

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tresuvi 5 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 5 mg de treprostínilo, como treprostínilo sódico.

Cada vial de 10 ml de solución contiene 50 mg de treprostínilo, como treprostínilo sódico.

Excipientes con efecto conocido: sodio: un máximo de 39,1 mg (1,70 mmol) por vial de 10 ml

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución isotónica transparente, incolora a amarillenta, sin partículas visibles, con un pH entre 6,0 y 7,2.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria para mejorar la tolerancia al ejercicio y los síntomas de la enfermedad en pacientes clasificados como clase funcional III de la New York Heart Association (NYHA).

4.2. Posología y forma de administración

Tresuvi se administra mediante perfusión subcutánea o intravenosa continua. Debido a los riesgos asociados a los catéteres venosos centrales permanentes, especialmente las infecciones sistémicas graves, se recomienda la administración subcutánea (no diluida), reservándose la administración intravenosa continua únicamente para aquellos pacientes estabilizados con perfusión subcutánea de treprostínilo pero que ya no toleran la vía subcutánea, y en los que se considera aceptable el nivel de riesgo que conlleva la vía intravenosa central.

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Adultos

Inicio del tratamiento para pacientes sin tratamiento previo con prostaciclina

El tratamiento se iniciará bajo estrecha vigilancia médica, en un entorno médico con posibilidad de aplicar cuidados intensivos.

La velocidad de perfusión recomendada para el inicio del tratamiento es de 1,25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial no se tolera bien, puede reducirse la velocidad de perfusión a 0,625 ng/kg/min.

Ajustes de la dosis

La velocidad de perfusión podrá aumentarse bajo vigilancia médica en intervalos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las cuatro primeras semanas de tratamiento, aplicándose después incrementos de 2,5 ng/kg/min por semana.

La dosis se ajustará individualmente y bajo control médico, a fin de alcanzar la dosis de mantenimiento que garantice la mejora de los síntomas con una tolerabilidad aceptable para el paciente.

En los ensayos pivotaes de 12 semanas de duración, la eficacia solo se mantuvo aumentando la dosis un promedio de 3 a 4 veces al mes. El objetivo de los ajustes de la dosis a largo plazo es establecer la dosis a la que mejoren los síntomas de la HAP, a la vez que se reduzcan al mínimo los efectos farmacológicos excesivos del treprostinilo.

Las reacciones adversas, como rubefacción, cefaleas, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea, dependen en general de la dosis de treprostinilo administrada. Pueden desaparecer al continuar con el tratamiento, pero si persisten o el paciente no puede tolerarlas, deberá reducirse la velocidad de perfusión para disminuir su intensidad.

En las fases de seguimiento de los ensayos clínicos, se alcanzaron dosis medias de 26 ng/kg/min después de 12 meses de tratamiento, de 36 ng/kg/min después de 24 meses, y de 42 ng/kg/min después de 48 meses.

En el caso de pacientes obesos (peso $\geq 30\%$ del peso corporal ideal), la dosis inicial y los incrementos de dosis posteriores deberán basarse en el peso corporal ideal.

Una interrupción o una reducción brusca de la dosis de treprostinilo pueden provocar la reaparición de la hipertensión arterial pulmonar. Se recomienda, por lo tanto, evitar la interrupción del tratamiento con treprostinilo, y que después de una reducción o interrupción brusca accidental se reanude la perfusión lo antes posible. La estrategia óptima para reanudar la perfusión de treprostinilo deberá ser determinada caso por caso por el personal médicamente cualificado. En la mayor parte de los casos, si la duración de la interrupción se limita a unas pocas horas, la perfusión de treprostinilo podrá reanudarse a la misma velocidad de administración; las interrupciones más largas pueden requerir una nueva fase de inicio y ajuste de la dosis de treprostinilo.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos realizados con treprostinilo no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si su respuesta al tratamiento es diferente a la de los pacientes más jóvenes. Los resultados de un análisis farmacocinético (FC) poblacional, han mostrado una disminución del 20% del aclaramiento plasmático del treprostinilo en pacientes de edad avanzada. En general, el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada debe realizarse con precaución, teniendo en cuenta que en esta población son más frecuentes las alteraciones de la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes o los tratamientos farmacológicos asociados.

Población pediátrica

Se dispone de pocos datos sobre pacientes menores de 18 años. Los estudios clínicos disponibles no permiten determinar si la eficacia y la seguridad de la pauta posológica recomendada en el adulto son extrapolables a niños y adolescentes.

Poblaciones de riesgo

Insuficiencia hepática

La exposición sistémica a treprostínilo (área bajo la curva concentración plasmática-tiempo; AUC) aumenta entre el 260% y el 510% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, estadios A y B de la clasificación Child-Pugh, respectivamente. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se ha observado una reducción del aclaramiento plasmático de treprostínilo de hasta el 80%. Por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática, debido al riesgo de una mayor exposición sistémica que puede reducir la tolerabilidad y dar lugar a un aumento de las reacciones adversas dependientes de la dosis.

La dosis inicial de treprostínilo se reducirá a 0,625 ng/kg/min, y se procederá con la máxima precaución en cada aumento de la dosis.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El treprostínilo no se elimina por diálisis [*ver Propiedades farmacocinéticas (5.2)*].

Cambio a un tratamiento con epoprostenol intravenoso

Cuando se necesite pasar a un tratamiento con epoprostenol por vía intravenosa, la fase de transición deberá realizarse bajo vigilancia médica estrecha. A modo indicativo, se sugiere el siguiente esquema de transición. En un primer momento, la perfusión de treprostínilo se reducirá lentamente en 2,5 ng/kg/min. Después de mantenerse esta nueva dosis de treprostínilo durante al menos una hora, podrá iniciarse el tratamiento con epoprostenol intravenoso con una dosis máxima de 2 ng/kg/min. A continuación, se reducirá la dosis de treprostínilo en intervalos sucesivos de al menos 2 horas, a la vez que se aumenta gradualmente la dosis de epoprostenol después de haber mantenido la dosis inicial durante al menos una hora.

