

Tresuvi®

Treprostinil 1 mg/ml

SOLUCIÓN INYECTABLE
Vía de administración endovenosa/subcutánea
Venta bajo receta



COMPOSICIÓN

Cada ml de **TRESUVI® 1 mg/ml** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 1 mg.
Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil 10 mg (como Treprostinil sódico).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina
Código ATC: B01AC21

INDICACIONES

TRESUVI® está indicado en el 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 síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Treprostinil es un análogo de la prostaciclina.
Ejerce un efecto de vasodilatación directa sobre la circulación arterial pulmonar y sistémica, e inhibe la agregación plaquetaria.
En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda y aumentan el gasto cardíaco y el volumen sistólico. El efecto de Treprostinil sobre la frecuencia cardíaca en animales varía con la dosis. No se han observado efectos importantes sobre la conducción cardíaca.

Eficacia clínica en adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar

Estudios clínicos con Treprostinil administrado por vía subcutánea

Dos estudios multicéntricos Fase II, aleatorizados, doble ciego, compararon la infusión subcutánea (SC) continua de Treprostinil con placebo en pacientes con HAP estable. Se incluyeron un total de 469 adultos en ambos estudios: la HAP era idiopática/hereditaria en 270 de los pacientes (grupo de Treprostinil = 134; grupo de placebo = 136) con enfermedades de diagnóstico de hipertensión pulmonar, principalmente esclerodermia, en 30 pacientes (grupo de Treprostinil = 41; grupo placebo = 49) y 109 pacientes presentaron HPA asociada a cardiopatía congénita con derivación izquierda-derecha (Treprostinil = 58; placebo = 51). Al inicio del estudio, la distancia media en la prueba de caminata de 6 minutos fue de 326±5 metros en el grupo que recibió la infusión SC de Treprostinil y de 327±6 metros en el grupo placebo. Las dosis de ambos tratamientos se incrementaron progresivamente durante el estudio según los síntomas de HAP y la tolerancia clínica. La dosis media fue 9,3 ng/kg/min en la semana 12 en el grupo de Treprostinil y de 19,1 ng/kg/min en el de placebo. Luego de 12 semanas de tratamiento, la variación media en la distancia de caminata de 6 minutos fue de 326±5 metros en el grupo que recibió la infusión SC de Treprostinil y de 24±6,1 metros en los pacientes que recibieron Treprostinil y de -21,8±5,18 metros en los del grupo placebo. Estos resultados reflejaron un efecto medio evaluado por la distancia de caminata de 6 minutos de 19,7 metros ($p = 0.0064$) en comparación con placebo para la población global de ambos estudios. Los cambios medidos en comparación con los valores basales en los parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media [mPAP], presión de la aurícula derecha [RAO], resistencia vascular pulmonar [PVP], índice cardíaco [IC] y saturación venosa de oxígeno [SvO₂]) demostraron que Treprostinil fue superior al placebo. La mejora de los signos y síntomas de la Hipertensión Pulmonar (insufo, mareos, dolor torácico, fatiga y disnea) fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Además, el índice de disnea-fatiga y el índice de disnea de Borg mejoraron en pacientes tratados con Treprostinil después de 12 semanas ($p < 0.0001$). El análisis de un criterio combinado entre la mejora de la capacidad de ejercicio (distancia de caminata de 6 minutos) de al menos un 10% en comparación con el valor inicial después de 12 semanas, una mejora en al menos una clase de la NYHA en comparación con el valor inicial después de 12 semanas y ausencia de deterioro en la distancia de caminata de 6 minutos antes de la semana 12 para la población global de ambos estudios demostró que el número de pacientes que respondieron a Treprostinil fue 15,9% (37/233) mientras que 3,4% (8/236) respondieron del grupo placebo. El análisis de subgrupos de la población global mostró un efecto estadísticamente significativo de Treprostinil en comparación con placebo en la distancia de caminata de 6 minutos en la subpoblación de pacientes con HPA idiopática o hereditaria ($p = 0.043$) pero no en el subgrupo de pacientes con HPA asociada a esclerodermia o cardiopatía congénita.

El resultado observado en el criterio de valoración primario (cambio en la distancia de caminata de 6 minutos después de 12 semanas de tratamiento) fue menor que el observado en los criterios históricos con bosentan, liprostil y epoprostenol.
No se ha realizado un estudio que compare directamente Treprostinil y epoprostenol en infusión intravenosa (IV).
No se ha realizado un estudio específico en niños con HAP.
No hay datos de estudios clínicos realizados con comparador activo en pacientes con HAP.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

En humanos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan habitualmente entre las 15 y 18 horas posteriores al inicio de la infusión SC o IV de Treprostinil y son proporcionales a la dosis a velocidades de infusión de 2,5 a 125 ng/kg/min.
La administración SC e IV de Treprostinil demostró bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.
En un estudio farmacocinético crónico de 7 días en 14 voluntarios sanos con dosis de Treprostinil de 2,5 a 15 ng/kg/min administrados por infusión SC, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio alcanzaron niveles máximos 2 veces (01:00 h y 10:00 h, respectivamente) y mínimos 2 veces (07:00 h y 16:00 h, respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente entre un 20% y un 30% más altas que las concentraciones mínimas.

Biotransformación y eliminación

La vida media de eliminación aparente promedio después de la administración SC osciló entre 1,32 y 1,42 horas después de infusiones durante 6 horas, 4,81 horas después de infusiones durante 72 horas y 2,93 horas después de infusiones que duraron al menos 3 semanas. El volumen medio de distribución de Treprostinil varió entre 1,11 y 1,22 l/kg, y el clearance plasmático osciló entre 386,2 y 646,9 ml/kg/h. El clearance es menor en sujetos obesos (IMC >30 kg/m²).

En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando [¹⁴C] Treprostinil, el 76,6% y el 13,4% de la dosis SC se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, después de 224 horas. No se observó ningún metabolito principal. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, que abarcaron del 10,5% al 15,5% y representaban el 64,4% de la dosis administrada. Tres de los metabolitos son productos de oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiociclo, uno es un derivado glucoronconjugado (Treprostinil glucuronido) y uno no está identificado. Solo el 3,7% de la dosis se excretó como Treprostinil inalterado en la orina.

Un estudio in vitro demostró que Treprostinil no tiene potencial inhibidor de las isoenzimas microsomales hepáticas humanas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A).

Además, la administración de Treprostinil no tuvo efecto inductor sobre la proteína microsomal hepática, el contenido de citocromo total (CYP) P450 o sobre las actividades de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A.

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

El metabolismo de Treprostinil involucra principalmente a CYP2C8.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n = 4) o moderada (n = 5), Treprostinil a una dosis de 10 ng/kg/min por vía SC durante 150 minutos presentó un área bajo la curva (AUC₀₋₁₅₀) 260% a 510% veces superior, respectivamente, en comparación con los valores observados en sujetos sanos. El clearance en pacientes con insuficiencia hepática se redujo hasta en un 50% en comparación con los adultos sanos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave que requieren diálisis (n = 8), la administración de una dosis única de 1 mg de Treprostinil por vía oral antes y después de la diálisis dio lugar a un AUC₀₋₁₂ sin alteración significativa en comparación con sujetos sanos.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

TRESUVI® se administra mediante infusión continua SC o IV. Debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes crónicos, incluidas las infecciones graves del torrente sanguíneo, la infusión SC (sin diluir) es el modo preferido de administración y la infusión IV continua se debe reservar para pacientes estabilizados con Treprostinil SC y que se vuelven intolerantes a la vía SC y en quienes estos riesgos se consideran aceptables.

El tratamiento debe ser iniciado y monitoreado por médicos con experiencia en el tratamiento de la HAP.

En adultos

Dosis inicial en pacientes que inician el tratamiento con infusión de prostaciclina

El tratamiento debe ser iniciado bajo una estrecha supervisión médica en un entorno capaz de proporcionar cuidados intensivos.
La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1,25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial no es tolerada, la velocidad de infusión se debe reducir a 0,625 ng/kg/min.

Ajustes de dosis

La velocidad de infusión debe aumentarse en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas del tratamiento y luego de 2,5 ng/kg/min por semana.

Los ajustes de dosis se deben realizar de forma individual y bajo supervisión médica para lograr una dosis de mantenimiento en la que los síntomas mejoren y que sea tolerada por el paciente.

La eficacia en los estudios principales de 12 semanas solo se mantuvo si la dosis fue incrementada 3-4 veces en promedio por mes. El objetivo de los ajustes de dosis a lo largo del tratamiento es establecer una dosis con la que mejoran los síntomas de la HAP, al tiempo que se minimizan los efectos farmacológicos excesivos del Treprostinil.

Las reacciones adversas como rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea en general dependen de la dosis de Treprostinil administrada y pueden desaparecer a medida que continúa el tratamiento. Si persisten o se vuelven intolerables para el paciente, la velocidad de infusión se puede reducir para disminuir su intensidad.

Durante las fases de seguimiento de los estudios clínicos, las dosis medias alcanzadas después de 12 meses fueron de 26 ng/kg/min, después de 24 meses de 36 ng/kg/min y después de 48 meses de 42 ng/kg/min.

En pacientes con obesidad (peso >30% del peso corporal ideal) la dosis inicial y los siguientes aumentos de dosis se deben basar en el peso corporal ideal.

La interrupción abrupta o las reducciones importantes repetidas de la dosis de Treprostinil pueden empeorar los síntomas de HAP. Por ello, se recomienda evitar la interrupción brusca del tratamiento con Treprostinil y reiniciar la infusión lo antes posible después de una reducción o interrupción accidental de la dosis. La estrategia óptima para reiniciar la infusión debe ser determinada caso por caso por personal médico calificado. En la mayoría de los casos, después de una interrupción de unas pocas horas, se puede reiniciar la infusión de Treprostinil utilizando la misma velocidad de infusión. Las interrupciones durante períodos más prolongados pueden requerir que la dosis de Treprostinil sea titulada nuevamente.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes >65 años para determinar si responden de manera diferente a los más jóvenes. En un análisis farmacocinético poblacional, el clearance plasmático de Treprostinil se redujo un 20%. En general, la elección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, lo que refleja mayor frecuencia de deterioro de las funciones hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otro tratamiento.

Población pediátrica

Hay pocos datos en pacientes <18 años. Los estudios clínicos disponibles no establecen si la eficacia y seguridad del esquema posológico recomendado para adultos se puede extrapolar a niños y adolescentes.

Poblaciones de riesgo

Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición plasmática a Treprostinil (AUC) aumenta entre un 260% y un 510% en insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clases A y B), respectivamente. El clearance plasmático se redujo hasta un 80% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de aumento de la exposición sistémica, lo que puede reducir la tolerabilidad y dar lugar a un aumento de las reacciones adversas dependientes de la dosis.

La dosis inicial de Treprostinil se debe reducir a 0,625 ng/kg/min y se debe aumentar con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Treprostinil no se elimina por diálisis.

Método de transición al tratamiento intravenoso con epoprostenol

Cuando se requiera transición a epoprostenol IV, esta se debe llevar a cabo bajo estricta supervisión médica. Puede ser útil seguir el siguiente esquema sugerido de transición de tratamiento: Las infusiones de Treprostinil primero se deben reducir lentamente en 2,5 ng/kg/min. Después de al menos 1 hora con la nueva dosis de Treprostinil, se puede iniciar el tratamiento con epoprostenol a una dosis máxima de 2 ng/kg/min. Luego, la dosis de Treprostinil se debe disminuir en intervalos posteriores de al menos 2 horas y, al mismo tiempo, la dosis de epoprostenol se debe aumentar gradualmente después de mantener la dosis inicial durante al menos una hora.

Modo de administración

Administración subcutánea o intravenosa

Administración mediante infusión subcutánea continua

TRESUVI® se administra mediante infusión continua por vía SC a través de un catéter SC, utilizando una bomba de infusión ambulatoria.
Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso a una bomba de infusión y equipos de infusión de reemplazo en caso de que el equipo presente un mal funcionamiento accidental.

