

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Treprostinilo Zentiva 5 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 5 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico)

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

Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene 78,16 mg de sodio por vial.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución transparente de incolora a ligeramente amarilla, prácticamente libre de partículas visibles.

pH: 6.0 - 7.2

Osmolalidad: 220 - 320 mOsmol/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

Treprostinilo Zentiva 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 treprostinilo 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 en pacientes sin tratamiento previo con prostaciclinas.

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 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 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 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 adecuada para reanudar la perfusión de treprostinilo 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.

En pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos realizados con treprostinilo 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 mostraron una disminución del 20% del aclaramiento plasmático de treprostinilo. 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 plasmática al treprostinilo (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 treprostinilo 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 treprostinilo 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. Treprostinilo 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 treprostinilo deberá realizarse bajo vigilancia médica estrecha. A modo indicativo, se sugiere el siguiente esquema de transición. En un primer momento, la perfusión de treprostinilo se reducirá lentamente en 2,5 nanogramos/kg/min. Después de mantenerse esta nueva dosis de treprostinilo 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 treprostinilo 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

Treprostinilo Zentiva 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 Treprostinilo Zentiva no diluido debe:

- 1) ser pequeña y ligera,
- 2) permitir ajustes de la velocidad 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 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 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 nanogramos/kg/min

P = peso corporal del paciente expresado en kg

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

Para la perfusión subcutánea, Treprostinilo Zentiva se **administra no diluido**, según la velocidad de perfusión subcutánea (ml/h) calculada en función de la dosis prescrita (nanogramos/kg/min) del peso corporal (kg) del paciente, y la concentración del vial (mg/ml) de Treprostinilo Zentiva utilizado. Durante el uso, puede administrarse un único depósito (jeringa) de Treprostinilo Zentiva no diluido durante un período máximo de 72 horas a una temperatura de 37°C. La velocidad de perfusión subcutánea se calcula utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006^*$$

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

$$\text{Concentración del vial de treprostinilo (mg/ml)}$$

* Factor de conversión de 0,00006 = 60 min/hora x 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 nanogramo/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:

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

Ejemplo 2:

Cálculo de la velocidad de perfusión para una dosis prescrita de 40 nanogramo/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:

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

A modo indicativo, la Tabla 1 presenta, para los viales de Treprostinilo Zentiva 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 Zentiva
con una concentración de treprostinilo de 5 mg/ml**

Peso del paciente (Kg)

Las casillas sombreadas indican la velocidad de perfusión más elevada con cambio de jeringa cada tres días

Dosis (ng/kg/ min)	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
2.0	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	0.039	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

Administración por perfusión intravenosa continua con una bomba ambulatoria externa

Treprostinilo Zentiva se administra mediante perfusión intravenosa continua a través de un catéter venoso central, con ayuda de una bomba de perfusión ambulatoria. 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 utilizada para la administración por vía intravenosa treprostinilo diluido deberá:

- 1) ser pequeña y ligera;

- 2) ser capaz de permitir ajustes de la velocidad en intervalos de aproximadamente 0,05 ml/hora. Las velocidades de flujo típicas estarían 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 depósito deberá ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

Treprostinilo Zentiva 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 externa ambulatoria de perfusión y un depósito 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:

Etapas 1

**Concentración
de Treprostinilo
Diluido
Intravenoso
(mg/ml)**

=

Dosis (ng/kg/min) x Peso (kg) x 0,00006

Velocidad de perfusión intravenosa (ml/h)

La cantidad de treprostinilo 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:

Etapas 2

$$\begin{array}{lcl} \text{Cantidad de treprostinilo (ml)} & = & \frac{\text{Concentración de treprostinilo diluido para vía intravenosa (mg/ml)}}{\text{Concentración de treprostinilo en el vial (mg/ml)}} \times \text{Volumen total de solución diluida de treprostinilo en el depósito (ml)} \end{array}$$

La cantidad calculada de Treprostinilo Zentiva se vierte en el depósito 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 depósito.