Forma de administración

Perfusión subcutánea continua

Tresuvi se administra mediante perfusión subcutánea continua con un catéter subcutáneo, empleando una bomba de perfusión ambulatoria.

Para evitar posibles interrupciones de la administración del medicamento, el paciente debe tener acceso a una bomba de perfusión de repuesto y a equipos para perfusión subcutánea de sustitución en caso de funcionamiento incorrecto del equipamiento de administración.

La bomba de perfusión ambulatoria utilizada para la administración subcutánea de treprostínilo no diluido debe:

- 1) ser pequeña y ligera,

- 2) ser capaz de ajustar las velocidades de perfusión en incrementos de aproximadamente 0,002 ml/h,
- 3) disponer de alarmas que indiquen obstrucciones, descarga de la batería, errores de programación y fallos de funcionamiento del motor,
- 4) tener una precisión de al menos +/- 6% de la velocidad de administración programada,
- 5) funcionar por presión positiva (continua o pulsátil).

El reservorio debe ser hecho de polipropileno o vidrio.

Los pacientes deben ser instruidos sobre el modo de empleo y de programación de la bomba de perfusión, así como sobre la conexión y mantenimiento del equipo de perfusión.

Purgar la línea de perfusión cuando ésta está conectada al paciente puede provocar una sobredosis accidental.

Las velocidades de perfusión ∇ (ml/h) se calculan utilizando la siguiente fórmula:

$$\nabla \text{ (ml/h)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times P \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{concentración de treprostinilo (mg/ml)}]$$

D = dosis prescrita expresada en ng/kg/min

P = peso corporal del paciente expresado en kg

Tresuvi se suministra en las concentraciones de 1, 2,5, 5 y 10 mg/ml.

Para la perfusión subcutánea, el contenido de los viales de treprostinilo se **administra no diluido**, según la velocidad de perfusión subcutánea (ml/h) calculada en función de la dosis prescrita (ng/kg/min) del peso corporal (kg) del paciente, y la concentración del vial (mg/ml) de treprostinilo utilizado. Durante el uso, puede administrarse un único reservorio (jeringa) de treprostinilo no diluido durante un período máximo de 14 días a una temperatura de 37°C. La velocidad de perfusión subcutánea se calcula utilizando la fórmula siguiente:

$$\begin{array}{l} \text{Velocidad de} \\ \text{perfusión} \\ \text{subcutánea} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{\text{Dosis prescrita} \\ \text{(ng/kg/min)} \quad \times \quad \text{Peso (kg)} \quad \times \quad \text{0,00006}^*}{\text{Concentración del vial de treprostinilo utilizado (mg/ml)}}$$

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

A continuación, se muestran a modo de ejemplo cálculos para la *perfusión subcutánea*:

Ejemplo 1:

Cálculo de la velocidad de perfusión para una dosis inicial de 1,25 nanogramos/kg/min en un paciente con un peso corporal de 60 kg utilizando Tresuvi en un vial con una concentración de 1 mg/ml:

$$\text{Velocidad de} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \quad \times \quad 60 \text{ kg} \quad \times \quad 0,00006}{\text{Concentración del vial de treprostinilo utilizado (mg/ml)}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

perfusión
subcutánea
(ml/h)

1 mg/ml

Ejemplo 2:

Cálculo de la velocidad de perfusión para una dosis prescrita de 40 nanogramos/kg/min en un paciente con un peso corporal de 65 kg utilizando Tresuvi en un vial con una concentración de 5 mg/ml:

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

A modo indicativo, la Tabla 1 presenta, para los viales de treprostínilo de 5 mg/ml, las velocidades de perfusión **subcutánea** en función del peso corporal del paciente y de la dosis prescrita hasta 80 nanogramos/kg/min.

Tabla 1:

Velocidad de perfusión (ml/h) de la bomba subcutánea para treprostínilo con una concentración de treprostínilo de 5 mg/ml

Peso del paciente (kg)

Dosis (ng/kg/min)	25	30	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	0,011	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	0,013	0,014	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	0,016	0,017	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	0,019	0,020	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	0,022	0,023	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	0,022	0,023	0,024	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	0,023	0,024	0,026	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	0,028	0,030	0,031	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	0,032	0,034	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	0,035	0,037	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	0,038	0,040	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	0,041	0,043	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	0,043	0,046	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	0,046	0,048	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	0,048	0,048	0,051	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	0,051	0,054	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	0,054	0,057	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	0,059	0,063	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	0,065	0,068	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	0,070	0,074	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	0,076	0,080	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	0,081	0,086	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	0,086	0,091	0,091	0,096

Perfusión intravenosa continua con una bomba ambulatoria externa

Tresuvi se administra mediante perfusión intravenosa continua a través de un catéter venoso central, con ayuda de una bomba de perfusión ambulatoria externa. De modo temporal también se lo puede administrar

por vía de una cánula venosa periférica, utilizando una vena de gran calibre. La perfusión venosa periférica durante más de unas horas expone a un mayor riesgo de sufrir tromboflebitis (ver sección 4.8).

Para evitar posibles interrupciones en la administración del medicamento, el paciente debe poder acceder a una bomba de perfusión y equipos para perfusión de sustitución en el caso de funcionamiento incorrecto del equipamiento para administración.

En general, la bomba para perfusión ambulatoria externa utilizada para la administración por vía intravenosa de treprostinilo diluido deberá:

- 1) ser pequeña y ligera;
- 2) ser capaz de ajustar las velocidades de perfusión en incrementos de aproximadamente 0,05 ml/h. Las velocidades de flujo típicas deben estar entre 0,4 ml y 2 ml por hora;
- 3) disponer de alarmas de obstrucciones / falta de administración, batería baja, errores de programación y fallos de funcionamiento del motor;
- 4) tener una precisión de administración del al menos $\pm 6\%$ de la dosis por hora;
- 5) funcionar por presión positiva.