La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar **TRESUVI®** sin diluir por vía SC debe:

- (1) Ser pequeña y liviana.
- (2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,002 ml/h.
- (3) Contar con alarmas de obstrucción/falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.
- (4) Tener una exactitud de suministro de $\pm 8\%$.
- (5) Funcionar por presión positiva (continua o pulsada).

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

Los pacientes deben estar bien entrenados en el uso y programación de la bomba, y en la conexión y cuidado del equipo de infusión.
Lavar la línea de infusión mientras está conectado al paciente puede provocar una sobredosis accidental.

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

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

D = dosis prescrita expresada en ng/kg/min

P = peso corporal del paciente expresado en kg

TRESUVI® está disponible en concentraciones de 1 mg/ml, 2,5 mg/ml; 5 mg/ml y 10 mg/ml.

Para la infusión SC, **TRESUVI®** se administra **sin diluir** a una velocidad de infusión (ml/h) basada en la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la presentación (mg/ml) que se está utilizando (ver Tabla 1). Durante el uso, se puede administrar una única carga en el depósito (jeringa) de **TRESUVI®** sin diluir por hasta 14 días a 37°C. La velocidad de **infusión SC** se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (ml/h)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006}{\text{Concentración del frasco ampolla de TRESUVI® (mg/ml)}}$$

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

Los siguientes son ejemplos de cálculo para la **infusión SC**:

Ejemplo 1:

Para una persona de 60 kg a la dosis inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min utilizando una concentración de **TRESUVI®** de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calculará de la siguiente manera:

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

Ejemplo 2:

Para una persona de 65 kg a la dosis de 40 ng/kg/min utilizando una concentración de **TRESUVI®** de 5 mg/ml, la velocidad de infusión se calculará de la siguiente manera:

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

La **Tabla 1** proporciona orientación para las velocidades de infusión SC de **TRESUVI®** 1 mg/ml para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 42,5 ng/kg/min.

Tabla 1. Ajuste de la velocidad de infusión de la bomba subcutánea (ml/h) para TRESUVI® 1 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (kg)																		
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100			
1.25	0.002	0.002	0.003	0.003	0.003	0.004	0.005	0.005	0.005	0.005	0.006	0.006	0.006	0.007	0.007	0.008			
2.5	0.004	0.005	0.006	0.006	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.010	0.011	0.011	0.012	0.013	0.013	0.015			
3.75	0.006	0.007	0.008	0.009	0.010	0.011	0.012	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.021	0.023			
5	0.008	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030			
6.25	0.009	0.011	0.013	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.024	0.026	0.028	0.030	0.032	0.034	0.036	0.038			
7.5	0.011	0.014	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045			
8.75	0.013	0.016	0.018	0.021	0.024	0.026	0.029	0.032	0.034	0.037	0.039	0.042	0.045	0.047	0.050	0.053			
10	0.015	0.018	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060			
11.25	0.017	0.020	0.024	0.027	0.030	0.034	0.037	0.041	0.044	0.047	0.051	0.054	0.057	0.061	0.064	0.068			
12.5	0.019	0.023	0.026	0.030	0.034	0.038	0.041	0.045	0.049	0.053	0.056	0.060	0.064	0.068	0.071	0.075			
13.75	0.021	0.025	0.029	0.033	0.037	0.041	0.045	0.050	0.054	0.058	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078	0.083			
15	0.023	0.027	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090			
16.25	0.024	0.029	0.034	0.039	0.044	0.049	0.054	0.059	0.063	0.068	0.073	0.078	0.083	0.088	0.093	0.098			
17.5	0.026	0.032	0.037	0.042	0.047	0.053	0.058	0.063	0.068	0.074	0.079	0.084	0.089	0.095	0.100	0.105			
18.75	0.028	0.034	0.039	0.045	0.051	0.056	0.062	0.068	0.073	0.079	0.084	0.090	0.096	0.101	0.107	0.113			
20	0.030	0.036	0.042	0.048	0.054	0.060	0.066	0.072	0.078	0.084	0.090	0.096	0.102	0.108	0.114	0.120			
21.25	0.032	0.038	0.045	0.051	0.057	0.064	0.070	0.077	0.083	0.089	0.096	0.102	0.108	0.115	0.121	0.128			
22.5	0.034	0.041	0.047	0.054	0.061	0.068	0.074	0.081	0.088	0.095	0.101	0.108	0.115	0.122	0.128	0.135			
23.75	0.036	0.043	0.050	0.057	0.064	0.071	0.078	0.083	0.090	0.097	0.104	0.111	0.118	0.124	0.131	0.138			
25	0.038	0.045	0.053	0.060	0.068	0.075	0.083	0.090	0.098	0.105	0.113	0.120	0.128	0.135	0.143	0.150			
27.5	0.041	0.050	0.058	0.066	0.074	0.083	0.091	0.099	0.107	0.116	0.124	0.132	0.140	0.149	0.157	0.165			
30	0.045	0.054	0.063	0.072	0.081	0.090	0.099	0.108	0.117	0.126	0.135	0.144	0.153	0.162	0.171	0.180			
32.5	0.049	0.059	0.068	0.078	0.088	0.098	0.107	0.117	0.127	0.137	0.146	0.156	0.166	0.176	0.185	0.195			
35	0.053	0.063	0.074	0.084	0.095	0.106	0.116	0.126	0.136	0.146	0.156	0.166	0.176	0.186	0.196	0.206			
37.5	0.056	0.068	0.079	0.090	0.101	0.113	0.124	0.135	0.147	0.158	0.169	0.180	0.191	0.203	0.214	0.225			
40	0.060	0.072	0.084	0.096	0.108	0.120	0.132	0.144	0.156	0.168	0.180	0.192	0.204	0.216	0.228	0.240			
42.5	0.064	0.077	0.089	0.102	0.115	0.128	0.140	0.153	0.166	0.179	0.191	0.204	0.217	0.230	0.242	0.255			

La cantidad de **TRESUVIV®** (utilizando la presentación de 2,5 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará de la siguiente manera:
Paso 2

Cantidad de **TRESUVIV®** (ml) = 0,0675 mg/ml x 100 ml = 2,7 ml
2,5 mg/ml

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 4 se preparará mediante la adición de 2,7 ml de **TRESUVIV®** 2,5 mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen de diluyente para obtener un volumen total de 100 ml en el depósito. La velocidad de flujo de la bomba para este ejemplo se ajustará a 2 ml/h.

La **Tabla 2** proporciona orientación para el volumen (ml) de **TRESUVIV®** 1 mg/ml a diluir en depósitos de 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocidades de infusión de 0,4; 1 o 2 ml/h, respectivamente) para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 42,5 ng/kg/min.

Tabla 2. Volumen (ml) de TRESUVIV® 1 mg/ml para diluir en cartuchos o jeringas de 20 ml (velocidad de infusión 0,4 ml/h), 50 ml (velocidad de infusión 1 ml/h), cartucho de 100 ml (velocidad de infusión 2 ml/h)																
Dosis (ng/kg/min)	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1.25	0,084	0,113	0,131	0,150	0,169	0,188	0,206	0,225	0,244	0,263	0,281	0,300	0,319	0,338	0,356	0,375
2.5	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
3.75	0,291	0,338	0,394	0,450	0,506	0,563	0,619	0,675	0,731	0,788	0,844	0,900	0,956	1,013	1,069	1,125
5	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
6.25	0,469	0,563	0,656	0,750	0,844	0,938	1,031	1,125	1,219	1,313	1,406	1,500	1,594	1,688	1,781	1,875
7.5	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
8.75	0,656	0,788	0,919	1,050	1,181	1,313	1,444	1,575	1,706	1,838	1,969	2,100	2,231	2,363	2,494	2,625
10	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
11.25	0,844	1,013	1,181	1,350	1,519	1,688	1,856	2,025	2,194	2,363	2,531	2,700	2,869	3,038	3,206	3,375
12.5	0,938	1,125	1,313	1,500	1,688	1,875	2,063	2,250	2,438	2,625	2,813	3,000	3,188	3,375	3,563	3,750
13.75	1,031	1,238	1,444	1,650	1,856	2,063	2,269	2,475	2,681	2,888	3,094	3,300	3,506	3,713	3,919	4,125
15	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
16.25	1,219	1,463	1,706	1,950	2,194	2,438	2,681	2,925	3,169	3,413	3,656	3,900	4,144	4,388	4,631	4,875
17.5	1,313	1,575	1,838	2,100	2,363	2,625	2,888	3,150	3,413	3,675	3,938	4,200	4,463	4,725	4,988	5,250
18.75	1,406	1,688	1,969	2,250	2,531	2,813	3,094	3,375	3,656	3,938	4,219	4,500	4,781	5,063	5,344	5,625
20	1,500	1,800	2,100	2,400	2,700	3,000	3,300	3,600	3,900	4,200	4,500	4,800	5,100	5,400	5,700	6,000
21.25	1,594	1,913	2,231	2,550	2,869	3,188	3,506	3,825	4,144	4,463	4,781	5,100	5,419	5,738	6,056	6,375
22.5	1,688	2,025	2,363	2,700	3,038	3,375	3,713	4,050	4,388	4,725	5,063	5,400	5,738	6,075	6,413	6,750
23.75	1,781	2,138	2,494	2,850	3,206	3,563	3,919	4,275	4,631	4,988	5,344	5,700	6,056	6,413	6,769	7,125
25	1,875	2,250	2,625	3,000	3,375	3,750	4,125	4,500	4,875	5,250	5,625	6,000	6,375	6,750	7,125	7,500
27.5	2,063	2,475	2,888	3,300	3,713	4,125	4,538	4,950	5,363	5,775	6,188	6,600	7,013	7,425	7,838	8,250
30	2,250	2,700	3,150	3,600	4,050	4,500	4,950	5,400	5,850	6,300	6,750	7,200	7,650	8,100	8,550	9,000
32.5	2,438	2,925	3,413	3,900	4,388	4,875	5,363	5,850	6,338	6,825	7,313	7,800	8,288	8,775	9,263	9,750
35	2,625	3,150	3,675	4,200	4,725	5,250	5,775	6,300	6,825	7,350	7,875	8,400	8,925	9,450	9,975	10,500
37.5	2,813	3,375	3,938	4,500	5,063	5,625	6,188	6,750	7,313	7,875	8,438	9,000	9,563	10,125	10,688	11,250
40	3,000	3,600	4,200	4,800	5,400	6,000	6,600	7,200	7,800	8,400	9,000	9,600	10,200	10,800	11,400	12,000
42.5	3,188	3,825	4,463	5,100	5,738	6,375	7,013	7,650	8,288	8,925	9,563	10,200	10,838	11,475	12,113	12,750

Capacitación para pacientes que reciben infusión intravenosa continua con bomba ambulatoria externa

El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar de que el paciente esté capacitado y sea responsable para utilizar el equipo de infusión elegido. Se debe continuar la instrucción y supervisión personal hasta que se considere que el paciente es competente para cambiar las infusiones, modificar las velocidades de infusión/dosis según las indicaciones, y responder a las alarmas comunes del equipo. Los pacientes deben ser entrenados en la técnica aséptica adecuada para preparar el depósito de infusión de Treprostinil y conectar la línea de administración. El paciente debe tener a disposición las instrucciones escritas, ya sea del fabricante de la bomba o consejos específicamente adaptados por el médico, incluidas las acciones normales de administración de medicamentos, consejos sobre cómo manejar obstrucciones y otras alarmas de la bomba y datos de contacto en caso de emergencia.

Minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter cuando se utiliza una bomba ambulatoria externa

Las infusiones IV crónicas de Treprostinil venoso central permanente están asociadas con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo. Se debe prestar especial atención a las siguientes recomendaciones para minimizar el riesgo de dichas infecciones:

Principios generales

- Uso de un catéter venoso central (CVC) tunelizado con manguito (cuff) y un número mínimo de puertos.
- Inserción del CVC utilizando técnicas de barrera estériles.
- Uso de técnicas asépticas y adecuadas de higiene de manos cuando se inserta, reemplaza, accede, repara el CVC o cuando se examina y/o limpia y cubre el lugar de inserción del catéter.
- Utilización de una gasa estéril (reemplazada cada dos días) o un apósito semipermable transparente estéril (reemplazado al menos cada siete días) para cubrir el lugar de inserción del catéter.
- El apósito debe ser reemplazado si se humedece, afloja o ensucia o después de examinar el lugar.
- No se deben aplicar pomadas o cremas antibióticas tópicas, ya que pueden promover infecciones fúngicas y bacterianas resistentes a los antimicrobianos.