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 nanogramo/kg/min, con una velocidad de perfusión intravenosa predeterminada de 1 ml/h y un depósito de 50 ml:

Etapas 1

$$\begin{array}{lcl} \text{Concentración de treprostinilo diluido para vía intravenosa (mg/ml)} & = & \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml (18 000 ng/ml)} \end{array}$$

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

Etapas 2

$$\begin{array}{lcl} \text{Cantidad de treprostinilo (ml)} & = & \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml} \end{array}$$

La concentración de treprostinilo diluido para perfusión intravenosa en el paciente del ejemplo 3 se preparará entonces añadiendo 0,9 ml de Treprostinilo Zentiva 1 mg/ml a un depósito adecuado con un volumen de diluyente suficiente para obtener un volumen total de 50 ml en el depósito. 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 nanogramo/kg/min, con una velocidad de perfusión intravenosa predeterminada de 2 ml/h y un depósito de 100 ml, la concentración de la solución de treprostinilo diluido para administración intravenosa se calculará de la

siguiente forma:

Etapas

$$\begin{array}{lcl} \text{Concentración} & = & \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times}{0,00006} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{de treprostínilo} & & (67\,500 \text{ ng/ml}) \\ \text{diluido para vía} & & \\ \text{intravenosa} & & \\ \text{(mg/ml)} & & 2 \text{ ml/h} \end{array}$$

La cantidad de treprostínilo (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:

Etapas

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

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

En la tabla 2 se proporciona una guía para el volumen (ml) de Treprostínilo Zentiva 5 mg/ml que debe diluirse en los depósitos 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 Treprostínilo 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	Peso del paciente (kg)															
(ng/kg/min)	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 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, modificar 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 usa una bomba externa ambulatoria

Debe prestarse especial atención a las recomendaciones que figuran 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 usa una bomba externa ambulatoria (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.
- Colocación del CVC 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.
- 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 despegue 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 a los antibióticos.

Período de uso de la solución de treprostinilo diluido

- 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 depósito de la perfusión.

Otras dos recomendaciones, que 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 reemplazarse 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 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.

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 otra afección hemorrágica.
- 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 tensión arterial sistémica baja, el tratamiento con treprostinilo puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una tensión 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 pueden provocar la reaparición en 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) eliminan el treprostinilo más lentamente.

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 eficacia y seguridad del treprostinilo en casos de hipertensión arterial pulmonar asociada a comunicación izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por VIH.

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

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

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

La administración simultánea de un inductor del citocromo P450 (CYP) 2C8 (p. ej. rifampicina) puede reducir la exposición sistémica a treprostínilo. Una exposición sistémica baja puede reducir la eficacia clínica. En este caso, debe considerarse la posibilidad de aumentar la dosis de treprostínilo (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 treprostínilo 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 treprostínilo 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 treprostínilo no diluido mediante perfusión continua por vía subcutánea.

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).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 78,16 mg de sodio por vial de 20 ml, equivalente a 3,91% de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Este medicamento contiene metacresol que puede provocar reacciones alérgicas.

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

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

El treprostínilo puede inhibir la función plaquetaria. La administración concomitante de treprostínilo 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 treprostínilo 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 diolamina de treprostinilo por vía oral han mostrado que la administración simultánea de gemfibrozilo, un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 2C8, duplica la exposición sistémica ($C_{\text{máx}}$ 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 treprostinilo, se debe considerar un reajuste de la dosis de treprostinilo.

Rifampicina — Los estudios farmacocinéticos realizados en seres humanos con diolamina de treprostinilo por vía oral han mostrado que la administración simultánea de rifampicina, un inductor del citocromo CYP2C8, disminuye la exposición sistémica a treprostinilo (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 treprostinilo por vía parenteral (subcutánea o intravenosa). Si se añade o interrumpe el tratamiento con rifampicina durante el tratamiento con treprostinilo, se deberá considerar un reajuste de la dosis de treprostinilo.

