

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Treprostínilo Dr. Reddys 5 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 5 mg de treprostínilo en forma de treprostínilo sódico.

Cada vial de 20 ml de solución contiene 100 mg de treprostínilo en forma de treprostínilo sódico (sal de sodio formada *in situ* durante la fabricación del producto terminado).

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial de 20 ml de solución contiene 78,4 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión (vía subcutánea o intravenosa).

Aspecto: Solución transparente de incolora a ligeramente amarilla.

Valor de pH: Entre 6,0 y 7,2.

Osmolalidad: Entre 255 y 305 mOsm/kg

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 con la clase funcional III de la New York Heart Association (NYHA).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Treprostínilo Dr. Reddys 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 forma de 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 supervisarlos un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Treprostínilo Dr. Reddys debe usarse sin diluir si se administra por perfusión subcutánea continua; y debe diluirse con agua para inyección estéril o con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (p / v), si se administra por perfusión intravenosa continua. Consulte la sección 6.6.

Adultos

Inicio del tratamiento en 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 nanogramos/kg/min. Si esta dosis inicial no se tolera bien, puede reducirse la velocidad a 0,625 nanogramos/kg/min.

Ajustes de la dosis:

La velocidad de perfusión podrá aumentarse bajo vigilancia médica en intervalos de 1,25 nanogramos/kg/min por semana durante las cuatro primeras semanas de tratamiento, aplicándose después incrementos de 2,5 nanogramos/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 una media 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 hipertensión arterial pulmonar, a la vez que se reduzcan al mínimo los efectos farmacodinámicos excesivos de treprostínilo.

Las reacciones adversas como rubefacción, cefaleas, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea dependen, en general, de la dosis de treprostínilo 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 nanogramos/kg/min después de 12 meses de tratamiento, de 36 nanogramos/kg/min después de 24 meses y de 42 nanogramos/kg/min después de 48 meses.

En el caso de pacientes obesos (peso igual o superior al 30% del peso ideal teórico), la dosis inicial y los incrementos de dosis posteriores deben basarse en el peso corporal ideal.

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

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos realizados con treprostínilo no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si su respuesta al tratamiento es diferente a la de los pacientes más jóvenes. Los resultados de un análisis farmacocinético poblacional han mostrado una disminución del 20% del aclaramiento plasmático de treprostínilo 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, las enfermedades concomitantes o los tratamientos farmacológicos asociados.

Niños y adolescentes

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 o moderada (estadios A y B de la clasificación de 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 nanogramos/kg/min y se procederá con la máxima precaución en cada aumento de la dosis.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Treprostínilo no se elimina por diálisis [consulte 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 de treprostínilo 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 nanogramos/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 nanogramos/kg/min. A continuación, se reducirá la dosis de treprostínilo en intervalos sucesivos de al menos 2 horas, a la vez que se aumenta progresivamente la dosis de epoprostenol, después de haber mantenido la dosis inicial durante al menos una hora.

Forma de administración

Perfusión subcutánea continua

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

Para evitar la posible interrupción de la administración del medicamento, el paciente debe tener acceso a una bomba de repuesto y a material de perfusión de sustitución en caso de funcionamiento incorrecto del dispositivo de administración.

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

- 1) ser pequeña y ligera,
- 2) permitir ajustes de la velocidad en intervalos de aproximadamente 0,002 ml/h,
- 3) disponer de una alarma que indique obstrucciones, descarga de la batería, errores de programación y fallos de funcionamiento del motor,
- 4) permitir una precisión de al menos $\pm 6\%$ con respecto a la velocidad programada,
- 5) funcionar por presión positiva (continua o pulsátil).

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio. Los pacientes deben ser instruidos sobre el modo de empleo y de programación de la bomba de perfusión, así como sobre las modalidades de conexión y mantenimiento del material de perfusión.

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

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

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

D = dosis prescrita expresada en nanogramos/kg/min

P = peso corporal del paciente expresado en kg
 Treprostinilo Dr. Reddys 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 calculada (ml/h) en función de la dosis prescrita (nanogramos/kg/min), del peso corporal del paciente (kg), y de la concentración del vial utilizado (mg/ml). Durante el uso, puede administrarse un único depósito (jeringa) de treprostinilo no diluido durante un período máximo de 72 horas a una temperatura de 37°C. La velocidad de Perfusión Subcutánea se calcula con ayuda de la fórmula siguiente:

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

*Factor de conversión de 0,00006 = 60 minutos/hora × 0,000001 mg/nanogramos.