Duración de la solución de TRESUVIV® diluida

- La máxima duración del producto diluido no debe ser superior a 24 horas.

Uso del filtro en línea de 0,2 micrones

Se debe colocar un filtro de 0,2 micrones entre el tubo de infusión y el conector del catéter y reemplazarlo cada 24 horas en el momento de cambiar el depósito de infusión.

Otras dos recomendaciones que son potencialmente importantes para la prevención de infecciones del torrente sanguíneo por organismos gramnegativos transmitidos por agua se relacionan con el manejo del conector del catéter. La mismas incluyen:

Uso de un sistema conector cerrado de tabique prebierto

- El uso de un sistema cerrado (con conexión con tabique prebierto en lugar de válvula antirretorno), asegura que el lumen del catéter se selle cada vez que se desconecta el sistema de infusión, evitando el riesgo de contaminación microbiana.
- El dispositivo conector cerrado de tabique prebierto debe ser reemplazado cada 7 días.

Sistema de infusión con conexiones Luer lock

Es probable que aumente el riesgo de contaminación con organismos gramnegativos transmitidos por agua si una conexión Luer lock está húmeda en el momento de cambiar la línea de infusión o el sistema cerrado. Por lo tanto:

- Se debe desairar la ración y la inmersión del sistema de infusión en el lugar de conexión con el conector del catéter.
- En el momento de reemplazar el dispositivo cerrado, no debe haber agua visible en las rosas del conector Luer lock.
- La línea de infusión solo debe desconectarse del dispositivo conector cerrado una vez cada 24 horas en el momento del reemplazo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Treprostinil o a alguno de los excipientes.

Hipertensión Arterial Pulmonar relacionada con enfermedad venoclusiva.

Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción grave del ventrículo izquierdo.

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracraneal, lesión u otra condición hemorrágica.

Defectos valvulares congénitos adquiridos con disfunción miocárdica clínicamente relevante no relacionada con Hipertensión Pulmonar.

Enfermedad coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio ocurrido en los últimos seis meses; insuficiencia cardíaca descompensada que no está bajo una estrecha supervisión médica; arritmias graves; eventos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) ocurridos en los últimos tres meses.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

El tratamiento con Treprostinil puede ser prolongado, por lo que se debe evaluar cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar la administración mediante un catéter y manipular un equipo de infusión.

Treprostinil es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostinil puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica en pacientes que presenten presión arterial sistémica baja. No se recomienda el tratamiento en pacientes con presión arterial sistólica <85 mmHg.

Se recomienda monitorear la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier ajuste de dosis con la indicación de interrumpir la infusión si se presentan síntomas de hipotensión o la presión arterial sistólica es <85 mmHg.

Se deben evitar la interrupción brusca o reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil ya que pueden empeorar los síntomas de HAP.

Si un paciente desarrolla edema pulmonar durante el tratamiento con Treprostinil, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad venoclusiva pulmonar asociada y se debe suspender el tratamiento.

Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) eliminan Treprostinil más lentamente.

El beneficio del tratamiento SC de Treprostinil no ha sido establecido en pacientes con síntomas de HAP de la Clase Funcional IV de la NYHA.

No se ha estudiado la relación eficacia/seguridad de Treprostinil en la HAP asociada con derivación cardíaca izquierda derecha, hipertensión portal o infección por VIH.

En los pacientes con insuficiencia hepática se deberá administrar la dosis con precaución.

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

La administración concomitante de un inhibidor del CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) puede aumentar la exposición, tanto C_{max} como AUC, a Treprostinil. Es probable que la mayor exposición aumente las reacciones adversas asociadas con la administración de Treprostinil, por lo que se debe considerar la reducción de la dosis.

La administración concomitante de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede disminuir la exposición a Treprostinil. Es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica, por lo que se debe considerar un aumento de la dosis de Treprostinil.

Riesgos de la administración por vía intravenosa

Se han reportado infecciones del torrente sanguíneo y sepsis asociadas al catéter venoso central en pacientes que reciben Treprostinil por infusión IV. Estos riesgos son atribuibles al sistema de administración.

Una encuesta retrospectiva del Centers for Disease Control (CDC) de 7 centros de Estados Unidos que utilizaron Treprostinil por vía IV con la bomba ambulatoria externa para el tratamiento de la HAP informó una tasa de incidencia de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter de 110 eventos por 1000 días de catéter. Los médicos deben conocer la variedad de posibles organismos gramnegativos y grampositivos que pueden infectar a los pacientes con catéteres venosos centrales a largo plazo. Por lo tanto, la infusión SC continua (sin diluir) es el modo preferido de administración.

El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar que el paciente esté completamente capacitado y sea responsable para usar el equipo de infusión elegido.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores

La administración concomitante de Treprostinil con diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica.

Inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs y anticoagulantes

Como Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria, la administración concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs, donantes de óxido nítrico o anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de sangrado. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que reciben anticoagulantes. Debe evitarse el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria en pacientes que reciben anticoagulantes. La infusión SC continua de Treprostinil no tuvo efecto sobre la farmacodinamia y la farmacocinética de una dosis única de 25 mg de warfarina. No hay datos disponibles sobre las posibles interacciones que llevan a un mayor riesgo de sangrado si se utiliza Treprostinil con donantes de óxido nítrico.

Furosemida

El clearance plasmático de Treprostinil puede reducirse ligeramente en pacientes tratados con furosemida. Esta interacción probablemente se deba a algunas características metabólicas comunes compartidas por ambos medicamentos (glucuroconjugación del grupo carboxílico).

Inductores/inhibidores del citocromo P450 CYP2C8

Gemfibrozil: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de gemfibrozil, un inhibidor de enzimas del citocromo P450 CYP2C8, duplica la exposición, tanto C_{max} como AUC, a Treprostinil. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por inhibidores de CYP2C8. Si un inhibidor de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil, trimetoprima y delferasox) se agrega o quita de la medicación que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Rifampicina: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de rifampicina, un inductor de la enzima CYP2C8, disminuye la exposición a Treprostinil aproximadamente en un 20%. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por la rifampicina. Si se agrega o quita rifampicina de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Los inductores de CYP2C8 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a Treprostinil. Si se agrega o quita un inductor de CYP2C8 de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Bosentan

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 250 mg/día de bosentan y una formulación oral de Treprostinil diolamina (dosis de 2 mg/día por vía oral, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos).

Sildenafil

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 60 mg/día de sildenafil y una formulación oral de Treprostinil diolamina (dosis de 2 mg/día por vía oral), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de Treprostinil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Treprostinil solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil

Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Treprostinil.

Lactancia

Se desconoce si Treprostinil se excreta en la leche humana. Se debe advertir a las mujeres en período de lactancia que estén recibiendo Treprostinil que dejen de amamantar.

Datos preclínicos de seguridad

En estudios de 13 y 26 semanas con infusiones SC continuas de Treprostinil sódico, se observaron reacciones en el lugar de la infusión en ratas y perros (edema/eritema, abultamiento/hinchazón, dolor/sensibilidad al tacto). Se observaron efectos clínicos graves en perros (hipocatividad, emesis, heces blandas y edema en el lugar de la infusión) y muerte (asociada con invaginación intestinal y prolapso rectal) en animales a los que se les administró >300 ng/kg/min. En dichos animales se midieron concentraciones medias de Treprostinil plasmático en estado de equilibrio de 7,85 ng/ml. Se pueden alcanzar similares niveles plasmáticos en humanos tratados con infusiones de Treprostinil >50 ng/kg/min.

Dado que no se ha demostrado una exposición continua suficiente a Treprostinil para las dosis estudiadas en los ensayos de reproducción en ratas, estos estudios pueden ser insuficientes con respecto a los posibles efectos sobre la fertilidad, el desarrollo prenatal y posnatal.

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Treprostinil. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostinil.

En resumen, los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

TRESUVIV® tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El inicio del tratamiento o los ajustes de dosis pueden ir acompañados de efectos adversos como hipotensión sistémica sintomática o mareos que pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en estudios controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización se clasifican según la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

RESOLUP tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El inicio del tratamiento o los ajustes de dosis pueden ir acompañados de efectos adversos como hipotensión sistémica sintomática o mareos que pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos, controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización se clasifican según la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
Trastornos vasculares	Vasodilatación, rubellación	Muy frecuentes
	Hipotensión	Frecuente
	Sangrado ¹	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Tromboflebitis ²	No conocida
	Diarrea, náuseas	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vómitos	Frecuentes
	Urticaria	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Prurito	Frecuente
	Erupción generalizada (de naturaleza macular o papular)	No conocida
	Dolor de mandíbula	Muy frecuente
	Mialgia, artralgia	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor óseo	No conocida
	Dolor en el lugar de la infusión, reacción en el lugar de la infusión, sangrado o hematoma	Muy frecuentes
	Edema	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	No conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del torrente sanguíneo asociada al catéter venoso central, sepsis, bacteriemia ³	No conocida
	Infección en el lugar de infusión, formación de abscesos en el lugar de infusión SC	No conocida
	Celulitis	No conocida
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca de alto gasto	No conocida

Tresuvi®

Treprostinil 2,5 mg/ml

SOLUCIÓN INYECTABLE
Vía de administración endovenosa/subcutánea
Venta bajo receta



COMPOSICIÓN

Cada ml de **TRESUVI® 2,5 mg/ml** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 2,5 mg.
Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.
Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil 25 mg (como Treprostinil sódico).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina
Código ATC: B01AC21

INDICACIONES

TRESUVI® está indicado en el 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 síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción
Treprostinil es un análogo de la prostaciclina.

Ejerce un efecto de vasodilatación directa sobre la circulación arterial pulmonar y sistémica, e inhibe la agregación plaquetaria.

En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda y aumentan el gasto cardíaco y el volumen sistólico. El efecto de Treprostinil sobre la frecuencia cardíaca en animales varía con la dosis. No se han observado efectos importantes sobre la conducción cardíaca.

Eficacia clínica en adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar

Estudios clínicos con Treprostinil administrado por vía subcutánea

Dos estudios multicéntricos Fase II, aleatorizados, de doble ciego, compararon la infusión subcutánea (SC) continua de Treprostinil con placebo en pacientes con HAP estable. Se incluyeron un total de 469 adultos en ambos estudios: la HAP era idiopática/hereditaria en 270 de los pacientes (grupo de Treprostinil = 134; grupo de placebo = 136), asociada con enfermedades del tejido conectivo, principalmente esclerodermia, en 90 pacientes (grupo de Treprostinil = 41; grupo placebo = 49) 109 pacientes presentaron HPA asociada a cardiopatía congénita con derivación izquierda-derecha (Treprostinil = 56; placebo = 51). Al inicio del estudio, la distancia media en la prueba de caminata de 6 minutos fue de 326±5 metros en el grupo que recibió la infusión SC de Treprostinil y de 327±6 metros en el grupo placebo. Las dosis de ambos tratamientos se incrementaron progresivamente durante el estudio según los síntomas de HAP y la tolerancia clínica. La dosis media fue 5,3 ng/kg/min en la semana 12 en el grupo de Treprostinil y de 19,1 ng/kg/min en el de placebo. Luego de 12 semanas de tratamiento, la variación media en la distancia de caminata de 6 minutos en comparación con la basal, calculada en la población global de ambos estudios, fue de -245,61 metros en los pacientes que recibieron Treprostinil y de -218,618 metros en los del grupo placebo. Estos resultados reflejaron un efecto medio evaluado por la distancia de caminata de 6 minutos de 19,7 metros ($p = 0,0004$) en comparación con placebo para la población global de ambos estudios. Los cambios medios en comparación con los valores basales en los parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media [PAPm], presión de la aurícula derecha (PAD), resistencia vascular pulmonar (RVP), índice cardíaco (IC) y saturación venosa de oxígeno (SvO2) demostraron que Treprostinil fue superior al placebo. La mejoría de los signos y síntomas de la Hipertensión Pulmonar (síncopes, mareos, dolor torácico, fatiga y disnea) fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Además, el índice de disnea-fatiga y el índice de disnea de Borg mejoraron en pacientes tratados con Treprostinil después de 12 semanas ($p < 0,0001$). El análisis de un criterio combinado entre la mejora de la capacidad de ejercicio (distancia de caminata de 6 minutos) de al menos un 10% en comparación con el valor inicial después de 12 semanas, una mejora en al menos una clase de la NYHA en comparación con el valor inicial después de 12 semanas y ausencia de deterioro en el pulmón junto con ausencia de muerte antes de la semana 12 para la población global de ambos estudios demostró que el número de pacientes que respondieron a Treprostinil fue 15,9% (37/233) mientras que 3,4% (8/239) respondieron del grupo placebo. El análisis de subgrupos de la población global mostró un efecto estadísticamente significativo de Treprostinil en comparación con placebo en la distancia de caminata de 6 minutos en la subpoblación de pacientes con HPA idiopática o hereditaria ($p = 0,043$) pero no en el subgrupo de pacientes con HPA asociada a esclerodermia o cardiopatía congénita.