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

+ **Bosentán**

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

+ **Sildenafil**

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados relativos al uso de treprostinilo 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. Treprostinilo Zentiva 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 treprostinilo.

Lactancia

Se desconoce si treprostinilo se excreta en la leche materna. Debe aconsejarse a las mujeres en periodo de

lactancia tratadas con Treprostinilo Zentiva, que interrumpan 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 treprostinilo 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
Infecciones e infestaciones	Septicemia asociada al catéter venoso central, síndrome séptico, bacteriemia**	Frecuencia no conocida
	Infección en el lugar de perfusión, abscesos en el lugar de inyección de la perfusión subcutánea	Frecuencia no conocida
	Cellulitis	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareo	Frecuentes
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca de gasto elevado	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Vasodilatación, rubefacción	Muy frecuentes
	Hipotensión	Frecuentes
	Acontecimiento hemorrágico ^s	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 el sistema linfático	Trombocitopenia	No conocido
Infecciones e Infestaciones	Sangre asociada a catéter venoso central infección de la corriente, sepsis , bacteriemia**	No conocido
	Infección en el lugar de la perfusión, formación de abscesos en el lugar de la perfusión subcutánea	No conocido
	Celulitis	No conocido

* 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 treprostinilo 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 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 ($p \leq 0,0001$). 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 ($p \leq 0,0001$). 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

Absorción

En los seres humanos, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan generalmente entre 15 a 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 hasta 125 nanogramos/kg/min.

Las administraciones subcutánea e intravenosa de treprostinilo demostraron su bioequivalencia en estado estacionario con una dosis de 10 nanogramos/kg/min.

Distribución

El volumen medio de distribución del treprostinilo osciló entre 1,11 y 1,22 l/kg.

Biotransformación y eliminación

Después de la administración por vía subcutánea, la semivida media de eliminación aparente fue de 1,32 a 1,42 horas después de perfusiones de más de 6 horas, de 4,61 horas tras perfusiones de más de 72 horas, y de 2,93 horas tras perfusiones que duren al menos tres semanas y el aclaramiento plasmático fue de 586,2 a 646,9 ml/kg/h. El aclaramiento es menor en pacientes obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$).

En un estudio realizado en voluntarios sanos con treprostinilo radiomarcado con [^{14}C] 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-hidroxiloctilo, uno es un derivado glucuroconjugado (treprostinilo glucurónido) 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.

En un estudio *in vitro* se mostró ausencia de capacidad inhibidora 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 treprostinilo administrado por vía oral antes y después de la diálisis dio como resultado una AUC_{0-inf} que no se alteró significativamente en comparación con los sujetos sanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de 13 y 26 semanas realizados en ratas y perros se 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 treprostinilo > 50 nanogramos/kg/min.

Al no haberse probado una exposición continua suficiente a treprostinilo 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 treprostinilo. No se ha observado un efecto mutágeno ni clastógeno de treprostinilo 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

Cloruro de sodio

Metacresol

Citrato de sodio

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
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

Antes de abrir: 3 años

Después de la primera apertura: 30 días.

Validez durante el uso con administración subcutánea continua

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de un depósito (jeringa) de treprostinilo no diluido administrado por vía subcutánea durante un periodo máximo de 72 horas a 37 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento durante el uso son responsabilidad del usuario.

Validez durante la perfusión intravenosa continua con una bomba externa ambulatoria

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de un depósito (jeringa) de solución de treprostinilo diluido administrado por vía intravenosa durante un periodo máximo de 48 horas a 2-8 °C, 20-25 °C y 40 °C.

Sin embargo, para minimizar el riesgo de infección en el torrente sanguíneo, la duración máxima de uso de treprostinilo diluido no debe superar las 24 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura o tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio con tapón de goma de bromobutilo, con cierre de aluminio y tapón de plástico verde abatible que contiene 20 ml de solución para perfusión.

Tamaño del envase: 1 vial

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Treprostinilo Zentiva 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 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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

88.063

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

Junio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024