El reservorio deberá ser hecho de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

Tresuvi debe diluirse en agua estéril para preparaciones inyectables o en una solución de cloruro de sodio al 0,9% (p/v) para inyectables, y se administrará por vía intravenosa mediante perfusión continua, a través de un catéter venoso central fijo colocado quirúrgicamente, o de modo temporal mediante una cánula venosa periférica, utilizando una bomba de perfusión diseñada para la administración intravenosa de fármacos.

Al utilizar una bomba de perfusión ambulatoria externa y un reservorio adaptado, debe seleccionarse primero la velocidad de perfusión intravenosa predeterminada para garantizar la perfusión en los tiempos seleccionados. La solución de treprostinilo diluido no debe utilizarse durante más de 24 horas (ver sección 6.3).

El volumen de los depósitos estándar de los dispositivos para perfusión intravenosa es de 20, 50 o 100 ml. Una vez determinada la velocidad de perfusión intravenosa (ml/h) necesaria, la dosis (ng/kg/min) y peso (kg) del paciente, se puede calcular la concentración (mg/ml) de treprostinilo intravenoso diluido mediante la siguiente fórmula:

Paso 1

$$\begin{array}{l} \text{Concentración} \\ \text{de treprostinilo} \\ \text{diluido para vía} \\ \text{intravenosa} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \quad \times \quad \text{Peso (kg)} \quad \times \quad \mathbf{0,00006}}{\text{Velocidad de perfusión intravenosa (ml/h)}}$$

La cantidad de Tresuvi necesaria para obtener la concentración de la solución diluida de treprostinilo para administración por vía intravenosa en función del tamaño del reservorio puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

Paso 2

$$\text{Cantidad de Tresuvi (ml)} = \frac{\text{Concentración de treprostinilo diluido para vía intravenosa (mg/ml)}}{\text{Concentración de treprostinilo en el vial de Tresuvi (mg/ml)}} \times \text{Volumen total de solución diluida de treprostinilo en el reservorio (ml)}$$

La cantidad calculada de Tresuvi se vierte en el reservorio en el que se añadirá el volumen del diluyente (agua estéril para preparaciones inyectables o solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyectables) para obtener el volumen total deseado en el reservorio.

Los siguientes son ejemplos de cálculos para *perfusión intravenosa*:

Ejemplo 3:

Cálculo de la concentración de la solución de treprostinilo diluido para administración intravenosa en un paciente de 60 kg, a una dosis de 5 nanogramos/kg/min, con una velocidad de perfusión intravenosa predeterminada de 1 ml/h y un depósito de 50 ml:

Paso 1

$$\text{Concentración de treprostinilo diluido para vía intravenosa (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml (18.000 ng/ml)}$$

La cantidad de Tresuvi (con un vial de 1 mg/ml) necesaria para obtener una concentración total de treprostinilo diluido de 0,018 mg/ml y un volumen total de 50 ml se calculará del siguiente modo:

Paso 2

$$\text{Cantidad de Tresuvi (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

La concentración de treprostinilo diluido para perfusión intravenosa en el paciente del ejemplo 3 se preparará entonces añadiendo 0,9 ml de Tresuvi 1 mg/ml a un reservorio adecuado con un volumen de diluyente suficiente para obtener un volumen total de 50 ml en el reservorio. La velocidad de administración de la bomba para este ejemplo deberá configurarse a 1 ml/h.

Ejemplo 4:

Para una persona de 75 kg a una dosis de 30 ng/kg/min, con una velocidad de perfusión intravenosa predeterminada de 2 ml/h y un reservorio de 100 ml, la concentración de la solución de treprostínilo diluido para administración intravenosa se calculará de la siguiente forma:

Paso 1

$$\begin{array}{l} \text{Concentración} \\ \text{de} \\ \text{treprostínilo} \\ \text{diluido para} \\ \text{vía intravenosa} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67.500 ng/ml)}$$

La cantidad de Tresuvi (con un vial de 2,5 mg/ml) necesaria para una concentración total de treprostínilo diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará del siguiente modo:

Paso 2

$$\begin{array}{l} \text{Cantidad de} \\ \text{Tresuvi} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

La concentración de treprostínilo diluido para vía intravenosa para la persona del ejemplo 4 se preparará entonces añadiendo 2,7 ml de Tresuvi 2,5 mg/ml en un reservorio adecuado junto con un volumen de diluyente suficiente para alcanzar un volumen total de 100 ml en el reservorio. La velocidad de administración de la bomba para este ejemplo deberá configurarse a 2 ml/h.

La tabla 2 proporciona una guía para el volumen (ml) de Tresuvi 5 mg/ml por diluir en reservorios de 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocidades de perfusión de 0,4, 1 o 2 ml/h, respectivamente) en función del peso corporal del paciente y de la dosis prescrita hasta 80 ng/kg/min.

Tabla 2:

Volumen (ml) de Tresuvi 5 mg/ml por diluir en cassettes o jeringas																
Cassette de 20 ml (velocidad de perfusión 0,4 ml/h), 50 ml (velocidad de perfusión de 1 ml/h), 100 ml (velocidad de perfusión de 2 ml/h)																
Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0,150	0,180	0,210	0,240	0,270	0,300	0,330	0,360	0,390	0,420	0,450	0,480	0,510	0,540	0,570	0,600
12,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
15	0,225	0,270	0,315	0,360	0,405	0,450	0,495	0,540	0,585	0,630	0,675	0,720	0,765	0,810	0,855	0,900
17,5	0,263	0,315	0,368	0,420	0,473	0,525	0,578	0,630	0,683	0,735	0,788	0,840	0,893	0,945	0,998	1,050
20	0,300	0,360	0,420	0,480	0,540	0,600	0,660	0,720	0,780	0,840	0,900	0,960	1,020	1,080	1,140	1,200
22,5	0,338	0,405	0,473	0,540	0,608	0,675	0,743	0,810	0,878	0,945	1,013	1,080	1,148	1,215	1,283	1,350
25	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
27,5	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
30	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
32,5	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
35	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100