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 la solución treprostinilo en un vial con una concentración de 1 mg/ml:

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

Ejemplo 2:

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 la solución treprostinilo 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 treprostinilo 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 de la bomba de perfusión subcutánea (ml/h) para treprostinilo con una concentración de treprostinilo de 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 casillas grises indican la velocidad máxima con cambio de jeringa cada tres días.

Administración por perfusión intravenosa continua con bomba ambulatoria externa

Treprostínilo Dr. Reddys se administra mediante perfusión intravenosa continua con un catéter venoso central con ayuda de una bomba ambulatoria externa de perfusión. De modo temporal, también puede administrarse por vía 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 de la administración del medicamento, el paciente debe poder acceder a una bomba de perfusión de repuesto y a material de perfusión de sustitución en caso de funcionamiento incorrecto del dispositivo de administración.

La bomba externa ambulatoria de perfusión utilizada para la administración por vía intravenosa de treprostínilo diluido debe:

- 1) ser pequeña y ligera,
- 2) ser capaz de permitir ajustes de la velocidad en intervalos de aproximadamente 0,05 ml/hora. Las velocidades típicas estarían entre 0,4 ml y 2 ml/hora,
- 3) disponer de una alarma que indique obstrucciones, batería baja, errores de programación y fallos de funcionamiento del motor,
- 4) permitir una precisión de al menos $\pm 6\%$ de la dosis horaria,
- 5) funcionar por presión positiva. El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

Treprostínilo Dr. Reddys debe diluirse en agua estéril para inyectables o en una solución de cloruro sódico al 0,9% para inyectables, y se administrará mediante perfusión continua a través de un catéter venoso central fijo colocado quirúrgicamente o, de modo temporal, mediante una cánula venosa periférica, con ayuda de una bomba de perfusión diseñada para la liberación intravenosa del fármaco.

Al utilizar una bomba externa ambulatoria de perfusión equipada con el depósito adaptado, debe seleccionarse primero la velocidad de perfusión predeterminada para garantizar la perfusión en los tiempos seleccionados. La solución de treprostínilo diluida 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 del paciente (nanogramos/kg/min) y el peso (kg) del paciente, puede calcularse la concentración de treprostínilo intravenoso diluido (mg/ml) utilizando la fórmula siguiente:

Etapa 1

$$\text{Concentración de Treprostínilo Diluido Intravenoso (mg/ml)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006}{\text{Velocidad de perfusión intravenosa (ml/h)}}$$

La cantidad de treprostínilo necesaria para obtener la concentración de la solución diluida para administración por vía intravenosa en función del tamaño del depósito puede calcularse con la fórmula siguiente:

$$\text{Cantidad de Treprostínilo (ml)} = \frac{\text{Concentración de Treprostínilo diluido intravenoso (mg/ml)}}{\text{Concentración de Treprostínilo en vial (mg/ml)}} \times \text{Volumen total de la solución de Treprostínilo diluido en el depósito (ml)}$$

La cantidad calculada se vierte en el depósito en el que se añadirá el volumen del diluyente (agua estéril para inyectables o solución de cloruro sódico al 0,9% para perfusión), a fin de obtener el volumen total de solución para la inyección que se inyectará en el depósito.

Ejemplos de cálculos para la perfusión intravenosa:

Ejemplo 3:

Cálculo de la concentración de la solución de treprostínilo 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:

$$\text{Concentración de Treprostínilo Diluido Intravenoso (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \text{ (18.000 ng/ml)}$$

Cálculo de la cantidad de treprostínilo (con un vial de 1 mg/ml) necesaria para obtener una concentración total de treprostínilo diluido de 0,018 mg/ml y un volumen total de 50 ml:

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

La concentración de treprostínilo diluido para perfusión intravenosa en el paciente del ejemplo 3 se preparará añadiendo 0,9 ml de treprostínilo 1 mg/ml en un depósito adaptado con un volumen de diluyente suficiente para obtener un volumen total de 50 ml en el depósito. En este ejemplo, la velocidad de la bomba será de 1 ml/h.

