto riesgo específico de hemorragia, por ejemplo, úlceras de estómago activas, heridas u otras afecciones hemorrágicas;
- si ha tenido un ictus en los últimos 3 meses o cualquier otra interrupción del aporte de sangre al cerebro.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Trepulmix si usted:

- padece alguna enfermedad hepática;
- padece una enfermedad renal;
- le han informado que es médicamente obeso (IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>);
- tiene una dieta baja en sodio.

Durante su tratamiento con Trepulmix, informe a su médico:

- si su presión arterial disminuye (hipotensión);
- si experimenta un aumento rápido de la dificultad respiratoria o tos persistente (esto puede estar relacionado con congestión en los pulmones, asma u otra afección), **consulte inmediatamente al médico**;
- si padece una hemorragia excesiva, ya que treprostínilo puede aumentar el riesgo al evitar que la sangre se coagule.

### Niños y adolescentes

Trepulmix no se debe usar en niños y adolescentes.

### Otros medicamentos y Trepulmix

Informe a su médico si está tomando/utilizando, ha tomado/utilizado recientemente o pudiera tener que tomar/utilizar cualquier otro medicamento. Informe a su médico si está tomando:

- medicamentos utilizados para tratar la **hipertensión arterial** (medicamentos antihipertensivos u otros vasodilatadores);
- medicamentos utilizados para aumentar la tasa de **micción** (diuréticos) incluida la furosemida;
- medicamentos que detienen la **coagulación sanguínea** (anticoagulantes) como la warfarina, la heparina o productos a base de óxido nítrico;
- cualquier antiinflamatorio no esteroideo (**AINE**) (p. ej., ácido acetilsalicílico o ibuprofeno);
- medicamentos que puedan aumentar o debilitar los efectos de Trepulmix (p. ej., gemfibrozilo, rifampicina, trimetoprima, deferasirox, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico), ya que puede que su médico tenga que ajustar la posología de Trepulmix.

### Embarazo y lactancia

Trepulmix no se recomienda si está embarazada, tiene intención de quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada, a menos que su médico lo considere esencial. No se ha establecido la seguridad de este medicamento durante el embarazo.

Se recomienda absolutamente el empleo de métodos anticonceptivos durante el tratamiento con treprostínilo.

No se recomienda el uso de Trepulmix durante la lactancia, a menos que su médico lo considere esencial. Se recomienda que suspenda la lactancia si le recetan Trepulmix, porque no se sabe si este medicamento pasa a la leche materna.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Trepulmix puede inducir hipotensión arterial con mareos o desmayos. En tal caso, no conduzca ni maneje maquinaria y consulte a su médico.

### **Trepulmix contiene sodio**

Informe a su médico si tiene una dieta baja en sodio. Él lo tendrá en cuenta.

#### Trepulmix 1 mg/ml solución para perfusión

Este medicamento contiene 36,8 mg de sodio (principal componente de la sal común/de mesa) en cada vial. Esto equivale a 1,8 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

#### Trepulmix 2,5 mg/ml solución para perfusión

Este medicamento contiene 37,3 mg de sodio (principal componente de la sal común/de mesa) en cada vial. Esto equivale al 1,9 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

#### Trepulmix 5 mg/ml solución para perfusión

Este medicamento contiene 39,1 mg de sodio (principal componente de la sal común/de mesa) en cada vial. Esto equivale al 2,0 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

#### Trepulmix 10 mg/ml solución para perfusión

Este medicamento contiene 37,4 mg de sodio (principal componente de la sal común/de mesa) en cada vial. Esto equivale al 1,9 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

## **3. Cómo usar Trepulmix**

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

Trepulmix se administra sin diluir mediante perfusión subcutánea continua (debajo de la piel) a través de un pequeño tubo (cánula) que se encuentra en su abdomen o muslo;

Trepulmix es impulsado a través del tubo por una bomba portátil.

Antes de salir del hospital o la clínica, su médico le indicará cómo preparar Trepulmix y la velocidad a la que la bomba debe administrarle treprostínilo. También le deben proporcionar información sobre cómo usar la bomba correctamente y qué hacer si deja de funcionar. Además le deben informar de a quién contactar en caso de emergencia.

Lavar la línea de perfusión mientras está conectada puede provocar una sobredosis accidental.

#### Pacientes adultos

Trepulmix está disponible como solución para perfusión de 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml o 10 mg/ml. Su médico determinará la velocidad de perfusión y la dosis adecuadas para su afección.

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario ningún ajuste de la dosis especial en estos pacientes.

#### Pacientes con enfermedades hepáticas o renales graves

Su médico determinará la velocidad de perfusión y la dosis adecuadas para su afección.

#### Velocidad de perfusión

La velocidad de perfusión se puede reducir o aumentar de forma individual **únicamente bajo control médico**.

El objetivo de ajustar la velocidad de perfusión es establecer una velocidad de mantenimiento eficaz que mejore los síntomas de la HPTEC a la vez que minimice las reacciones adversas.

Si los síntomas aumentan o si necesita descansar por completo, o si está confinado a la cama o silla, o si alguna actividad física le produce molestias y experimenta síntomas en reposo, no aumente la dosis sin consultar a un médico. Es posible que Trepulmix ya no sea suficiente para tratar su enfermedad y que requiera otro tratamiento.

#### **Si usa más Trepulmix del que debe**

Si tiene una sobredosis accidental de Trepulmix, puede experimentar náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión arterial (mareos, aturdimiento o desmayo), enrojecimiento de la piel y/o dolores de cabeza.