37,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
40	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
42,5	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
45	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
47,5	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
50	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
55	0,825	0,990	1,155	1,320	1,485	1,650	1,815	1,980	2,145	2,310	2,475	2,640	2,805	2,970	3,135	3,300
60	0,900	1,080	1,260	1,440	1,620	1,800	1,980	2,160	2,340	2,520	2,700	2,880	3,060	3,240	3,420	3,600
65	0,975	1,170	1,365	1,560	1,755	1,950	2,145	2,340	2,535	2,730	2,925	3,120	3,315	3,510	3,705	3,900
70	1,050	1,260	1,470	1,680	1,890	2,100	2,310	2,520	2,730	2,940	3,150	3,360	3,570	3,780	3,990	4,200
75	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
80	1,200	1,440	1,680	1,920	2,160	2,400	2,640	2,880	3,120	3,360	3,600	3,840	4,080	4,320	4,560	4,800

Instrucciones para los pacientes que reciben perfusión intravenosa continua con una bomba ambulatoria externa

El equipo clínico responsable del tratamiento debe garantizar que el paciente esté plenamente capacitado y es competente para usar el dispositivo para perfusión elegido. El periodo de formación y supervisión deberá continuar hasta que el paciente se totalmente capaz de cambiar los dispositivos de perfusión, alterar las velocidades de administración/dosis según las prescripciones y manejar la situación en caso de activación de alarmas del dispositivo. Además, los pacientes deben ser instruidos para preparar la solución diluida, llenar el depósito de la bomba y conectar y activar el circuito de perfusión en rigurosas condiciones de higiene y asepsia. Se le debe entregar documentación relacionada con el uso de la bomba, bien a través de la nota explicativa del fabricante de la bomba, bien en forma de consejos específicos redactados por el médico que haya prescrito el tratamiento. La documentación deberá incluir el conjunto de prácticas para la administración del medicamento, las acciones adaptadas para solucionar una obstrucción del sistema de perfusión u otros problemas de funcionamiento señalados por las alarmas de la bomba, así como los datos de la persona con quien ponerse en contacto en caso de urgencia.

Minimización del riesgo de infecciones sistémicas relacionadas con el uso de catéteres cuando se utiliza una bomba ambulatoria externa

Se deberá prestar especial atención a los aspectos a continuación para ayudar a minimizar el riesgo de infecciones sistémicas causada por el catéter en pacientes que reciben treprostinilo mediante perfusión intravenosa cuando se utiliza una bomba ambulatoria externa (ver sección 4.4). Esta información se ha extraído de las directrices de mejores prácticas vigentes para la prevención de las infecciones sistémicas relacionadas con el uso de catéteres, e incluye:

Principios generales

- Uso de un catéter venoso central (CVC) tunelizado y con manguito, con una cantidad mínima de puertos.
- Inserción del CVC utilizando en rigurosas condiciones de higiene y asepsia.
- Uso de técnicas adecuadas de higiene de las manos y asepsia durante la colocación, la sustitución, el acceso y la manipulación del circuito de perfusión y del catéter, o durante la exploración del lugar de inserción del catéter y/o la aplicación del apósito.
- Se debe utilizar un apósito de gasa estéril (cambio cada dos días, o un apósito estéril transparente semipermeable (que se cambia al menos cada siete días) para cubrir el lugar de inserción del catéter.

- Se deberá cambiarse el apósito cada vez que se humedezca, se afloje o se ensucie, o tras examinar el sitio.
- No deben aplicarse ungüentos ni cremas tópicas con antibióticos, ya que pueden facilitar las infecciones por hongos y la colonización por bacterias resistentes a los antibióticos.

Período del uso de la solución de Tresuvi diluida

- La duración máxima de uso del medicamento diluido no debe exceder las 24 horas

Uso de un filtro en línea de 0,2 micras

- Se deberá colocar un filtro de 0,2 micras entre la vía de perfusión y el conector del catéter, que se reemplazará cada 24 horas al momento de cambiar el reservorio de la perfusión.

Dos recomendaciones adicionales, que son potencialmente importantes para la prevención de infecciones sistémicas por bacterias gram-negativas transmitidas en el agua, con respecto con la manipulación de la conexión del catéter. Estas incluyen:

Uso de un sistema cerrado con conexión con tabique preabierto («split septum»)

- El uso de un sistema cerrado (con conexión con tabique preabierto en lugar de válvula antirretorno) debe permitir la obturación de la luz del catéter cada vez que se desconecte el sistema de perfusión. Su objetivo es minimizar el riesgo de contaminación microbiana
- El sistema cerrado con tabique preabierto debe reemplazarse cada siete días.

Conexiones Luer Lock del sistema de perfusión

Es probable que el riesgo de contaminación por organismos gram-negativos transmitidos en el agua aumente si una interconexión Luer Lock está húmeda al momento de cambiar la vía de perfusión o el conector cerrado.

Por consiguiente:

- debe desaconsejarse la natación y la inmersión del sistema de perfusión en el sitio de conexión con el conector del catéter;
- al momento de reemplazar el dispositivo de conector cerrado no debe verse agua en las conexiones Luer Lock;
- la vía de perfusión solo debe desconectarse del dispositivo de conector cerrado una vez cada 24 horas, en el momento de su cambio.

Administración mediante perfusión intravenosa continua con una bomba implantable totalmente interna con fin de administrar Tresuvi por vía intravenosa.

Tresuvi puede ser administrado mediante perfusión intravenosa continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de perfusión implantable totalmente interna colocada quirúrgicamente, con el fin de administrar Tresuvi por vía intravenosa, equipada con una alarma (que integra alarma de oclusión y de batería baja), y un filtro interno de 0,22 μm para limitar el riesgo de infección sistémica. Las bombas implantables de caudal fijo están disponibles con distintas opciones/modelos de volumen de reservorio, a fin de permitir la perfusión de las dosis individuales adecuadas y evitar situaciones de sobredosis o dosis

insuficiente. La vida útil del tabique deberá ser, como mínimo, de 500 punciones para el puerto de llenado, y 250 punciones para el puerto del catéter.

Consultar exclusivamente en el manual del fabricante de la bomba las instrucciones específicas relativas a la preparación, implante, monitorización y recarga de la bomba.