Ejemplo 4:

Cálculo de la concentración de la solución de treprostínilo diluido para administración intravenosa en un paciente de 75 kg, a una dosis de 30 nanogramos/kg/min, con una velocidad de perfusión intravenosa predeterminada de 2 ml/h y un depósito de 100 ml:

$$\text{Concentración de Treprostínilo Diluido Intravenoso (mg/ml)} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \text{ (67.500 ng/ml)}$$

Cálculo de la cantidad de treprostínilo (con un vial de 2,5 mg/ml) necesaria para obtener una concentración total de treprostínilo diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml:

Etapa 2

$$\text{Cantidad de Treprostino (ml)} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

La concentración de treprostino diluido para perfusión intravenosa en el paciente del ejemplo 4 se preparará añadiendo 2,7 ml de treprostino 2,5 mg/ml en un depósito adaptado con un volumen de diluyente suficiente para obtener un volumen total de 100 ml en el depósito. En este ejemplo, la velocidad de la bomba será de 2 ml/h.

A título indicativo, la Tabla 2 a continuación presenta, para los viales de treprostino 5 mg/ml, el volumen (ml) de treprostino que debe diluirse en los depósitos de 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocidad 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 nanogramos/kg/min.

Tabla 2

Volumen (ml) de treprostino 5 mg/ml que debe diluirse en los depósitos o jeringas Depósito de 20 ml (velocidad de perfusión de 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/m in)	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 tratados mediante perfusión intravenosa continua con una bomba externa ambulatoria

El equipo clínico responsable del tratamiento debe asegurarse de que el paciente recibe la formación adecuada y es competente para usar el dispositivo de perfusión elegido. El periodo de formación y supervisión debe continuar hasta que el paciente sea totalmente capaz de cambiar los dispositivos de perfusión, modificar la velocidad/la dosis según la prescripción y manejar la situación en caso de activación de las alarmas de la bomba. 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.

Medidas para minimizar el riesgo de infección sistémica inducida por el catéter cuando se usa una bomba externa ambulatoria:

Debe prestarse especial atención a las recomendaciones que figuran a continuación y cuyo objetivo es minimizar el riesgo de infección sistémica causada por el catéter en pacientes tratados con treprostinilo mediante perfusión intravenosa cuando se usa una bomba externa ambulatoria (ver sección 4.4). Esta información se ha extraído de las recomendaciones vigentes para la mejora de las prácticas y para la prevención de las infecciones sistémicas inducidas por catéter:

Principios generales

- Uso de un catéter venoso central (CVC) y tunelizado con manguito y línea de perfusión con un número mínimo de puertos.
- Colocación del catéter venoso central en rigurosas condiciones de higiene y asepsia.
- Uso de técnicas adaptadas para una perfecta 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.
- Debe utilizarse un apósito de gasa estéril (cambio cada dos días) o un apósito estéril transparente semipermeable (cambio al menos una vez por semana) para cubrir el lugar de inserción del catéter.
- El apósito deberá cambiarse cuando esté húmedo, se desprege o parezca deteriorado, o después de la exploración del lugar de inserción.
- No deben aplicarse pomadas ni cremas antibióticas tópicas que puedan favorecer las infecciones locales fúngicas y la colonización por bacterias resistentes.

Período de uso de la solución de treprostinilo diluido

- La duración máxima de uso del producto diluido no debe superar las 24 horas.

Uso de un filtro en línea de 0,2 micras

- Deberá colocarse un filtro de 0,2 micras entre la línea de perfusión y la conexión del catéter, y deberá cambiarse cada 24 horas al sustituir el depósito de perfusión.

Otras dos recomendaciones son potencialmente importantes para la prevención de las infecciones por bacterias gramnegativas causadas por contaminación de origen hídrico, con respecto con la manipulación de la conexión del catéter. Éstas incluyen:

Uso de un sistema cerrado con conexión con tabique preabierto

- 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 sustituirse cada 7 días.

Conexiones Luer Lock del sistema de perfusión

El riesgo de contaminación por bacterias gramnegativas de origen hídrico puede aumentar si el conector Luer Lock está mojado en el momento de la sustitución del circuito de perfusión o del sistema cerrado.

Por consiguiente:

- Se desaconseja totalmente mojar o sumergir la conexión del sistema de perfusión al nivel del catéter.
- Al sustituir el sistema cerrado, no debe verse agua en las conexiones Luer Lock.
- La línea de perfusión solo se desconectará del sistema cerrado una vez cada 24 horas, en el momento de su cambio.