Si alguno de estos efectos se agrava, debe contactar con su médico u hospital de inmediato. Su médico puede reducir o interrumpir la perfusión hasta que sus síntomas hayan desaparecido. La solución de Trepulmix para perfusión se reintroducirá a la dosis que recomiende su médico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Trepulmix**

Utilice siempre Trepulmix siguiendo las indicaciones de su médico o especialista del hospital. No deje de usar Trepulmix a menos que su médico se lo haya recomendado.

La retirada abrupta o las reducciones repentinas de la dosis de Trepulmix pueden causar que vuelva la hipertensión arterial pulmonar con la posibilidad de un deterioro rápido y grave de su afección.

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

#### Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- ensanchamiento de los vasos sanguíneos
- dolor alrededor del lugar de la perfusión
- reacción alrededor del lugar de la perfusión
- hemorragia o hematomas alrededor del lugar de la perfusión
- dolores de cabeza
- náuseas
- diarrea
- dolor de mandíbula

#### Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- mareo
- aturdimiento o desmayo debido a hipotensión arterial
- erupciones en la piel,
- dolores musculares (mialgia)
- dolor articular (artralgia)

- hinchazón de pies, tobillos, piernas o retención de líquidos
- sofocos
- dolor en brazos y/o piernas

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- párpados hinchados (edema de párpados)
- indigestión
- vómitos
- picazón en la piel
- exantema
- dolor de espalda
- disminución del apetito
- cansancio

Otros posibles efectos secundarios observados en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP):

- episodios hemorrágicos como: sangrado nasal, tos con sangre, sangre en la orina, sangrado de las encías, sangre en las heces

Otros posibles efectos secundarios observados en la práctica clínica:

- infección en el lugar de la perfusión
- absceso en el lugar de la perfusión
- una disminución de células responsables de la coagulación de la sangre (plaquetas) en la sangre (trombocitopenia)
- dolor óseo
- erupciones en la piel con decoloración o zonas elevadas
- infección del tejido debajo de la piel (celulitis)

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).\* Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Trepulmix**

**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 caja y el vial después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Un vial de Trepulmix se debe usar o desechar en 30 días tras su primera apertura.

Durante la perfusión subcutánea continua, un solo reservorio (jeringa) de Trepulmix sin diluir se debe usar en 72 horas.

No utilice este medicamento si observa daños en el vial, decoloración u otros signos de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Trepulmix

- El principio activo es treprostínilo

#### Trepulmix 1 mg/ml solución para perfusión

Cada ml de solución contiene 1 mg de treprostínilo (como sal sódica).

Cada vial de solución de 10 ml contiene 10 mg de treprostínilo (como sal sódica).

#### Trepulmix 2,5 mg/ml solución para perfusión

Un ml de solución contiene 2,5 mg de treprostínilo (como sal sódica)

Cada vial de solución de 10 ml contiene 25 mg de treprostínilo (como sal sódica).

#### Trepulmix 5 mg/ml solución para perfusión

Cada ml de solución contiene 5 mg de treprostínilo (como sal sódica).

Cada vial de solución de 10 ml contiene 50 mg de treprostínilo (como sal sódica).

#### Trepulmix 10 mg/ml solución para perfusión

Cada ml de solución contiene 10 mg de treprostínilo (como sal sódica).

Cada vial de solución de 10 ml contiene 100 mg de treprostínilo (como sal sódica).

- Los demás componentes son:
- Citrato de sodio, cloruro de sodio, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, metacresol y agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2 «Trepulmix contiene sodio».

### Aspecto del producto y contenido del envase

Trepulmix es una solución transparente de incolora a ligeramente amarilla, disponible en un vial de vidrio transparente de 10 ml sellado con tapón de goma y cápsula de color codificado:

#### Trepulmix 1 mg/ml solución para perfusión

Trepulmix 1 mg/ml solución para perfusión tiene un tapón de goma amarillo.

#### Trepulmix 2,5 mg/ml solución para perfusión

Trepulmix 2,5 mg/ml solución para perfusión tiene un tapón de goma azul.

#### Trepulmix 5 mg/ml solución para perfusión

Trepulmix 5 mg/ml solución para perfusión tiene un tapón de goma verde.

#### Trepulmix 10 mg/ml solución para perfusión

Trepulmix 10 mg/ml solución para perfusión tiene un tapón de goma rojo.

Cada caja contiene un vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Merttert  
Luxemburgo

### Responsable de la fabricación

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Viena  
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tél/Tel: +43 1 5037244

**България**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Австрия)  
Тел.: + 43 1 5037244

**Česká republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakousko)  
Tel: + 43 1 5037244

**Danmark**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østrig)  
Tlf: + 43 1 5037244

**Deutschland**

AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH  
Tel: + 49 89 99 740 7600

**Eesti**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Ελλάδα**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)  
Τηλ: + 43 1 5037244

**España**

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.  
Tel: +34 91 395 40 84

**France**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Autriche)  
Tél: + 43 1 5037244

**Hrvatska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Ireland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Ísland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austurríki)  
Sími: + 43 1 5037244

**Italia**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Lietuva**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Luxembourg/Luxemburg**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tél/Tel: + 43 1 5037244

**Magyarország**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Ausztia)  
Tel.: + 43 1 5037244

**Malta**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (L-Awstrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Nederland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Oostenrijk)  
Tel: + 43 1 5037244

**Norge**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østerrike)  
Tlf: + 43 1 5037244

**Österreich**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 5037244

**Polska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel.: + 43 1 5037244

**Portugal**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**România**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Slovenija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Avstrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakúsko)  
Tel: + 43 1 5037244

**Suomi/Finland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta)  
Puh/Tel: + 43 1 5037244

**Κύπρος**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)  
Τηλ: + 43 1 5037244

**Sverige**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Österrike)  
Tel: + 43 1 5037244

**Latvija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Fecha de la última revisión de este prospecto: .**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: [.http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).