El resultado observado en el criterio de valoración primario (cambio en la distancia de caminata de 6 minutos después de 12 semanas de tratamiento) fue menor que el observado en los controles históricos con bosentan, iloprost y epoprostenol.
No se ha realizado un estudio que compare directamente Treprostinil y epoprostenol en infusión intravenosa (IV).
No se ha realizado un estudio específico en niños con HAP.
No hay datos de estudios clínicos realizados con comparador activo en pacientes con HAP.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

En humanos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan habitualmente entre las 15 y 18 horas posteriores al inicio de la infusión SC o IV de Treprostinil y son proporcionales a la dosis a velocidades de infusión de 2,5 a 125 ng/kg/min.

La administración SC o IV de Treprostinil demostró bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.

En un estudio farmacocinético crónico de 7 días en 14 voluntarios sanos con dosis de Treprostinil de 2,5 a 15 ng/kg/min administrados por infusión SC, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio alcanzaron niveles máximos 2 veces (01:00 h y 10:00 h, respectivamente) y mínimos 2 veces (07:00 h y 16:00 h, respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente entre un 20% y un 30% más altas que las concentraciones mínimas.

Biotransformación y eliminación

La vida media de eliminación aparente promedio después de la administración SC osciló entre 1,32 y 1,42 horas después de infusiones durante 6 horas, 6,61 horas después de infusiones durante 72 horas y 2,33 horas después de infusiones que duraron al menos 3 semanas. El volumen medio de distribución de Treprostinil varió entre 1,11 y 1,22 l/kg, y el clearance plasmático osciló entre 586,2 y 646,9 ml/kg/h. El clearance es menor en sujetos obesos (IMC >30 kg/m²).

En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando [¹⁴C] Treprostinil, el 78,6% y el 13,4% de la dosis SC se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, después de 224 horas. No se observó ningún metabolito principal. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, que abarcan del 10,2% al 15,5% y representaban el 64,4% de la dosis administrada. Tres de los metabolitos son productos de oxidación de la cadena lateral 3-hidroxioctilo, uno es un derivado glucuronidado (Treprostinil glucónido) y uno no está identificado. Solo el 2,7% de la dosis se excretó como Treprostinil inalterado en la orina. Un estudio *in vitro* demostró que Treprostinil no tiene potencial inhibidor de las isoenzimas microsómicas hepáticas humanas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A). Además, la administración de Treprostinil no tuvo efecto inductor sobre la proteína microsomal hepática, el contenido de citocromo total (CYP P450 o sobre las actividades de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A.

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

El metabolismo de Treprostinil involucra principalmente a CYP2C8.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n = 4) o moderada (n = 5), Treprostinil a una dosis de 10 kg/kg/min por vía SC durante 150 minutos presentó un área bajo la curva (AUC₀₋₁₅₀) 260% a 510% veces superior, respectivamente, en comparación con los valores observados en sujetos sanos. El clearance en pacientes con insuficiencia hepática se redujo hasta en un 53% en comparación con los adultos sanos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave que requieren diálisis (n = 8), la administración de una dosis única de 1 mg de Treprostinil por vía oral antes y después de la diálisis dio lugar a un AUC₀₋₁₂ sin alteración significativa en comparación con sujetos sanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

TRESUVI® se administra mediante infusión continua SC o IV. Debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes crónicos, incluidas las infecciones graves del torrente sanguíneo, la infusión SC (sin diluir) es el modo preferido de administración y la infusión IV continua se debe reservar para pacientes estabilizados con Treprostinil SC y que se vuelven intolerantes a la vía SC y en quienes estos riesgos se consideran aceptables. El tratamiento debe ser iniciado y monitoreado por médicos con experiencia en el tratamiento de la HAP.

En adultos

Dosis inicial en pacientes que inician el tratamiento con infusión de prostaciclina

El tratamiento debe ser iniciado bajo una estrecha supervisión médica en un entorno capaz de proporcionar cuidados intensivos.

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1,25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial no es tolerada, la velocidad de infusión se debe reducir a 0,625 ng/kg/min.

Ajustes de dosis

La velocidad de infusión debe aumentarse en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas del tratamiento y luego de 2,5 ng/kg/min por semana.

Los ajustes de dosis se deben realizar de forma individual y bajo supervisión médica para lograr una dosis de mantenimiento en la que los síntomas mejoren y que sea tolerada por el paciente.

La eficacia en los estudios principales de 12 semanas solo se mantuvo si la dosis fue incrementada 3–4 veces en promedio por mes. El objetivo de los ajustes de dosis a lo largo del tratamiento es establecer una dosis con la que mejoren los síntomas de la HAP, al tiempo que se minimicen los efectos farmacológicos excesivos del Treprostinil.

Las reacciones adversas como rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea en general dependen de la dosis de Treprostinil administrada y pueden desaparecer a medida que continúa el tratamiento. Si persisten o se vuelven intolerables para el paciente, la velocidad de infusión se puede reducir para disminuir su intensidad.

Durante las fases de seguimiento de los estudios clínicos, las dosis medias alcanzadas después de 12 meses fueron de 26 ng/kg/min, después de 24 meses de 36 ng/kg/min y después de 48 meses de 42 ng/kg/min.

En pacientes con obesidad (peso >30% del peso corporal ideal) la dosis inicial y los siguientes aumentos de dosis se deben basar en el peso corporal ideal.

La interrupción abrupta o las reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil pueden empeorar los síntomas de HAP. Por ello, se recomienda evitar la interrupción brusca del tratamiento con Treprostinil y reiniciar la infusión lo antes posible después de una reducción o interrupción accidental de la dosis.

La estrategia óptima para reiniciar la infusión debe ser determinada caso por caso por personal médico calificado. En la mayoría de los casos, después de una interrupción de unas pocas horas, se puede reiniciar la infusión de Treprostinil utilizando la misma velocidad de infusión. Las interrupciones durante períodos más prolongados pueden requerir que la dosis de Treprostinil sea titulada nuevamente.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes ≥65 años para determinar si responden de manera diferente a los más jóvenes. En un análisis farmacocinético poblacional, el clearance plasmático de Treprostinil se redujo un 20%. En general, la elección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, lo que refleja mayor frecuencia de deterioro de las funciones hepática, renal y cardíaca y de enfermedad concomitante u otro tratamiento.

Población pediátrica

Hay pocos datos en pacientes <18 años. Los estudios clínicos disponibles no establecen si la eficacia y seguridad del esquema posológico recomendado para adultos se puede extrapolar a niños y adolescentes.

Poblaciones de riesgo

Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición plasmática a Treprostinil (AUC) aumenta entre un 260% y un 510% en insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh classes A y B), respectivamente. El clearance plasmático se redujo hasta un 80% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de aumento de la exposición sistémica, lo que puede reducir la tolerabilidad y dar lugar a un aumento de las reacciones adversas dependientes de la dosis. La dosis inicial de Treprostinil se debe reducir a 0,625 ng/kg/min y se debe aumentar con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El Treprostinil no se elimina por diálisis.

Método de transición al tratamiento intravenoso con epoprostenol

Cuando se requiera transición a epoprostenol IV, esta se debe llevar a cabo bajo estricta supervisión médica. Puede ser útil seguir el siguiente esquema sugiendo de transición de tratamiento: Las infusiones de Treprostinil primero se deben reducir lentamente en 2,5 ng/kg/min. Después de al menos 1 hora con la nueva dosis de Treprostinil, se puede iniciar el tratamiento con epoprostenol a una dosis máxima de 2 ng/kg/min. Luego, la dosis de Treprostinil se debe disminuir en intervalos posteriores de al menos 2 horas y, al mismo tiempo, la dosis de epoprostenol se debe aumentar gradualmente después de mantener la dosis inicial durante al menos una hora.

Modo de administración

Administración subcutánea o intravenosa

Administración mediante infusión subcutánea continua

TRESUVI® se administra mediante infusión continua por vía SC a través de un catéter SC, utilizando una bomba de infusión ambulatoria.

Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso a una bomba de infusión y equipos de infusión SC de reemplazo en caso de que el equipo presente un mal funcionamiento accidental.

La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar **TRESUVI®** sin diluir por vía SC debe:

- (1) Ser pequeña y liviana.
- (2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,002 ml/h.
- (3) Contar con alarmas de obstrucción, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.
- (4) Tener una exactitud de suministro de ±6%.
- (5) Funcionar por presión positiva (continua o pulsada).

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

Los pacientes deben estar entrenados en el uso y programación de la bomba, y en la conexión y cuidado del equipo de infusión.

Lavar la línea de infusión mientras está conectado al paciente puede provocar una sobredosis accidental.

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

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

D = dosis prescrita expresada en ng/kg/min

P = peso corporal del paciente expresado en kg

TRESUVI® está disponible en concentraciones de 1 mg/ml, 2,5 mg/ml; 5 mg/ml y 10 mg/ml.

Para la infusión SC, **TRESUVI® se administra sin diluir** a una velocidad de infusión (ml/h) basada en la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la presentación (mg/ml) que se está utilizando (ver Tabla 1). Durante el uso, se puede administrar una única carga en el depósito (jeringa) de **TRESUVI®** sin diluir por hasta 14 días a 37°C. La velocidad de **infusión SC** se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (ml/h)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006}{\text{Concentración del frasco ampolla de TRESUVI® (mg/ml)}}$$

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

Los siguientes son ejemplos de cálculo para la **infusión SC**:

Ejemplo 1:

Para una persona de 60 kg a la dosis inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min utilizando una concentración de **TRESUVI®** de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

Ejemplo 2:

Para una persona de 65 kg a la dosis de 40 ng/kg/min utilizando una concentración de **TRESUVI®** de 5 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

La **Tabla 1** proporciona orientación para las velocidades de infusión SC de **TRESUVI®** 2,5 mg/ml para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 42,5 ng/kg/min.

Tabla 1. Ajuste de la velocidad de infusión de la bomba subcutánea (ml/h) para TRESUVI® 2,5 mg/ml																
Dosis (ng/kg/min)	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
6.25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
7.5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
8.75	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
10	0,006	0,007	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
11.25	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
12.5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
13.75	0,008	0,010	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
15	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
16.25	0,010	0,012	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
17.5	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
18.75	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
20	0,012	0,014	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
21.25	0,013	0,015	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
22.5	0,014	0,016	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
23.75	0,014	0,017	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
25	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
27.5	0,017	0,020	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
30	0,018	0,022	0,026	0,029	0,033	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,069	0,072
32.5	0,020	0,023	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
35	0,021	0,025	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
37.5	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
40	0,024	0,029	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096
42.5	0,026	0,031	0,036	0,041	0,046	0,051	0,056	0,061	0,066	0,071	0,077	0,082	0,087	0,092	0,097	0,102

Administración intravenosa continua mediante una bomba ambulatoria externa

TRESUVI® se administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de infusión ambulatoria externa. También se puede utilizar una cánula IV periférica temporal, colocada preferentemente en una vena de gran calibre. La administración mediante una infusión IV periférica durante más de unas horas puede estar asociada a mayor riesgo de tromboflebitis.

Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión de reemplazo en caso de que el equipo no funcione correctamente.

En general, la bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar **TRESUVI®** diluido debe:

La cantidad de **TRESUVI®** (utilizando la presentación de 2,5 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará de la siguiente manera:
Paso 2

Cantidad de **TRESUVI®** (ml) = 0,0675 mg/ml x 100 ml = 2,7 ml

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 4 se prepararía mediante la adición de 2,7 ml de **TRESUVI®** 2,5 mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen de diluyente para obtener un volumen total de 100 ml en el depósito. La velocidad de flujo de la bomba para este ejemplo se ajustaría a 2 ml/h.

La **Tabla 2** proporciona orientación para el volumen (ml) de **TRESUVI®** 2,5 mg/ml a diluir en depósitos de 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocidades de infusión de 0,4; 1 o 2 ml/h, respectivamente) para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 42,5 mg/kg/min.

Tabla 2. Volumen (ml) de TRESUVI® 2,5 mg/ml para diluir en cartuchos o jeringas de 20 ml (velocidad de infusión 0,4 ml/h), 50 ml (velocidad de infusión 1 ml/h), cartucho de 100 ml (velocidad de infusión 2 ml/h)																	
Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (kg)																
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	
5	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	
6.25	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	0,7125	0,750	
7.5	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	
8.75	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	
10	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	
11.25	0,334	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	
12.5	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	
13.75	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	
15	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	
16.25	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	
17.5	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	
18.75	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	
20	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	
21.25	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	
22.5	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	
23.75	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	
25	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	
27.5	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	
30	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	
32.5	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	
35	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	
37.5	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	
40	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	
42.5	1,275	1,530	1,785	2,040	2,295	2,550	2,805	3,060	3,315	3,570	3,825	4,080	4,335	4,590	4,845	5,100	

Capacitación para pacientes que reciben infusión intravenosa continua con bomba ambulatoria externa.
El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar de que el paciente esté capacitado y sea responsable para utilizar el equipo de infusión elegido. Se debe continuar la instrucción y supervisión personal hasta que se considere que el paciente es competente para cambiar las infusiones, modificar las velocidades de infusión/dosis según las indicaciones, y responder a las alarmas comunes del equipo. Los pacientes deben ser entrenados en la técnica aséptica adecuada para preparar el depósito de infusión de Treprostinil y conectar la línea de administración. El paciente debe tener a disposición las instrucciones escritas, ya sea del fabricante de la bomba o consejos específicamente adaptados por el médico, incluidas las acciones normales de administración de medicamentos, consejos sobre cómo manejar las infecciones y otras alarmas de la bomba y datos de contacto en caso de emergencia.

Minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter cuando se utiliza una bomba ambulatoria externa.
Las infusiones IV crónicas de Treprostinil a través de un catéter venoso central permanente están asociadas con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo. Se debe prestar especial atención a las siguientes recomendaciones para minimizar el riesgo de dichas infecciones:

- Principios generales
- Uso de un catéter venoso central (CVC) tunelizado con manguito (cuff) y con un número mínimo de puertos.
 - Inserción del CVC utilizando técnicas de barrera estériles.
 - Uso de técnicas asépticas y adecuadas de higiene de manos cuando se inserta, reemplaza, accede, repara el CVC o cuando se examina y/o limpia y cubre el lugar de inserción del catéter.
 - Utilización de una gasa estéril (reemplazada cada dos días) o un apósito semipermeable transparente estéril (reemplazado al menos cada siete días) para cubrir el lugar de inserción del catéter.
 - El apósito debe ser reemplazado si se humedece, afloja o ensucia o después de examinar el lugar.
 - No se deben aplicar pomadas o cremas antibióticas tóxicas, ya que pueden promover infecciones fúngicas y bacterianas resistentes a los antimicrobianos.

Duración de la solución de TRESUVI® diluida
– La máxima duración del producto diluido no debe ser superior a 24 horas.

Uso del filtro en líneas de 0,2 micrones
– Se debe colocar un filtro de 0,2 micrones entre el tubo de infusión y el conector del catéter y reemplazarlo cada 24 horas en el momento de cambiar el depósito de infusión.

Otras dos recomendaciones que son potencialmente importantes para la prevención de infecciones del torrente sanguíneo por organismos gramnegativos transmitidos por agua se relacionan con el manejo del conector del catéter. La mismas incluyen:

- Uso de un sistema conector cerrado de tabique preabierto**
– El uso de un sistema cerrado (con conexión con tabique preabierto en lugar de válvula antirretorno), asegura que el lumen del catéter se selle cada vez que se desconecta el sistema de infusión, evitando el riesgo de contaminación microbiana.
- El dispositivo conector cerrado de tabique preabierto debe ser reemplazado cada 7 días.

Sistema de infusión con conexiones Luer lock
Es probable que aumente el riesgo de contaminación con organismos gramnegativos transmitidos por agua si una conexión Luer lock está húmeda en el momento de cambiar la línea de infusión o el sistema cerrado. Por lo tanto:

- Se debe desairar la natación y la inmersión del sistema de infusión en el lugar de conexión con el conector del catéter.
- En el momento de reemplazar el dispositivo cerrado, no debe haber agua visible en las rosas del conector Luer lock.
- La línea de infusión solo debe desconectarse del dispositivo conector cerrado una vez cada 24 horas en el momento del reemplazo.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a Treprostinil o a alguno de los excipientes.
Hipertensión Arterial Pulmonar relacionada con enfermedad venoclusiva.
Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción grave del ventrículo izquierdo.
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracraneal, lesión u otra condición hemorrágica.
Defectos valvulares congénitos o adquiridos con disfunción miocárdica clínicamente relevante no relacionada con Hipertensión Pulmonar.
Enfermedad coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio ocurrido en los últimos seis meses; insuficiencia cardíaca descompensada que no está bajo una estrecha supervisión médica; arritmias graves; eventos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) ocurridos en los últimos tres meses.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO
El tratamiento con Treprostinil puede ser prolongado, por lo que se debe evaluar cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar la administración mediante un catéter y manipular un equipo de infusión.
Treprostinil es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostinil puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica en pacientes que presenten presión arterial sistémica baja. No se recomienda el tratamiento en pacientes con presión arterial sistólica <85 mmHg.
Se recomienda monitorear la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier ajuste de dosis con la indicación de interrumpir la infusión si se presentan síntomas de hipotensión o la presión arterial sistólica es <85 mmHg.
Se deben evitar la interrupción brusca o reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil ya que pueden empeorar los síntomas de HAP.
Si un paciente desarrolla edema pulmonar durante el tratamiento con Treprostinil, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad venoclusiva pulmonar asociada y se debe suspender el tratamiento.
Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) eliminan Treprostinil más lentamente.
El beneficio del tratamiento SC de Treprostinil no ha sido establecido en pacientes con síntomas de HAP de la Clase Funcional IV de la NYHA.
No se ha estudiado la relación eficacia/seguridad de Treprostinil en la HAP asociada con derivación cardíaca izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por VIH.
En los pacientes con insuficiencia hepática se deberá administrar la dosis con precaución.
Se recomienda precaución en situaciones en las que Treprostinil pueda aumentar el riesgo de hemorragia al inhibir la agregación plaquetaria.
Este medicamento contiene 37,5 mg de sodio por frasco ampolla de 10 ml, equivalente al 1,8% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.
La administración concomitante de un inhibidor CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) puede aumentar la exposición, tanto C_{max} como AUC, a Treprostinil. Es probable que la mayor exposición aumente las reacciones adversas asociadas con la administración de Treprostinil, por lo que se debe considerar la reducción de la dosis.
La administración concomitante de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede disminuir la exposición a Treprostinil. Es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica, por lo que se debe considerar un aumento de la dosis de Treprostinil.

Riesgos de la administración por vía intravenosa
Se han reportado infecciones del torrente sanguíneo y sepsis asociadas al catéter venoso central en pacientes que reciben Treprostinil por infusión IV. Estos riesgos son atribuibles al sistema de administración.
Una encuesta retrospectiva del Centers for Disease Control (CDC) de 7 centros de Estados Unidos que utilizaron Treprostinil por vía IV con la bomba ambulatoria externa para el tratamiento de la HAP informó una tasa de incidencia de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter de 1,10 eventos por 1000 días de catéter. Los médicos deben conocer la variedad de posibles organismos gramnegativos y grampositivos que pueden infectar a los pacientes con catéteres venosos centrales a largo plazo. Por lo tanto, la infusión SC continua (sin diluir) es el modo preferido de administración.
El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar que el paciente esté completamente capacitado y sea responsable para usar el equipo de infusión elegido.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
Diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores
La administración concomitante de Treprostinil con diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica.

Inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINES y anticoagulantes
Como Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria, la administración concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs, donantes de óxido nítrico o anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de sangrado. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que reciben anticoagulantes. Debe evitarse el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria en pacientes que reciben anticoagulantes. La infusión SC continua de Treprostinil no tuvo efecto sobre la farmacodinamia y la farmacocinética de una dosis única de 25 mg de warfarina. No hay datos disponibles sobre las posibles interacciones que llevan a un mayor riesgo de sangrado si se utiliza Treprostinil con donantes de óxido nítrico.

Furosemida
El clearance plasmático de Treprostinil puede reducirse ligeramente en pacientes tratados con furosemida. Esta interacción probablemente se deba a algunas características metabólicas comunes como compuestos por ácidos como medicamentos (glucuroconjugación del grupo carboxilato).

Inductores/inhibidores del citocromo P450 CYP2C8
Gemfibrozil: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de gemfibrozil, un inhibidor de enzimas del citocromo P450 CYP2C8, duplica la exposición, tanto C_{max} como AUC, a Treprostinil. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por inhibidores de CYP2C8. Si un inhibidor de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil, trimetoprima y deferaxirox) se agrega o quita de la medicación que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.
Rifampicina: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de rifampicina, un inductor de la enzima CYP2C8, disminuye la exposición a Treprostinil aproximadamente en un 20%. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por la rifampicina. Si se agrega o quita rifampicina de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.
Los inductores de CYP2C8 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a Treprostinil. Si se agrega o quita un inductor de CYP2C8 de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Bosentan
En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 250 mg/día de bosentan y una formulación oral de Treprostinil diolamina (dosis de 2 mg/día por vía oral, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos).

Sildenafil
En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 60 mg/día de sildenafil y una formulación oral de Treprostinil diolamina (dosis de 2 mg/día por vía oral), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No se dispone de datos sobre el uso de Treprostinil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Treprostinil solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil
Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Treprostinil.

Lactancia
Se desconoce si Treprostinil se excreta en la leche humana. Se debe advertir a las mujeres en periodo de lactancia que estén recibiendo Treprostinil que dejen de amamantar.