Administración mediante perfusión intravenosa continua con una bomba implantable completamente interna con el uso previsto de administración intravenosa de treprostínilo

Treprostínilo se puede administrar mediante infusión intravenosa continua a través de un catéter venoso central utilizando una bomba de infusión implantable totalmente interna colocada quirúrgicamente con el uso previsto de administración intravenosa de treprostínil, equipada con una alarma (que integra la alerta de oclusión y de batería baja) y un filtro interno 0,22 μm para limitar el riesgo de infección del torrente sanguíneo. Las bombas implantables de caudal fijo están disponibles con diferentes opciones / modelos de volumen de reservorio para permitir la infusión de las dosis individuales adecuadas y evitar situaciones de sobredosis o subdosis. La vida útil del tabique debe ser, como mínimo, 500 perforaciones para el puerto de llenado, 250 perforaciones para el puerto del catéter.

Consulte estrictamente el manual del fabricante de la bomba para obtener instrucciones específicas sobre la preparación, implantación, seguimiento y recargas de la bomba.

Según los datos experimentales de estabilidad disponibles, es preferible, si es posible, utilizar una concentración superior a 0,5 mg/ml para llenar el depósito de la bomba implantable (ver Sección 6.3). Los detalles completos de los cálculos que tienen en cuenta el peso y las características de la bomba se proporcionan en el manual del fabricante de la bomba.

La perfusión intravenosa continua con bomba implantable debe reservarse para pacientes seleccionados capaces de tolerar el procedimiento en sí y que ya han demostrado que toleran el treprostínilo, que están estabilizados con la perfusión de treprostínilo y que se vuelven intolerantes, no aptos o rechazan la vía subcutánea o la administración externa intravenosa.

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

La bomba de infusión debe ser implantada únicamente por médicos cualificados que estén formados en el funcionamiento y uso del sistema de infusión.

La bomba solo debe ser rellenada en centros hospitalarios por profesionales de la salud cualificados que estén formados en el funcionamiento y uso del sistema de infusión siguiendo el manual de instrucciones de uso del fabricante y que estén preparados para manejar las complicaciones que pudieran surgir en caso de una inyección inadvertida o fuga de treprostínilo en el espacio subcutáneo que rodea la bomba.

Las bombas de infusión implantables de caudal fijo pueden mostrar desviaciones de la velocidad de infusión durante el transcurso de su uso. El uso clínico seguro de la bomba implantada se garantiza al comparar el caudal clínico real medido por un profesional de la salud familiarizado con el uso de la bomba en cada recarga, teniendo en cuenta el volumen de fármaco residual que queda en la bomba. Se debe seguir el manual del fabricante de la bomba en cada recarga para determinar la acción apropiada a realizar.

Se debe informar al paciente para que se comunique de inmediato con el hospital tratante 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 debida a disfunción grave del ventrículo izquierdo.
- Insuficiencia hepática grave (estadio C de Child-Pugh).
- Úlcera gastrointestinal en evolución, hemorragia intracraneal, traumatismo reciente u otro estado clínico que pueda conllevar sangrado.
- Anomalías valvulares congénitas o adquiridas con repercusión cardíaca, no relacionada con la hipertensión arterial pulmonar en sí.
- Cardiopatía isquémica 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 (como accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) sufridas en los tres últimos meses.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al decidir iniciar el tratamiento con treprostinilo debe tenerse en cuenta la alta probabilidad de tener que mantener una perfusión continua durante un periodo prolongado. Por lo tanto, conviene evaluar con atención la capacidad del paciente para aceptar y responsabilizarse de un catéter permanente y una bomba 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 presión arterial sistólica inferior a 85 mmHg.

En cada modificación de la dosis, se recomienda vigilar la tensión arterial sistémica y el ritmo cardíaco, con instrucciones de detener la perfusión en caso de que se desarrolle hipotensión sistémica sintomática o de presión arterial sistólica igual o inferior a 85 mmHg.

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

En caso de producirse edema pulmonar durante el tratamiento con treprostinilo, deberá considerarse la posibilidad de sufrir una enfermedad pulmonar venooclusiva asociada, en cuyo caso deberá interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes obesos (IMC superior a 30 kg/m²) presentan un aclaramiento de treprostinilo más lento.