En función de los datos experimentales de estabilidad disponibles, es preferible, de ser posible, usar una concentración superior a 0,5 mg/ml para llenar el reservorio de la bomba implantable (ver sección 6.3). Los detalles completos para los cálculos tomando en consideración el peso y las características de la bomba aparecen en el manual del fabricante de a bomba.

La perfusión intravenosa continua con bomba implantable debe reservarse para pacientes seleccionados capaces de tolerar el procedimiento en sí y ya hayan mostrado tolerancia al treprostínilo, que estén estabilizados con perfusión de treprostínilo, y que se muestren intolerantes, no aptos o rechacen la vía subcutánea o la administración intravenosa externa.

La dosis inicial con la bomba implantable es la misma que la dosis estable administrada con bombas de perfusión externas al momento de la transición. La bomba implantable no está diseñada para el ajuste de dosis inicial.

La bomba de perfusión debe ser implantada exclusivamente por médicos cualificados formados en el manejo y uso del sistema de perfusión.

La bomba solo debe ser recargada en centros hospitalarios por profesionales sanitarios cualificados, formados el manejo y el uso del sistema de perfusión, de acuerdo con el manual de instrucciones de uso del fabricante y que estén preparados para gestionar las complicaciones que puedan surgir en caso de un inyección involuntaria o fuga de treprostínilo en el espacio subcutáneo alrededor de la bomba.

Las bombas de perfusión implantables de caudal fijo pueden mostrar desviaciones de la velocidad de perfusión a lo largo de su uso. El uso clínico seguro de la bomba implantada se asegura comparando el caudal clínico real medido por un profesional sanitario familiarizado con el uso de bombas en cada recarga, considerando el volumen de fármaco residual remanente en la bomba. Se debe seguir el manual del fabricante de la bomba en cada recarga, para determinar la acción adecuada a realizar.

Se deberá indicar al paciente que se ponga en contacto de inmediato con el centro hospitalario de tratamiento en caso de una alarma de oclusión.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipertensión arterial pulmonar asociada a una enfermedad venooclusiva.
- Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción grave de la ventricular izquierda.
- Insuficiencia hepática grave (estadio C en la escala Child-Pugh).
- Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracraneal, traumatismo reciente u otra afección hemorrágica.
- Defectos valvulares congénitos o adquiridos con repercusión miocárdica clínicamente relevante no relacionada con hipertensión arterial pulmonar.

Cardiopatía coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio sufrido en los seis últimos meses; insuficiencia cardíaca descompensada si no se encuentra bajo estrecha supervisión médica; arritmias

graves; lesiones cerebrovasculares (por ej., accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) sufridas en los tres últimos meses.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La decisión de iniciar el tratamiento con treprostinilo deberá tomar en consideración la elevada probabilidad de que deba continuarse una perfusión continua por un periodo prolongado. Por lo tanto, deberá considerarse cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar y responsabilizarse de un catéter permanente y un dispositivo de perfusión.

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

Se recomienda vigilar la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier modificación de la dosis, con instrucciones de detener la perfusión si aparecen síntomas de hipotensión, o si se detecta una presión arterial sistólica igual o inferior a 85 mmHg.

La interrupción brusca o una reducción importante y repentina de la dosis de treprostinilo pueden provocar la reaparición en la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.2).

Si un paciente sufre edema pulmonar durante el tratamiento con treprostinilo, deberá considerarse la posibilidad de una enfermedad venooclusiva pulmonar asociada. El tratamiento deberá suspenderse.

Los pacientes obesos (IMC superior a 30 kg/m²) eliminan el treprostinilo más lentamente.

No se ha establecido el beneficio del tratamiento subcutáneo con treprostinilo en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar más grave (clase funcional IV según clasificación de la NYHA).

No se ha estudiado la relación eficacia/seguridad del treprostinilo en la hipertensión arterial pulmonar asociada a comunicación izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por VIH.

En los pacientes con insuficiencia hepática se deberá administrar la dosis con precaución (ver sección 4.2).

Se recomienda precaución en las situaciones en las que treprostinilo puede aumentar el riesgo de hemorragias al inhibir la agregación plaquetaria.

Este medicamento contiene un máximo de 39,1 mg de sodio por vial de 10 ml, equivalente a 2,0% de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

La administración simultánea de un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP)2C8 (por ej. gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (tanto C_{máx} como AUC) al treprostinilo. El aumento de la exposición aumenta la probabilidad de acontecimientos adversos asociados a la administración de treprostinilo. Se deberá considerar la reducción de la dosis de treprostinilo (ver sección 4.5).

La administración conjunta de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ej. rifampicina) puede disminuir la exposición sistémica a treprostinilo. Una exposición sistémica baja puede reducir la eficacia clínica. Se deberá considerar un aumento de la dosis de treprostinilo (ver sección 4.5).

Reacciones adversas asociadas al sistema de administración por vía intravenosa

Se han notificado infecciones sanguíneas generalizadas y sepsis asociadas al uso de catéter venoso central en pacientes que recibían treprostinilo por perfusión intravenosa. Estos riesgos son atribuibles al sistema de administración de fármacos. Los Centros de Control de Enfermedades (CDC, Centers for Disease Control) realizaron un estudio retrospectivo en siete centros de los Estados Unidos que utilizaban treprostinilo por vía intravenosa con una bomba ambulatoria externa en el tratamiento de la HAP. Los resultados de este estudio mostraron una tasa de incidencia de infecciones sistémicas asociadas con el uso de catéteres de 1,10 acontecimientos por cada 1000 días de catéter. Los médicos deben ser conscientes del amplio espectro de bacterias gramnegativas y grampositivas que pueden infectar los pacientes con catéteres venosos centrales a largo plazo. Por lo tanto, se prefiere la administración de treprostinilo no diluido mediante perfusión continua por vía subcutánea.

El riesgo de infecciones, incluyendo infecciones sistémicas, es significativamente menor con la bomba implantable totalmente interna que con la bomba ambulatoria externa.