Datos preclínicos de seguridad
En estudios de 13 y 26 semanas con infusiones SC continuas de Treprostinil sódico, se observaron reacciones en el lugar de la infusión en ratas y perros (edema/eritema, abultamiento/hinchazón, dolor/sensibilidad al tacto). Se observaron efectos clínicos graves en perros (hipotensión/ameisis, heces blancas y edema en el lugar de la infusión) y muerte (asociada con invaginación intestinal y prolapso rectal) en animales a los que se les administró >300 ng/kg/min. En dichos animales se midieron concentraciones medias de Treprostinil plasmático en estado de equilibrio de 7,85 ng/ml. Se pueden alcanzar similares niveles plasmáticos en humanos tratados con infusiones de Treprostinil >50 ng/kg/min.
Dado que no se ha demostrado una exposición continua suficiente a Treprostinil para las dosis estudiadas en los ensayos de reproducción en ratas, estos estudios pueden ser insuficientes con respecto a los posibles efectos sobre la fertilidad, el desarrollo prenatal y posnatal.
No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Treprostinil. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostinil.
En resumen, los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias
TRESUVI® tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
El inicio del tratamiento o los ajustes de dosis pueden ir acompañados de efectos adversos como hipotensión sistémica sintomática o mareos que pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas observadas en estudios controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización se clasifican según la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas		
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
Trastornos vasculares	Vasodilatación, rubefacción	Muy frecuentes
	Hipotensión	Frecuente
	Sangrado ¹	Frecuente
	Tromboflebitis ²	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Muy frecuente
	Prurito	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Erupción generalizada (de naturaleza macular o papular)	No conocida
	Dolor de mandíbula	Muy frecuente
	Malicia, artralgia	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuente
	Dolor óseo	No conocida
	Dolor en el lugar de la infusión, reacción en el lugar de la infusión, sangrado o hematoma	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Frecuente
	Trombocitopenia	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infección del torrente sanguíneo asociada al catéter venoso central, sepsis, bacteriemia	No conocida
	Infección en el lugar de infusión, formación de abscesos en el lugar de infusión SC	No conocida
Infecciones e infestaciones	Celulitis	No conocida
	Insuficiencia cardíaca de alto gasto	No conocida

1 Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas.
2 Se han notificado casos de tromboflebitis asociados con infusión intravenosa periférica.
3 Se han informado casos fatales y potencialmente fatales.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Sangrado
Los episodios hemorrágicos fueron frecuentes en pacientes tratados con anticoagulantes. Debido a su acción sobre la agregación plaquetaria, Treprostinil puede aumentar el riesgo de sangrado, tal como se observó una mayor incidencia de epistaxis y hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, hemorragia de encías y melena) en estudios clínicos controlados. También se reportaron hemoptisis, hematemesis y hematuria, pero estas reacciones ocurrieron con la misma o menor frecuencia que en el grupo placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo de este.

SOBREDOSIFICACIÓN
Los síntomas de una sobredosis con Treprostinil son similares a los efectos que limitan los incrementos de dosis e incluyen rubor, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes que presenten síntomas de sobredosis deben reducir o suspender inmediatamente el tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas hasta que hayan desaparecido. El tratamiento debe reiniciarse con precaución bajo control médico y los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar la recurrencia de síntomas no deseados.
No se conoce ningún antídoto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

CONSERVACIÓN
Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.
Una vez iniciado el uso del frasco ampolla, conservar a temperatura menor a 30°C y no utilizar durante más de 30 días.

Infusión SC continua
La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de Treprostinil sin diluir administrado mediante infusión SC subcutánea se mantiene a 37°C por un período de 14 días. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

Infusión IV continua con bomba ambulatoria externa
La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de solución de Treprostinil diluido administrado por infusión IV se mantiene a 37°C hasta 24 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

PRESENTACIÓN
TRESUVI®/TREPROSTINIL 2,5 mg/ml: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 2,5 mg/ml de Treprostinil.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA



TUTEUR

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 59.612
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
Comercializado por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Elaborado en:
Lycocnadrat GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, Alemania o en Recipharm Pharmaceutical Development AB, Gardsvägen 10A, 169 70 Solna, Suecia.

Tresuvi®

Treprostinil 5 mg/ml

SOLUCIÓN INYECTABLE
Vía de administración endovenosa/subcutánea
Venta bajo receta



COMPOSICIÓN

Cada ml de **TRESUVI® 5 mg/ml** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 5 mg.
Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.
Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil 50 mg (como Treprostinil sódico).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina
Código ATC: B01AC21

INDICACIONES

TRESUVI® está indicado en el 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 síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción
Treprostinil es un análogo de la prostaciclina.

Ejerce un efecto de vasodilatación directa sobre la circulación arterial pulmonar y sistémica, e inhibe la agregación plaquetaria.
En animales, los efectos vasodilatadores se asocian a un aumento del gasto cardíaco y a un aumento del volumen sistólico. El efecto de Treprostinil sobre la frecuencia cardíaca en animales varía con la dosis. No se han observado efectos importantes sobre la conducción cardíaca.

Eficacia clínica en adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar

Estudios clínicos con Treprostinil administrado por vía subcutánea

Dos estudios multicéntricos Fase II, aleatorizados, doble ciego, compararon la infusión subcutánea (SC) continua de Treprostinil con placebo en pacientes con HAP estable. Se incluyeron un total de 469 adultos en ambos estudios: la HAP era idiopática/hereditaria en 270 de los pacientes (grupo de Treprostinil = 134; grupo de placebo = 136), asociada con enfermedades del tejido conectivo, principalmente esclerodermia, en 90 pacientes (grupo de Treprostinil = 41; grupo placebo = 49). 139 pacientes presentaron HPA asociada a cardiopatía congénita con derivación izquierda-derecha (Treprostinil = 56; placebo = 51). Al inicio del estudio, la distancia media en la prueba de caminata de 6 minutos fue de 326±5 metros en el grupo que recibió la infusión SC de Treprostinil y de 327±6 metros en el grupo placebo. Las dosis de ambos tratamientos se incrementaron progresivamente durante el estudio según los síntomas de HAP y la tolerancia clínica. La dosis media fue 9,3 ng/kg/min en la semana 12 en el grupo de Treprostinil y de 18,1 ng/kg/min en el de placebo. Luego de 12 semanas de tratamiento, la variación media en la distancia de caminata de 6 minutos en comparación con la basal, calculada en la población global de ambos estudios, fue de -2±6,61 metros en los pacientes que recibieron Treprostinil y de -21,8±6,18 metros en los del grupo placebo. Estos resultados reflejaron un efecto medio evaluado por la distancia de caminata de 6 minutos de 19,7 metros ($p = 0,0064$) en comparación con placebo para la población global de ambos estudios. Los cambios medios en comparación con los valores basales en los parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media [PAPm], presión de la aurícula derecha [PAD], resistencia vascular pulmonar [RVP], índice cardíaco [IC] y saturación venosa de oxígeno [SvO2]) demostraron que Treprostinil fue superior al placebo. La mayoría de los signos y síntomas de la Hipertensión Pulmonar (fatiga, mareos, dolor torácico, fatiga y disnea) fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Además, el índice de disnea-fatiga y el índice de disnea de Borg mejoraron en pacientes tratados con Treprostinil después de 12 semanas ($p < 0,0001$). El análisis de un criterio combinado entre la mejora de la capacidad de ejercicio (distancia de caminata de 6 minutos) de al menos un 10% en comparación con el valor inicial después de 12 semanas, una mejora en al menos una clase de la NYHA en comparación con el valor inicial después de 12 semanas y ausencia de deterioro en el pulmón junto con ausencia de muerte antes de la semana 12 para la población global de ambos estudios demostró que el número de pacientes que respondieron a Treprostinil fue 15,9% (37/233) mientras que 3,4% (8/239) respondieron del grupo placebo. El análisis de subgrupos de la población global mostró un efecto estadísticamente significativo de Treprostinil en comparación con placebo en la distancia de caminata de 6 minutos en la subpoblación de pacientes con HPA idiopática o hereditaria ($p = 0,043$) pero no en el subgrupo de pacientes con HPA asociada a esclerodermia o cardiopatía congénita.

El resultado observado en el criterio de valoración primario (cambio en la distancia de caminata de 6 minutos después de 12 semanas de tratamiento) fue menor que el observado en los controles históricos con bosentan, iloprost y epoprostenol.
No se ha realizado un estudio que compare directamente Treprostinil y epoprostenol en infusión intravenosa (IV).
No se ha realizado un estudio específico en niños con HAP.
No hay datos de estudios clínicos realizados con comparador activo en pacientes con HAP.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

En humanos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan habitualmente entre las 15 y 18 horas posteriores al inicio de la infusión SC o IV de Treprostinil y son proporcionales a la dosis a velocidades de infusión de 2,5 a 125 ng/kg/min.
La administración SC e IV de Treprostinil demostró bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.
En un estudio farmacocinético crónico de 7 días en 14 voluntarios sanos con dosis de Treprostinil de 2,5 a 15 ng/kg/min administrados por infusión SC, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio alcanzaron niveles máximos 2 veces (01:00 h y 10:00 h, respectivamente) y mínimos 2 veces (07:00 h y 16:00 h, respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente entre un 20% y un 30% más altas que las concentraciones mínimas.

Biotransformación y eliminación

La vida media de eliminación aparente promedio después de la administración SC osciló entre 1,32 y 1,42 horas después de infusiones durante 6 horas, 4,81 horas después de infusiones durante 72 horas y 2,38 horas después de infusiones que duraron al menos 3 semanas. El volumen medio de distribución de Treprostinil varió entre 1,11 y 1,22 l/kg y el clearance plasmático osciló entre 586,2 y 646,9 ml/kg/h. El clearance es menor en sujetos obesos (IMC >30 kg/m²).

En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando ¹⁴C Treprostinil, el 78,6% y el 13,4% de la dosis SC se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, después de 224 horas. No se observó ningún metabolito principal. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, que abarcaban del 12,5% al 15,5% y representaban el 64,4% de la dosis administrada. Tres de los metabolitos son productos de oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiociclo, uno es un derivado glucuronconjugado (Treprostinil glucuronido) y uno no está identificado. Solo el 3,7% de la dosis se excretó como Treprostinil inalterado en la orina.

Un estudio *in vitro* demostró que Treprostinil no tiene potencial inhibidor de las isoenzimas microsomales hepáticas humanas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A).
Además, la administración de Treprostinil no tuvo efecto inductor sobre la proteína microsomal hepática, el contenido de citocromo total (CYP) P450 o sobre las actividades de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A.

Se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con paracetamol (4 g/día) y warfarina (25 mg/día) en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Treprostinil. Un estudio realizado con warfarina no encontró ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica aparente entre Treprostinil y warfarina.
El metabolismo de Treprostinil involucra principalmente a CYP2C8.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n = 4) o moderada (n = 5), Treprostinil a una dosis de 10 kg/kg/min por vía SC durante 150 minutos presentó un área bajo la curva (AUC₀₋₁₅₀) 260% a 510% veces superior, respectivamente, en comparación con los valores observados en sujetos sanos. El clearance en pacientes con insuficiencia hepática se redujo hasta en un 80% en comparación con los adultos sanos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave que requieren diálisis (n = 8), la administración de una dosis única de 1 mg de Treprostinil por vía oral antes y después de la diálisis dio lugar a un AUC₀₋₆ sin alteración significativa en comparación con sujetos sanos.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

TRESUVI® se administra mediante infusión continua SC o IV. Debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes crónicos, incluidas las infecciones graves del torrente sanguíneo, la infusión SC (sin diluir) es el modo preferido de administración y la infusión IV continua se debe reservar para pacientes estabilizados con Treprostinil SC y que se vuelven intolerantes a la vía SC y en quienes estos riesgos se consideran aceptables.
El tratamiento debe ser iniciado y monitoreado por médicos con experiencia en el tratamiento de la HAP.

En adultos

Dosis inicial en pacientes que inician el tratamiento con infusión de prostaciclina

El tratamiento debe ser iniciado bajo una estrecha supervisión médica en un entorno capaz de proporcionar cuidados intensivos.
La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1,25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial no es tolerada, la velocidad de infusión se debe reducir a 0,625 ng/kg/min.

Ajustes de dosis

La velocidad de infusión debe aumentarse en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas del tratamiento y luego de 2,5 ng/kg/min por semana.
Los ajustes de dosis se deben realizar de forma individual y bajo supervisión médica para lograr una dosis de mantenimiento en la que los síntomas mejoren y que sea tolerada por el paciente.

La eficacia en los estudios principales de 12 semanas solo se mantuvo si la dosis fue incrementada 3-4 veces en promedio por mes. El objetivo de los ajustes de dosis a lo largo del tratamiento es establecer una dosis con la que mejoren los síntomas de la HAP, al tiempo que se minimicen los efectos farmacológicos excesivos del Treprostinil.

Las reacciones adversas como rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea en general dependen de la dosis de Treprostinil administrada y pueden desaparecer a medida que continúa el tratamiento. Si persisten o se vuelven intolerables para el paciente, la velocidad de infusión se puede reducir para disminuir su intensidad.

Durante las fases de seguimiento de los estudios clínicos, las dosis medias alcanzadas después de 12 meses fueron de 26 ng/kg/min, después de 24 meses de 36 ng/kg/min y después de 48 meses de 42 ng/kg/min.