No se ha determinado el efecto beneficioso del tratamiento subcutáneo con treprostinilo en pacientes en estadios más graves de hipertensión arterial pulmonar (clase IV de la clasificación funcional de la NYHA).

No se ha estudiado la relación entre la eficacia y la seguridad de treprostinilo en casos de hipertensión arterial pulmonar asociada a comunicación izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por el VIH.

La dosis debe adaptarse con precaución en pacientes que presenten insuficiencia hepática o renal (ver sección 4.2).

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

La administración simultánea de un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 2C8 (p. ej., gemfibrozilo) puede aumentar la exposición sistémica (C_{máx} y AUC) a treprostinilo, lo que puede incrementar el riesgo de sufrir reacciones adversas asociadas a la administración de treprostinilo. En este caso, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de treprostinilo (ver sección 4.5).

La administración simultánea de un inductor del citocromo P450 (CYP) 2C8 (p. ej., rifampicina) puede reducir la exposición sistémica a treprostinilo. Una exposición sistémica baja puede reducir la eficacia clínica. En este caso, debe considerarse la posibilidad de aumentar la dosis de treprostinilo (ver sección 4.5).

Reacciones adversas asociadas al sistema de administración por vía intravenosa:

Se han notificado casos de infecciones sanguíneas generalizadas y sepsis asociadas al catéter venoso central en pacientes tratados con treprostinilo mediante perfusión intravenosa. Este riesgo se debe al sistema de administración del medicamento. 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 en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Los resultados de este estudio mostraron una tasa con una bomba ambulatoria externa de incidencia de infecciones sistémicas asociadas al catéter de 1,10 acontecimientos por cada 1.000 días-catéter. Los médicos deben ser conscientes del amplio espectro de bacterias gramnegativas y grampositivas que pueden causar infección en pacientes con catéteres venosos centrales a largo plazo, y por lo tanto, se prefiere la administración de treprostinilo no diluido mediante perfusión continua por vía subcutánea.

El riesgo de infecciones, incluidas las infecciones del torrente sanguíneo, es significativamente menor con la bomba implantable completamente interna que con la bomba ambulatoria externa.

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

Treprostinilo Dr. Reddys contiene sodio

Este medicamento contiene 78,4 mg de sodio por vial, equivalente al 3,9 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones que deben tenerse en cuenta

+ Diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores:

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

+ Antiagregantes plaquetarios, incluyendo los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y anticoagulantes:

El treprostinilo puede inhibir la función plaquetaria. La administración concomitante de treprostinilo con antiagregantes plaquetarios, incluidos los AINE, los denominados «donantes de óxido nítrico (NO)» o los anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de hemorragia. 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. Debe evitarse el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios complementarios en pacientes que reciban anticoagulantes. La perfusión subcutánea continua de treprostinilo no ha afectado a las propiedades farmacodinámicas o farmacocinéticas 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 de treprostinilo puede verse levemente reducido en pacientes tratados con furosemida. Esta interacción probablemente se debe a la existencia de algunas características metabólicas comunes entre las dos moléculas (glucuroconjugación en su grupo carboxilato).

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

Gemfibrozilo — Los estudios farmacocinéticos realizados en seres humanos con diólmina de treprostinilo por vía oral han mostrado que la administración simultánea de gemfibrozilo, un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 2C8, duplica la exposición sistémica ($C_{máx}$ y AUC) a treprostinilo. No se ha determinado si los inhibidores de la isoenzima CYP2C8 alteran la eficacia y la seguridad de treprostinilo por vía parenteral (subcutánea o intravenosa). Si se añade o interrumpe el tratamiento con un inhibidor de la CYP2C8 (p. ej.,

gemfibrozilo, trimetoprim y deferasirox) durante el tratamiento con treprostínilo, se debe considerar un reajuste de la dosis de treprostínilo.

Rifampicina – Los estudios farmacocinéticos realizados en seres humanos con diolamina de treprostínilo por vía oral han mostrado que la administración simultánea de rifampicina, un inductor del citocromo CYP2C8, disminuye la exposición sistémica a treprostínilo (en aproximadamente el 20%). No se ha determinado el efecto de la asociación de la rifampicina en la seguridad y la eficacia del tratamiento con treprostínilo por vía parenteral (subcutánea o intravenosa). Si se añade o interrumpe el tratamiento con rifampicina durante el tratamiento con treprostínilo, se deberá considerar un reajuste de la dosis de treprostínilo.