El equipo clínico responsable del tratamiento debe asegurarse de que el paciente reciba la formación adecuada y domine la manipulación y el funcionamiento del dispositivo para perfusión elegido (ver sección 4.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones que deben tenerse en cuenta

+ Diuréticos, agentes antihipertensivos u otros vasodilatadores

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

+ Antiagregantes plaquetarios, incluyendo AINEs y anticoagulantes

El treprostinilo puede inhibir la función plaquetaria. La administración concomitante de treprostinilo y antiagregantes plaquetarios, incluidos los AINE, los denominados donantes de óxido nítrico o los anticoagulantes puede aumentar el riesgo de hemorragias. Los pacientes en tratamiento anticoagulante deberán someterse a una estrecha vigilancia de acuerdo con las recomendaciones de la práctica médica habitual en materia de monitorización de estos tratamientos. Se deberá evitar el uso concomitante de otros antiagregantes plaquetarios en los pacientes que toman anticoagulantes. La perfusión subcutánea continua de treprostinilo no ha afectado a la farmacodinamia y la farmacocinética de una dosis única (25 mg) de warfarina. No se dispone de datos sobre el riesgo de hemorragia en caso de administración concomitante de treprostinilo y medicamentos conocidos como «donantes de óxido nítrico».

+ Furosemida

El aclaramiento plasmático del treprostinilo puede verse ligeramente reducida en los pacientes tratados con furosemida. Esta interacción probablemente se deba a ciertas características metabólicas comunes entre ambos compuestos (glucuroconjugación del grupo carboxilato).

+ Inductores/inhibidores de enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C8

Gemfibrozilo – Los estudios farmacocinéticos en seres humanos con diolamina de treprostinilo por vía oral indicaron que la administración conjunta del inhibidor de enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C8

gemfibrozilo duplica la exposición sistémica (tanto $C_{m\acute{a}x}$ y AUC) a treprostínilo. No se ha determinado si los inhibidores de la isoenzima CYP2C8 alteran la seguridad y la eficacia del treprostínilo por vía parenteral (subcutánea o intravenosa). Si a la medicación que recibe el paciente se añade o se retira un inhibidor de CYP2C8 (por ej., gemfibrozilo, trimetoprim y deferasirox) después del periodo de determinación de la dosis, se debe considerar un reajuste de la dosis de treprostínilo.

Rifampicina - Los estudios farmacocinéticos realizados en seres humanos con diolamina de treprostínilo administrada por vía oral indicaron que la administración conjunta del inductor de la enzima CYP2C8 rifampicina disminuye la exposición sistémica a treprostínilo (en aproximadamente 20%). No se ha determinado si la rifampicina altera la seguridad y la eficacia del treprostínilo por vía parenteral (subcutánea o intravenosa). Si a la medicación que recibe el paciente se añade o se retira rifampicina, después del periodo de determinación de la dosis, se debe considerar un reajuste de la dosis de treprostínilo.

Los inductores de la CYP2C8 (por ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición al treprostínilo. Si a la medicación que recibe el paciente se añade o se retira un inductor de la CYP2C8 después del periodo de determinación de la dosis, se debe considerar un reajuste de la dosis de treprostínilo.

+ Bosentán

En un estudio de farmacocinética realizado en seres humanos con bosentán (250 mg/día) y diolamina de treprostínilo (dosis de 2 mg/día por vía oral), no se observó ninguna interacción farmacocinética entre treprostínilo y bosentán.

+ Sildenafil

En un estudio de farmacocinética realizado en seres humanos con sildenafil (60 mg/día) y diolamina de treprostínilo (dosis de 2 mg/día por vía oral), no se observó ninguna interacción farmacocinética entre el treprostínilo y el sildenafil.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados relativos al uso de treprostínilo en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes para determinar los efectos sobre el embarazo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. El treprostínilo solo debe utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios para la madre justifican al riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

Se desconoce si el treprostínilo se excreta en la leche materna. A las mujeres en periodo de lactancia que usen treprostínilo se les deberá aconsejar la suspensión de la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El inicio del tratamiento o los ajustes de la dosis pueden estar acompañados por reacciones adversas tales como hipotensión sistémica sintomática o mareos, que pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios controlados con placebo y en la experiencia después comercialización con treprostínilo se clasifican conforme a la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órgano o sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareo	Frecuentes
Trastornos vasculares	Vasodilatación, rubefacción	Muy frecuentes
	Hipotensión	Frecuentes
	Acontecimiento hemorrágico [§]	Frecuentes
	Tromboflebitis*	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones cutáneas	Muy frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Erupciones cutáneas generalizadas (de naturaleza macular o papular)	Frecuencia no conocida
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor maxilar	Muy frecuentes
	Mialgia, artralgia	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de perfusión, reacciones en el lugar de perfusión, hemorragia o hematoma	Muy frecuentes
	Edema	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección sistémica asociada al catéter venoso central, septicemia, bacteriemia**	Frecuencia no conocida
	Infección en el lugar de perfusión, abscesos en el lugar de inyección de la perfusión subcutánea	Frecuencia no conocida
	Celulitis	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca de gasto elevado	Frecuencia no conocida

* Se han notificado casos de tromboflebitis asociados con perfusión intravenosa periférica

** **Se han notificado casos potencialmente mortales y mortales**

§ Ver la sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas»

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos hemorrágicos

Los eventos hemorrágicos fueron frecuentes, como es de esperar en esta población de pacientes, donde un porcentaje elevado está en tratamiento con anticoagulantes. Debido a sus efectos en la agregación plaquetaria, el treprostínilo puede aumentar el riesgo de hemorragias, según lo observado por una mayor incidencia de epistaxis y hemorragias gastrointestinales (GI) (que incluyen hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, hemorragia de las encías y melenas) en estudios clínicos controlados. También se ha notificado hemoptisis, hematemesis y hematuria, pero con una frecuencia inferior o igual a la observada en los grupos tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Los síntomas de la sobredosis con treprostínilo son similares a las reacciones que pueden limitar los aumentos de la dosis; estos incluyen rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes que experimenten síntomas de sobredosis deberán reducir o suspender de inmediato la administración de la dosis de treprostínilo en función de la gravedad de los síntomas, y hasta su desaparición. El reinicio de la administración deberá realizarse con precaución bajo control médico, y los pacientes deberán vigilarse estrechamente para detectar cualquier reaparición de estos síntomas indeseados.