En pacientes con obesidad (peso >30% del peso corporal ideal) la dosis inicial y los siguientes aumentos de dosis se deben basar en el peso corporal ideal. La interrupción abrupta o las reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil pueden empeorar los síntomas de HAP. Por ello, se recomienda evitar la interrupción brusca del tratamiento con Treprostinil y reiniciar la infusión lo antes posible después de una reducción o interrupción accidental de la dosis. La estrategia óptima para reiniciar la infusión debe ser determinada caso por caso por personal médico calificado. En la mayoría de los casos, después de una interrupción de unas pocas horas, se puede reiniciar la infusión de Treprostinil utilizando la misma velocidad de infusión. Las interrupciones durante períodos más prolongados pueden requerir que la dosis de Treprostinil sea titulada nuevamente.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes >65 años para determinar si responden de manera diferente a los más jóvenes. En un análisis farmacocinético poblacional, el clearance plasmático de Treprostinil se redujo un 20%. En general, la elección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, lo que refleja mayor frecuencia de deterioro de las funciones hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otro tratamiento.

Población pediátrica

Hay pocos datos en pacientes <18 años. Los estudios clínicos disponibles no establecen si la eficacia y seguridad del esquema posológico recomendado para adultos se puede extrapolar a niños y adolescentes.

Poblaciones de riesgo

Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición plasmática a Treprostinil (AUC) aumenta entre un 260% y un 510% en insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clases A y B), respectivamente. El clearance plasmático se redujo hasta un 80% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de aumento de la exposición sistémica, lo que puede reducir la tolerabilidad y dar lugar a un aumento de las reacciones adversas dependientes de la dosis.
La dosis inicial de Treprostinil se debe reducir a 0,625 ng/kg/min y se debe aumentar con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El Treprostinil no se elimina por diálisis.

Método de transición al tratamiento intravenoso con epoprostenol

Cuando se requiera transición a epoprostenol IV, esta se debe llevar a cabo bajo estricta supervisión médica. Puede ser útil seguir el siguiente esquema sugerido de transición de tratamiento: Las infusiones de Treprostinil primero se deben reducir lentamente en 2,5 ng/kg/min. Después de al menos 1 hora con la nueva dosis de Treprostinil, se puede iniciar el tratamiento con epoprostenol a una dosis máxima de 2 ng/kg/min. Luego, la dosis de Treprostinil se debe disminuir en intervalos posteriores de al menos 2 horas y, al mismo tiempo, la dosis de epoprostenol se debe aumentar gradualmente después de mantener la dosis inicial durante al menos una hora.

Modo de administración

Administración subcutánea o intravenosa

Administración mediante infusión subcutánea continua

TRESUVI® se administra mediante infusión continua por vía SC a través de un catéter SC, utilizando una bomba de infusión ambulatoria.

Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso a una bomba de infusión y equipos de infusión SC de reemplazo en caso de que el equipo presente un mal funcionamiento accidental.

La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar **TRESUVI®** sin diluir por vía SC debe:

- (1) Ser pequeña y liviana.
- (2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,002 ml/h.
- (3) Contar con alarmas de obstrucción, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.
- (4) Tener una exactitud de suministro de ±6%.
- (5) Funcionar por presión positiva (continua o pulsada).

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

Los pacientes deben estar entrenados en el uso y programación de la bomba, y en la conexión y cuidado del equipo de infusión.

Lavar la línea de infusión mientras está conectado al paciente puede provocar una sobredosis accidental.

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

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

D = dosis prescrita expresada en ng/kg/min
P = peso corporal del paciente expresado en kg

TRESUVI® está disponible en concentraciones de 1 mg/ml, 2,5 mg/ml; 5 mg/ml y 10 mg/ml.

Para la infusión SC, **TRESUVI®** se administra sin diluir a una velocidad de infusión (ml/h) basada en la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la presentación (mg/ml) que se esté utilizando (ver Tabla 1). Durante el uso, se puede administrar una única carga en el depósito (jeringa) de **TRESUVI®** sin diluir por hasta 14 días a 37°C. La velocidad de **infusión SC** se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (ml/h)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006}{\text{Concentración del frasco ampolla de } \textbf{TRESUVI®} \text{ (mg/ml)}}$$

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

Los siguientes son ejemplos de cálculo para la **infusión SC**:

Ejemplo 1:

Para una persona de 60 kg a la dosis inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min utilizando una concentración de **TRESUVI®** de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calculará de la siguiente manera:

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

Ejemplo 2:

Para una persona de 65 kg a la dosis de 40 ng/kg/min utilizando una concentración de **TRESUVI®** de 5 mg/ml, la velocidad de infusión se calculará de la siguiente manera:

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

La **Tabla 1** proporciona orientación para las velocidades de infusión SC de **TRESUVI®** 5 mg/ml para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 80 ng/kg/min.

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	0,006	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	0,009	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	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	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	0,023	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	0,029	0,030	
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	0,031		
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	0,040		
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	0,051		
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	0,049	0,051	0,054		
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	0,049	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			

Administración intravenosa continua mediante una bomba ambulatoria externa

TRESUVI® se administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de infusión ambulatoria externa. También se puede utilizar una cánula IV periférica temporal, colocada preferentemente en una vena de gran calibre. La administración mediante una infusión IV periférica durante más de unas horas puede estar asociada a mayor riesgo de tromboflebitis.

Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión de reemplazo en caso de que el equipo no funcione correctamente.

En general, la bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar **TRESUVI®** diluido debe:

- (1) Ser pequeña y liviana.
- (2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,05 ml/h. Los flujos habituales oscilarán entre 0,4 ml y 2 ml por hora.
- (3) Contar con alarmas de obstrucción/falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.
- (4) Tener una exactitud de suministro de ±6% o superior de la dosis por hora.
- (5) Funcionar por presión positiva.

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

TRESUVI® debe ser diluido con agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable y se administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central colocado quirúrgicamente, o temporalmente a través de una cánula IV periférica, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración por vía IV.
Cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria externa y un depósito adecuados, se debe seleccionar en primer lugar una velocidad de infusión IV para lograr un tiempo predeterminado de infusión. La duración máxima del uso de **TRESUVI®** diluido no debe ser superior a 24 horas.

Los depósitos comunes para los sistemas de infusión IV son de 20, 50 o 100 ml. Con la velocidad de infusión IV (ml/h) seleccionada, la dosis (ng/kg/min) y el peso (kg) del paciente, se puede calcular la concentración IV de **TRESUVI®** diluido (mg/ml) utilizando la siguiente fórmula:

Paso 1

$$\text$$

La cantidad de **TRESUVI[®]** (utilizando la presentación de 2,5 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

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

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 4 se preparará mediante la adición de 2,7 ml de **TRESUVI[®]** 2,5 mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen de diluyente para obtener un volumen total de 100 ml en el depósito. La velocidad de flujo de la bomba para este ejemplo se ajustará a 2 ml/h.

La **Tabla 2** proporciona orientación para el volumen (ml) de **TRESUVI[®]** 5 mg/ml a diluir en depósitos de 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocidades de infusión de 0,4; 1 o 2 ml/h, respectivamente) para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 80 ng/kg/min.

Tabla 2. Volumen (ml) de TRESUVI [®] 5 mg/ml para diluir en cartuchos o jeringas de 20 ml (velocidad de infusión 0,4 ml/h), 50 ml (velocidad de infusión 1 ml/h), cartucho de 100 ml (velocidad de infusión 2 ml/h)																	
Dosis (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	

Capacitación para pacientes que reciben infusión intravenosa continua con bomba ambulatoria externa

El equipo clínico responsable del tratamiento debe asegurarse de que el paciente esté capacitado y sea responsable para utilizar el equipo de infusión elegido. Se debe continuar la instrucción y supervisión personal hasta que se considere que el paciente es competente para cambiar las infusiones, modificar las velocidades de infusión/dosis según las indicaciones, y responder a las alarmas comunes del equipo. Los pacientes deben ser entrenados en la técnica aséptica adecuada para preparar el depósito de infusión de Treprostinil y conectar la línea de administración. El paciente debe tener a disposición las instrucciones escritas, ya sea del fabricante de la bomba o consejos específicamente adaptados por el médico, incluidas las acciones normales de administración de medicamentos, consejos sobre cómo manejar obstrucciones y otras alarmas de la bomba y datos de contacto en caso de emergencia.

Minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter cuando se utiliza una bomba ambulatoria externa

Las infusiones IV crónicas de Treprostinil a través de un catéter venoso central permanente están asociadas con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo. Se debe prestar especial atención a las siguientes recomendaciones para minimizar el riesgo de dichas infecciones:

- Principios generales
- Uso de un catéter venoso central (CVC) tunelizado con manguito (cuff) y un número mínimo de puertos.
 - Inserción del CVC utilizando una técnica de barrera estériles.
 - Uso de técnicas asépticas y adecuadas de higiene de manos cuando se inserta, reemplaza, accede, repara el CVC o cuando se examina y/o limpia y cubre el lugar de inserción del catéter.
 - Utilización de una gasa estéril (reemplazada cada dos días) o un apósito semipermeable transparente estéril (reemplazado al menos cada siete días) para cubrir el lugar de inserción del catéter.
 - El apósito debe ser reemplazado si se humedece, afloja o ensucia o después de examinar el lugar.
 - No se deben aplicar pomadas o cremas antibióticas tóxicas, ya que pueden promover infecciones fúngicas y bacterianas resistentes a los antimicrobianos.
- Duración de la solución de TRESUVI[®] diluida**
- La máxima duración del producto diluido no debe ser superior a 24 horas.
- Uso del filtro en línea de 0,2 micrones**
- Se debe colocar un filtro de 0,2 micrones entre el tubo de infusión y el conector del catéter y reemplazarlo cada 24 horas en el momento de cambiar el depósito de infusión.

Otras dos recomendaciones que son potencialmente importantes para la prevención de infecciones del torrente sanguíneo por organismos gramnegativos transmitidos por agua se relacionan con el manejo del conector del catéter. La mismas incluyen:

- Uso de un sistema conector cerrado de tabique preabierto**
- El uso de un sistema cerrado (con conexión con Luer lock) preabierto en lugar de válvula antirretorno), asegura que el lumen del catéter se selle cada vez que se desconecta el sistema de infusión, evitando el riesgo de contaminación microbiana.
 - El dispositivo conector cerrado de tabique preabierto debe ser reemplazado cada 7 días.

Sistema de infusión con conexiones Luer lock

Es probable que aumente el riesgo de contaminación con organismos gramnegativos transmitidos por agua si una conexión Luer lock está húmeda en el momento de cambiar la línea de infusión o el sistema cerrado. Por lo tanto:

- Se debe desairar la natación y la inmersión del sistema de infusión en el lugar de conexión con el conector del catéter.
- En el momento de reemplazar el dispositivo cerrado, no debe haber agua visible en las rosas del conector Luer lock.
- La línea de infusión solo debe desconectarse del dispositivo conector cerrado una vez cada 24 horas en el momento del reemplazo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Treprostinil o a alguno de los excipientes.
Hipertensión Arterial Pulmonar relacionada con enfermedad venoculosa.
Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción grave del ventrículo izquierdo.
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracraneal, lesión u otra condición hemorrágica.
Defectos valvulares congénitos o adquiridos con disfunción miocárdica clínicamente relevante no relacionada con Hipertensión Pulmonar.
Enfermedad coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio ocurrido en los últimos seis meses; insuficiencia cardíaca descompensada que no está bajo una estrecha supervisión médica; arritmias graves; eventos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) ocurridos en los últimos tres meses.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

El tratamiento con Treprostinil puede ser prolongado, por lo que se debe evaluar cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar la administración mediante un catéter y manipular un equipo de infusión.
Treprostinil es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostinil puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica en pacientes que presenten presión arterial sistémica baja. No se recomienda el tratamiento en pacientes con presión arterial sistólica <85 mmHg.
Se recomienda monitorear la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier ajuste de dosis con la indicación de interrumpir la infusión si se presentan síntomas de hipotensión o la presión arterial sistólica es <85 mmHg.
Se deben evitar la interrupción brusca o reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil ya que pueden empeorar los síntomas de HAP.
Si un paciente desarrolla edema pulmonar durante el tratamiento con Treprostinil, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad venoculosa pulmonar asociada y se debe suspender el tratamiento.
Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) eliminan Treprostinil más lentamente.
El beneficio del tratamiento SC de Treprostinil no ha sido establecido en pacientes con síntomas de HAP de la Clase Funcional IV de la NYHA.
No se ha estudiado la relación eficacia/seguridad de Treprostinil en la HAP asociada con derivación cardíaca izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por VIH.
En los pacientes con insuficiencia hepática se deberá administrar la dosis con precaución.
Se recomienda precaución en situaciones en las que Treprostinil pueda aumentar el riesgo de hemorragia al inhibir la agregación plaquetaria.
Este medicamento contiene 39,1 mg de sodio por frasco ampolla de 10 ml, equivalente al 2,0% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

La administración concomitante de un inhibidor del CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) puede aumentar la exposición, tanto C_{max} como AUC, a Treprostinil. Es probable que la mayor exposición aumente las reacciones adversas asociadas con la administración de Treprostinil, por lo que se debe considerar la reducción de la dosis.
La administración concomitante de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede disminuir la exposición a Treprostinil. Es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica, por lo que se debe considerar un aumento de la dosis de Treprostinil.