Los inductores de la CYP2C8 (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición sistémica a treprostínilo. Si se añade o interrumpe el tratamiento con un inductor de la CYP2C8 durante el tratamiento con treprostínilo, se deberá considerar un reajuste de la dosis de treprostínilo.

+ **Bosentán**

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

+ **Sildenafil**

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de treprostínilo en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Treprostínilo solo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios previstos superan los riesgos potenciales para el feto.

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

Se desconoce si treprostínilo se excreta en la leche materna. Debe aconsejarse a las mujeres en periodo de lactancia tratadas con treprostínilo, que interrumpan la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El inicio del tratamiento o las fases de ajuste de la dosis pueden ir acompañados de reacciones adversas, como hipotensión sistémica sintomática o mareos, las cuales pueden afectar a la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios controlados con placebo y en la experiencia adquirida después de la comercialización con treprostínilo se clasifican en función de su frecuencia del siguiente modo: 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 de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sangre asociada a catéter venoso central infección de corriente, sepsis, bacteriemia**	Desconocido
	Infección en el lugar de la perfusión, formación de abscesos en el lugar de la perfusión subcutánea	Desconocido
	Celulitis	Desconocido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Mareo	Frecuente
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca de gasto elevado	Desconocido
Trastornos vasculares	Vasodilatación, rubor	Muy frecuente
	Hipotensión	Frecuente
	Eventos hemorrágicos [§]	Frecuente
	Tromboflebitis*	Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Nauseas y diarrea	Muy frecuente
	Vómito	Frecuente
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Sarpullido	Muy frecuente
	Prurito	Frecuente
	Sarpullido generalizado (de naturaleza macular o papular)	Desconocido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de mandíbula	Muy frecuente
	Mialgia, altralgia y dolor en extremidades	Frecuente
	Dolor óseo	Desconocido
Trastornos generales y del lugar de administración	Dolor en el lugar de la perfusión, reacción en el lugar de la infusión, sangrado o hematoma	Muy frecuente
	Edema	Frecuente

* Se han notificado casos de tromboflebitis asociada a la perfusión intravenosa periférica

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

§ Ver la sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas»

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos hemorrágicos

Los eventos hemorrágicos fueron tan frecuentes como era de esperar teniendo en cuenta el elevado número de pacientes tratados con anticoagulantes. Debido a sus efectos en la agregación plaquetaria, treprostinilo puede aumentar el riesgo de hemorragia, como se observó en ensayos clínicos controlados en los que aumentó la incidencia de acontecimientos de tipo epistaxis y sangrados gastrointestinales (incluidas hemorragias gastrointestinales, rectales, gingivales y melena). 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 Website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis de treprostinilo son similares a las reacciones que pueden limitar el aumento de la dosis, tales como rubor, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. En caso de aparecer síntomas de sobredosis, el tratamiento debe reducirse o interrumpirse inmediatamente en función de la gravedad de los síntomas observados, y hasta su desaparición. La dosificación deberá reiniciarse con precaución y bajo control médico, y los pacientes deberán vigilarse estrechamente para detectar cualquier reaparición de estos síntomas indeseados.

No se conoce ningún antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria heparina excl. Código ATC: B01A C21.

Mecanismo de acción: El treprostinilo es un análogo de la prostaciclina.

Ejerce un efecto vasodilatador directo en la circulación arterial pulmonar y sistémica, así como un efecto inhibidor de la agregación plaquetaria.

En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga de los ventrículos derecho e izquierdo, a la vez que aumentan el gasto cardíaco y el volumen de eyección sistólico. En animales, el efecto de treprostinilo en el ritmo cardíaco depende de la dosis y no se ha observado ningún efecto destacable en la conducción cardíaca.