No se conocen antídotos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria (excluida heparina), código ATC: B01AC21

Mecanismo de acción:

El treprostínilo es un análogo de la prostaciclina.

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

En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda, y aumentan el gasto cardíaco y el volumen de eyección sistólico. El efecto del treprostínilo sobre la frecuencia cardíaca en animales varía en función de la dosis. No se ha observado ningún efecto destacable sobre la conducción cardíaca.

Datos de eficacia en adultos con hipertensión arterial pulmonar:

Estudios clínicos realizados con treprostinilo administrado por vía subcutánea

Se han realizado dos estudios clínicos de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo con treprostinilo administrado mediante perfusión subcutánea continua en sujetos con hipertensión arterial pulmonar estable. Se incorporaron a los dos estudios un total de 469 adultos: 270 presentaban hipertensión arterial pulmonar idiopática o hereditaria (grupo de treprostinilo = 134 pacientes; grupo de placebo = 136 pacientes), 90 pacientes presentaban hipertensión arterial pulmonar asociada a un trastorno del tejido conectivo (principalmente esclerodermia) (grupo de treprostinilo = 41 pacientes; grupo de placebo = 49 pacientes), y 109 pacientes presentaban hipertensión arterial pulmonar asociada a una cardiopatía congénita con comunicación izquierda-derecha (treprostinilo = 58 pacientes; placebo = 51 pacientes). Al inicio, la distancia media de la prueba de marcha de 6 minutos fue 326 metros \pm 5 en el grupo que recibió treprostinilo por perfusión subcutánea y 327 metros \pm 6 en el grupo del placebo. La dosis de los dos tratamientos sometidos a comparación se incrementó progresivamente a lo largo del estudio en función de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar y tolerabilidad clínica. La media de la dosis alcanzada tras 12 semanas fue 9,3 nanogramos/kg/min en el grupo de treprostinilo, y 19,1 nanogramos/kg/min en el grupo del placebo. Tras 12 semanas de tratamiento, la variación media en la prueba de marcha de 6 minutos en comparación con el valor inicial, calculada en la población global de ambos estudios, fue -2 metros \pm 6,61 metros en los pacientes que recibieron treprostinilo y -21,8 metros \pm 6,18 metros en el grupo de placebo. Estos resultados reflejaron un efecto medio del tratamiento evaluado por la prueba de marcha de 6 minutos de 19,7 metros (p 0,0064) en comparación con el placebo en la población global de ambos estudios. Las variaciones medias con respecto al inicio en los parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media (PAPm), presión de la aurícula derecha (PAD), resistencia vascular pulmonar (RPV), índice cardíaco (CI) y la saturación venosa de oxígeno (SvO₂)) indicó superioridad del treprostinilo con respecto al placebo. La mejora de los signos y síntomas de la hipertensión arterial pulmonar (síncope, mareo, dolor torácico, fatiga y disnea) fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Además, las medidas realizadas en las escalas Disnea-Fatiga y Puntuación de disnea de Borg mostraron mejorías en los pacientes tratados con treprostinilo después de 12 semanas ($p(0,0001)$). Según un análisis realizado en la población global de estos 2 estudios utilizando un criterio combinado que asocia una mejoría en la capacidad de esfuerzo (prueba de marcha de 6 minutos) después de 12 semanas de al menos un 10% con respecto al valor inicial, una mejoría después de 12 semanas en al menos una clase en la clasificación de la NYHA con respecto al valor inicial y la ausencia de empeoramiento de la hipertensión pulmonar o muerte durante las 12 semanas de tratamiento, el número de pacientes que responden al tratamiento con treprostinilo (según este criterio combinado) fue del 15,9% (37/233) en el grupo de treprostinilo y del 3,4% (8/236) en el grupo que recibió placebo. El análisis por subgrupos de la población global mostró un efecto estadísticamente significativo del tratamiento con treprostinilo frente al placebo en la prueba de marcha de 6 minutos en la subpoblación de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática o hereditaria ($p=0,043$), pero no así en la subpoblación de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada con esclerodermia o cardiopatía congénita.

El efecto observado en la variable principal (es decir, el cambio en la distancia de la marcha de 6 minutos tras 12 semanas de tratamiento) fue menor que el observado en los controles históricos de pacientes tratados con bosentán, iloprost y epoprostenol.

No se ha llevado a cabo ningún estudio que compare treprostinilo y epoprostenol administrados por perfusión intravenosa.

No se ha realizado ningún estudio específico en niños con HAP.

No hay datos de ensayos clínicos de treprostinilo en los que se haya utilizado un tratamiento comparativo activo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En seres humanos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio estacionario se alcanzan habitualmente dentro de las 15 a 18 horas posteriores al inicio de la perfusión subcutánea o intravenosa de treprostinilo. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio estacionario de treprostinilo son proporcionales a la dosis con velocidades de perfusión de 2,5 hasta 125 nanogramos/kg/min.

La administración subcutánea e intravenosa de treprostinilo demostró bioequivalencia en estado de equilibrio estacionario en una dosis de 10 nanogramos/kg/min.

La media de la semivida de eliminación aparente tras la administración subcutánea fue de 1,32 a 1,42 horas tras perfusiones de más de 6 horas, de 4,61 horas tras perfusiones de más de 72 horas, y de 2,93 horas tras perfusiones con una duración de tres semanas como mínimo. El volumen de distribución medio de treprostinilo fue de 1,11 a 1,22 l/kg, y el aclaramiento plasmático fue de 586,2 a 646,9 ml/kg/h. El aclaramiento es menor en los pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²).

En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando treprostinilo radiomarcado [¹⁴C], se recuperó el 78,6% y 13,4% de la dosis radioactiva subcutánea en la orina y las heces, respectivamente, en un periodo de 224 horas. No se observó ningún metabolito predominante. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, en porcentajes del 10,2% al 15,5% de la dosis administrada. Estos cinco metabolitos representaron un total combinado del 64,4%. Tres son productos de la oxidación de la cadena lateral 3-hidroxioceto, uno es un derivado glucuroconjugado (treprostinilo glucurónido) y el último no ha sido identificado. Solo se recuperó un 3,7% de la dosis en la orina en forma inalterada.

En un estudio farmacocinético con perfusión subcutánea continua durante 7 días en 14 voluntarios sanos, con dosis de treprostinilo de entre 2,5 a 15 nanogramos/kg/min, las concentraciones plasmáticas de treprostinilo en estado de equilibrio estacionario alcanzaron niveles máximos en dos ocasiones (a la 1 a.m. y 10 a.m. respectivamente) y niveles mínimos en dos ocasiones (a las 7 a.m. y 4 p.m. respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente 20% a 30% mayores que las concentraciones mínimas.

Un estudio *in vitro* mostró ausencia de potencial inhibitorio del treprostinilo con respecto a las isoenzimas hepáticas microsomales del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A).

Además, la administración de treprostinilo no tuvo ningún efecto inductor en las proteínas microsomales hepáticas, el contenido total de citocromo (CYP) P450 ni en la actividad de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A.

Se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con paracetamol (4 g/día) y warfarina (25 mg/día) en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del treprostinilo. Un estudio llevado a cabo con warfarina no encontró ninguna interacción farmacodinámica ni farmacocinética aparentes entre el treprostinilo y la warfarina.

El treprostínilo es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP2C8.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve ($n = 4$) o moderada ($n = 5$), el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas medidas entre 0 y 24 horas (AUC_{0-24h}) había aumentado respectivamente un 260% y un 510% con respecto a los valores observados en sujetos sanos, después de la perfusión subcutánea de 10 nanogramos/kg/min durante 150 min. El aclaramiento en los pacientes que presentan insuficiencia hepática se había reducido en hasta el 80% en comparación con el observado en sujetos adultos sanos (ver sección 4.2)

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave que requieren diálisis ($n=8$), la administración de una dosis única de 1 mg de treprostínilo por vía oral antes y después de la diálisis dio lugar a un AUC_{0-inf} sin alteración significativa en comparación con sujetos sanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de 13 y 26 semanas realizados en ratas y perros mostraron reacciones locales en el lugar de inyección después de la perfusión subcutánea continua de treprostínilo sódico, de tipo edema/eritema, induraciones/hinchazones, dolor/sensibilidad al tacto. Se observaron efectos clínicos graves (hipoactividad, vómitos, diarrea y edema en el lugar de perfusión), así como muertes (asociadas a invaginaciones intestinales y a prolapso rectal) en perros a los que se administró una dosis de ≥ 300 nanogramos/kg/min. Se midieron concentraciones plasmáticas medias de treprostínilo de 7,85 nanogramos/ml en el estado estacionario en estos animales. Pueden obtenerse concentraciones plasmáticas de este orden en seres humanos tratados con perfusiones de treprostínilo ≥ 50 nanogramos/kg/min.

Dado que no se ha probado una exposición suficiente continua al treprostínilo en ninguna de las dosis evaluadas en los estudios sobre la función reproductora realizados en ratas, dichos estudios podrían ser insuficientes con respecto a los posibles efectos sobre la fertilidad y el desarrollo prenatal y postnatal.

No se han llevado a cabo estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinógeno de treprostínilo. No se ha observado un efecto mutágeno ni clastógeno de treprostínilo en estudios de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*.

En resumen, 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Citrato de sodio (E-331)

Ácido clorhídrico, concentrado para ajuste del pH

Metacresol

Hidróxido de sodio (E-524)
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, salvo agua estéril para preparaciones inyectables o solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyectables (ver sección 6.6).

6.3. Periodo de validez

Validez del medicamento en su envase para la venta: 3 años
Validez del vial después de la primera apertura: 30 días a 30 °C

Validez durante la perfusión subcutánea continua

Se ha establecido la estabilidad química, física y microbiana durante el uso de un depósito (jeringa) único de treprostínilo sin diluir administrado por perfusión subcutánea a 37 °C por un periodo máximo de 14 días en reservorio de polipropileno y vidrio. Otros periodos y condiciones de conservación tras la primera apertura son responsabilidad exclusiva del usuario.

Validez durante la perfusión intravenosa continua con bomba ambulatoria externa

Se ha establecido la estabilidad química, física y microbiana durante el uso de un depósito (jeringa) único de solución de treprostínilo diluido administrada por perfusión intravenosa a 37 °C por un periodo máximo de 24 horas en reservorio de cloruro de polivinilo, polipropileno y vidrio (concentración tan baja como 0,004 mg/ml). Para minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo, el periodo máximo de uso del treprostínilo diluido no debe exceder las 24 h. Otros periodos y condiciones de conservación tras la primera apertura son responsabilidad del usuario.

Validez durante el uso con administración intravenosa con bomba implantable con el fin de administrar Tresuvi por vía intravenosa.

Se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica durante el uso de la solución diluida y no diluida de Tresuvi administrada por perfusión intravenosa para un periodo máximo de 30 días a 37 °C en concentraciones tan bajas como 0,5 mg/ml en una bomba implantable. Otros tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación (ver en la sección 6.3 los tiempos y condiciones de conservación durante el uso).

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10 ml en vial de vidrio transparente tipo I de 10 ml, sellado con tapón de goma recubierto con teflón y con una cápsula de cierre de color verde; cada caja contiene un vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tresuvi debe utilizarse **sin diluir**, si se administra mediante perfusión subcutánea continua (ver sección 4.2).

Tresuvi debe **diluirse** con agua estéril para preparaciones inyectables o bien con una solución de cloruro de sodio al 0,9% (p/v) para inyectables, si se administra mediante perfusión intravenosa continua (ver sección 4.2).

La solución de Tresuvi debe diluirse con solución de cloruro de sodio al 0,9% (p/v) para inyectables, si se administra por perfusión intravenosa continua mediante una bomba implantable colocada quirúrgicamente (ver sección 4.2).

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

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

Enero 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)