Datos de eficacia en adultos con hipertensión arterial pulmonar

Ensayos clínicos realizados con treprostinilo administrado por vía subcutánea:

Se han realizado dos ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo con treprostinilo administrado mediante perfusión subcutánea continua en pacientes con hipertensión arterial pulmonar estable. Estos dos ensayos incluyeron a un total de 469 adultos: 270 presentaban hipertensión arterial pulmonar idiopática o hereditaria (grupo de treprostinilo = 134 pacientes; grupo placebo = 136 pacientes), 90 pacientes presentaban hipertensión arterial pulmonar asociada a un trastorno del tejido conjuntivo (principalmente esclerodermia) (grupo de treprostinilo = 41 pacientes; grupo 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). En la inclusión,

la distancia media recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos fue de 326 metros \pm 5 en el grupo tratado con treprostinilo mediante perfusión subcutánea y de 327 metros \pm 6 en el grupo del placebo. La dosis de los dos tratamientos comparados se aumentó progresivamente a lo largo del estudio en función de los síntomas asociados a la hipertensión arterial pulmonar y de la tolerabilidad clínica. La dosis media alcanzada al final de 12 semanas era de 9,3 nanogramos/kg/min en el grupo de treprostinilo, y correspondía a 19,1 nanogramos/kg/min en el grupo del placebo. Después de 12 semanas de tratamiento, la variación media en la prueba de la marcha de 6 minutos con respecto al valor en la inclusión, calculado en la población global de los 2 ensayos, era de $-2 \pm 6,61$ metros en los pacientes tratados con treprostinilo y de $-21,8 \pm 6,18$ metros en el grupo tratado con placebo. Estos resultados reflejan un efecto medio del tratamiento en 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 ensayos. Las variaciones medias con respecto a los valores en el momento de la inclusión de los parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media [TAPm]), presión en aurícula derecha (RAP), resistencia vascular pulmonar (RVP), índice cardíaco (IC), así como la saturación venosa de oxígeno (SvO₂), favorecieron a treprostinilo en comparación con 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 de subgrupos de la población global mostró un efecto estadísticamente significativo del tratamiento con treprostinilo, en comparación con el placebo, en la prueba de marcha de 6 minutos en la subpoblación de pacientes que presentaban hipertensión arterial pulmonar idiopática o hereditaria ($p = 0,043$), pero no en la de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerodermia o a una cardiopatía congénita.

El efecto observado en la variable principal (modificación de la distancia en la prueba de marcha de 6 minutos después de 12 semanas de tratamiento) era inferior al notificado mediante los datos históricos en pacientes tratados con bosentán, iloprost y epoprostenol.

No se han realizado estudios clínicos comparativos entre la perfusión de treprostinilo y la perfusión de epoprostenol por vía intravenosa.

No se ha realizado ningún estudio específico en niños con hipertensión arterial pulmonar.

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 los seres humanos, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan generalmente entre 15 y 18 horas después del inicio de la perfusión subcutánea o intravenosa de treprostinilo. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de treprostinilo son proporcionales a la dosis a velocidades de perfusión de 2,5 a 125 nanogramos/kg/min.

Las administraciones subcutáneas e intravenosas de treprostinilo han demostrado su bioequivalencia en estado estacionario con una dosis de 10 nanogramos/kg/min.

Después de la administración por vía subcutánea, la semivida media de eliminación aparente es de 1,32 a 1,42 horas después de una perfusión de 6 horas; de 4,61 horas después de una perfusión de 72 horas y de 2,93 horas después de una perfusión de al menos tres semanas. El volumen de distribución medio de

treprostinilo se sitúa entre 1,11 y 1,22 /kg y el aclaramiento plasmático, entre 586,2 y 646,9 ml/kg/h. El aclaramiento es menor en pacientes obesos (IMC superior a 30 kg/m²).

En un estudio realizado en voluntarios sanos con treprostinilo radiomarcado con [14C] inyectado por vía subcutánea, se recuperó el 78,6% de la dosis administrada en la orina y el 13,4% en las heces en un período de 224 horas. No se observó ningún metabolito predominante. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, con un porcentaje del 10,2% al 15,5% de la dosis administrada, que representan un porcentaje global del 64,4%. Tres de ellos son productos de la oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiocitilo, uno es un derivado glucuroconjugado (treprostinilo glucurónico) y el último no se ha identificado. En la orina, solo se detectó el 3,7% de la dosis 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 y 15 nanogramos/kg/min, las concentraciones plasmáticas de treprostinilo en el estado estacionario alcanzaron dos valores máximos (a la 1 de la madrugada y a las 10 de la mañana) y dos valores mínimos (a las 7 de la mañana y a las 4 de la tarde). Las concentraciones en los valores máximos fueron de aproximadamente un 20 a un 30% más altas que en los valores mínimos.

Un estudio in vitro mostró ausencia de capacidad inhibitoria de treprostinilo sobre los microsomas hepáticos humanos, es decir, las enzimas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4).

Además, la administración de treprostinilo no tuvo un efecto inductor en las proteínas microsomales hepáticas, el contenido total de citocromo (CYP) P450 o la actividad de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A4.

Se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con paracetamol (4 g/día) y warfarina (25 mg/día) en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron indicios de un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de treprostinilo. Un estudio realizado con warfarina no mostró interacción farmacodinámica ni farmacocinética entre treprostinilo y warfarina.

El treprostinilo 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 los pacientes con insuficiencia renal grave que requirieron diálisis (n = 8), la administración de una dosis única de 1 mg de treprostinil administrado por vía oral antes y después de la diálisis dio como resultado un AUC_{0-inf} que no se alteró significativamente en comparación con los 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 treprostinilo 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 treprostinilo 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.

Al no haberse probado una exposición continua suficiente a treprostínilo con las dosis analizadas en los estudios sobre la función reproductora realizados en ratas, estos estudios parecen insuficientes para determinar los posibles efectos sobre la fertilidad y el desarrollo prenatal y posnatal.

No se ha realizado ningún estudio a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico 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 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 dihidratado (E331)
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH) (E507)
Metacresol
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH) (E524)
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con agua estéril para preparaciones inyectables o la solución de cloruro sódico al 0,9% (p/v) para perfusión (ver sección 6.6).

6.3. Periodo de validez

2 años
Periodo de validez después de la primera apertura: 30 días.

Periodo de validez durante el uso mediante administración subcutánea continua

Se ha demostrado la estabilidad físico-química durante el uso de un depósito (jeringa) de Treprostínilo Dr. Reddys no diluido administrado por vía subcutánea durante un periodo máximo de 72 horas a 37 °C. Otros periodos de validez y condiciones de conservación durante el uso serán responsabilidad exclusiva del usuario.

Periodo de validez durante el uso mediante administración intravenosa continua con una bomba externa ambulatoria

Se ha demostrado la estabilidad físico-química y microbiológica durante el uso de un depósito (jeringa) de una solución de Treprostínilo Dr. Reddys diluido administrado por vía intravenosa durante un periodo máximo de 48 horas a 40°C con concentraciones tan bajas como 0,004 mg/ml en cloruro de polivinilo, polipropileno y vidrio. Sin embargo, a fin de minimizar el riesgo de infección en el torrente sanguíneo, la duración máxima óptima de Treprostínilo Dr. Reddys diluido no debe superar las 24 horas. Otros periodos de validez y condiciones de conservación durante el uso serán responsabilidad exclusiva del usuario.

Periodo de validez durante el uso con administración intravenosa con bomba implantable con el uso previsto de administración intravenosa de treprostínilo.

Se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica en uso de la solución de Treprostínilo Dr. Reddys administrada por infusión intravenosa durante hasta 39 días a 40°C en concentraciones tan bajas como 0,5 mg/ml y, como tal 10 mg/ml en una bomba implantable con reservorio de medicamento de titanio. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación (ver sección 6.3 para periodos y condiciones de conservación en uso).

6.5. Naturaleza y contenido del envase

20 ml en vial de vidrio incoloro de tipo I con un tapón de goma laminado de Teflón y cubierto con una cápsula de color verde.

Cada caja contiene un vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Treprostínilo Dr. Reddys **no debe diluirse** para administración por perfusión subcutánea continua (ver sección 4.2).

La solución de Treprostínilo Dr. Reddys **debe diluirse** en agua estéril para preparaciones inyectables o en una solución de cloruro sódico al 0,9% (p/v) para perfusión, si se administra mediante perfusión intravenosa continua (ver sección 4.2).

La solución de Treprostínilo Dr. Reddys **debe diluirse** con una inyección de cloruro de sodio al 0,9% (p/v), si se administra mediante perfusión intravenosa continua a través de 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

Reddy Pharma Iberia, S.A.
Avda. Josep Tarradellas nº 38
08029 Barcelona (España)
Teléfono: 93.355.49.16
Fax: 93.355.49.61

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84986

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

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2023