Riesgos de la administración por vía intravenosa
Se han reportado infecciones del torrente sanguíneo y sepsis asociadas al catéter venoso central en pacientes que reciben Treprostinil por infusión IV. Estos riesgos son atribuibles al sistema de administración.
Una encuesta retrospectiva del Centers for Disease Control (CDC) de 7 centros de Estados Unidos que utilizaron Treprostinil por vía IV para el tratamiento de la HAP informó una tasa de incidencia de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter de 1,10 eventos por 1.000 días de catéter. Los médicos deben conocer la variedad de posibles organismos gramnegativos y grampositivos que pueden infectar a los pacientes con catéteres venosos centrales a largo plazo. Por lo tanto, la infusión SC continua (sin diluir) es el modo preferido de administración.
El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar que el paciente esté completamente capacitado y sea responsable para usar el equipo de infusión elegido.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
Diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores
La administración concomitante de Treprostinil con diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica.
Inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs y anticoagulantes
Como Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria, la administración concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs, donantes de óxido nítrico o anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de sangrado. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que reciben anticoagulantes. Debe evitarse el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria en pacientes que reciben anticoagulantes. La infusión SC continua de Treprostinil no tuvo efecto sobre la farmacodinamia y la farmacocinética de una dosis única de 25 mg de warfarina. No hay datos disponibles sobre las posibles interacciones que llevan a un mayor riesgo de sangrado si se utiliza Treprostinil con donantes de óxido nítrico.

Furosemida
El clearance plasmático de Treprostinil puede reducirse ligeramente en pacientes tratados con furosemida. Esta interacción probablemente se deba a algunas características metabólicas comunes compartidas por ambos medicamentos (glucuroconjugación del grupo carboxilato).
Inductores/inhibidores del citocromo P450 CYP2C8
Gemfibrozil: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de gemfibrozil, un inhibidor de enzima del citocromo P450 CYP2C8, duplica la exposición, tanto C_{max} como AUC, a Treprostinil. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por inhibidores de CYP2C8. Si un inhibidor de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil, fenofibrato y delfazaco) se agrega o quita de la medicación que recibe el paciente después del periodo de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.
Rifampicina: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de rifampicina, un inductor de la enzima CYP2C8, disminuye la exposición a Treprostinil aproximadamente en un 20%. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por la rifampicina. Si se agrega o quita rifampicina de los medicamentos que recibe el paciente después del periodo de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.
Los inductores de CYP2C8 (por ejemplo, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a Treprostinil. Si se agrega o quita un inductor de CYP2C8 de los medicamentos que recibe el paciente después del periodo de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Bosentan
En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 250 mg/día de bosentan y una formulación oral de Treprostinil diolamina (dosis de 2 mg/día por vía oral), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Sildenafil
En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 60 mg/día de sildenafil y una formulación oral de Treprostinil diolamina (dosis de 2 mg/día por vía oral), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No se dispone de datos sobre el uso de Treprostinil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Treprostinil solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil
Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Treprostinil.

Lactancia
Se desconoce si Treprostinil se excreta en la leche humana. Se debe advertir a las mujeres en periodo de lactancia que estén recibiendo Treprostinil que dejen de amamantar.

Datos preclínicos de seguridad
En estudios de 13 y 28 semanas con infusiones SC continuas de Treprostinil sódico, se observaron reacciones en el lugar de la infusión en ratas y perros (edema/eritema, abultamiento/hinchazón, dolor/sensibilidad al tacto). Se observaron efectos clínicos graves en perros (hipoactividad, emesis, heces blandas y edema en el lugar de la infusión) y muerte (asociada con invaginación intestinal y prolapso rectal) en animales a los que se les administró >300 ng/kg/min. En dichos animales se midieron las concentraciones medias de Treprostinil plasmático en un estado de equilibrio de 7,85 ng/ml. Se pueden alcanzar similares niveles plasmáticos en humanos tratados con infusiones de Treprostinil >50 ng/kg/min.
Dado que no se ha demostrado una exposición continua suficiente a Treprostinil para las dosis estudiadas en los ensayos de reproducción en ratas, estos estudios pueden ser insuficientes con respecto a los posibles efectos sobre la fertilidad, el desarrollo prenatal y posnatal.
No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Treprostinil. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostinil.
En resumen, los datos preclínicos no revelan riesgo especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias
TRESUVI[®] tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
El inicio del tratamiento o los ajustes de dosis pueden ir acompañados de efectos adversos como hipotensión sistémica sintomática o mareos que pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas observadas en estudios controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización se clasifican según la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas		
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
Trastornos vasculares	Vasodilatación, rubefacción	Muy frecuentes
	Hipotensión	Frecuente
	Sangrado ¹	Frecuente
	Tromboflebitis ²	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Úlcera	Muy frecuente
	Prurito	Frecuente
	Erupción generalizada (de naturaleza macular o papular)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Dolor de mandíbula	Muy frecuente
	Malgia, artralgia	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuente
	Dolor óseo	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la infusión, reacción en el lugar de la infusión, sangrado o hematoma	Muy frecuentes
	Edema	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	No conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del torrente sanguíneo asociada al catéter venoso central, sepsis, bacteriemia ³	No conocida
	Infección en el lugar de infusión, formación de abscesos en el lugar de infusión SC	No conocida
Trastornos cardíacos	Celulitis	No conocida
	Insuficiencia cardíaca de alto gasto	No conocida

¹ Ver **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**.
² Se han notificado casos de tromboflebitis asociados con infusión intravenosa periférica.
³ Se han informado casos fatales y potencialmente fatales.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Sangrado
Los episodios hemorrágicos fueron frecuentes en pacientes tratados con anticoagulantes. Debido a su acción sobre la agregación plaquetaria, Treprostinil puede aumentar el riesgo de sangrado, tal como se observó un mayor riesgo de epistaxis y hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, hemorragia de encías y melena) en estudios clínicos controlados. También se reportaron hemiparesis, hemianestesia y hematuria, pero estas reacciones ocurrieron con la misma o menor frecuencia que en el grupo placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo de este.

SOBREDOSFICACIÓN
Los síntomas de una sobredosis con Treprostinil son similares a los efectos que limitan los incrementos de dosis e incluyen rubor, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes que presenten síntomas de sobredosis deben reducir o suspender inmediatamente el tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas hasta que hayan desaparecido. El tratamiento debe reiniciarse con precaución bajo control médico y los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar la recurrencia de síntomas no deseados.

No se conoce ningún antídoto.
Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4662-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

CONSERVACIÓN
Conservar las frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.
Una vez iniciado el uso del frasco ampolla, conservar a temperatura menor a 30°C y no utilizar durante más de 30 días.

Infusión SC continua
La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de Treprostinil sin diluir administrado mediante infusión SC subcutánea se mantiene a 37°C por un periodo de 14 días. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

Infusión IV continua con bomba ambulatoria externa
La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de solución de Treprostinil diluido administrado por infusión IV se mantiene a 37°C hasta 24 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

PRESENTACIÓN
TRESUVI[®]/TREPROSTINIL 5 mg/ml: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 5 mg/ml de Treprostinil.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

TUTEUR
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°: 59.612

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
Comercializado por TUTEUR S.A.C.I.F.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Establado en: Lycofrad GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, Alemania o en Recipharm Pharmaceutical Development AB, Gardsvägen 10A, 169 70 Solna, Suecia.

Tresuvi®

Treprostinil 10 mg/ml

SOLUCIÓN INYECTABLE
Vía de administración endovenosa/subcutánea
Venta bajo receta



COMPOSICIÓN

Cada ml de **TRESUVI® 10 mg/ml** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 10 mg.
Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.
Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil 100 mg (como Treprostinil sódico).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina
Código ATC: B01AC21

INDICACIONES

TRESUVI® está indicado en el 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 síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Treprostinil es un análogo de la prostaciclina.
Ejerce un efecto de vasodilatación directa sobre la circulación arterial pulmonar y sistémica, e inhibe la agregación plaquetaria.
En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda y aumentan el gasto cardíaco y el volumen sistólico. El efecto de Treprostinil sobre la frecuencia cardíaca en animales varía con la dosis. No se han observado efectos importantes sobre la conducción cardíaca.

Eficacia clínica en adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar

Estudios clínicos con Treprostinil administrado por vía subcutánea

Dos estudios multicéntricos Fase II, aleatorizados, doble ciego, compararon la infusión subcutánea (SC) continua de Treprostinil con placebo en pacientes con HAP estable. Se incluyeron un total de 469 adultos en ambos estudios: la HAP era idiopática/hereditaria en 270 de los pacientes (grupo de Treprostinil = 134; grupo de placebo = 136), asociada con enfermedades del tejido conectivo, principalmente esclerodermia, en 80 pacientes (grupo de Treprostinil = 41; grupo placebo = 49) y 109 pacientes presentaron HPA asociada a cardiopatía congénita con derivación izquierda-derecha (Treprostinil = 58; placebo = 51). Al inicio del estudio, la distancia media en la prueba de caminata de 6 minutos fue de 326±5 metros en el grupo que recibió la infusión SC de Treprostinil y de 329±5 metros en el grupo placebo. Las dosis de ambos tratamientos se incrementaron progresivamente durante el estudio según los síntomas de HAP y la tolerancia clínica. La dosis media fue 9,3 ng/kg/min en la semana 12 en el grupo de Treprostinil y de 19,1 ng/kg/min en el de placebo. Luego de 12 semanas de tratamiento, la variación media en la distancia de caminata de 6 minutos en comparación con la basal, calculada en la población global de ambos estudios, fue de -2±6,1 metros en los pacientes que recibieron Treprostinil y de -21±6,5 18 metros en los del grupo placebo. Estos resultados reflejaron un efecto medio evaluado por la distancia de caminata de 6 minutos de 19,7 metros ($p = 0,0064$) en comparación con placebo para la población global de ambos estudios. Los cambios medios en comparación con los valores basales en los parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media [PAPm], presión de la aurícula derecha (PAD), resistencia vascular pulmonar (RVP), índice cardíaco (IC) y saturación venosa de oxígeno (SvO2) demostraron que Treprostinil fue superior al placebo. La mayoría de los signos y síntomas de la Hipertensión Pulmonar (síncope, mareos, dolor torácico, fatiga y disnea) fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Además, el índice de disnea-fatiga y el índice de disnea de Borg mejoraron en pacientes tratados con Treprostinil después de 12 semanas ($p < 0,0001$). El análisis de un criterio combinado entre la mejora de la capacidad de ejercicio (distancia de caminata de 6 minutos) de al menos un 10% en comparación con el valor inicial después de 12 semanas, una mejora en al menos una clase de la NYHA en comparación con el valor inicial después de 12 semanas y ausencia de deterioro en el pulmón junto con ausencia de muerte antes de la semana 12 para la población global de ambos estudios demostró que el número de pacientes que respondieron a Treprostinil fue 15,9% (37/233) mientras que 3,4% (8/239) respondieron del grupo placebo. El análisis de subgrupos de la población global mostró un efecto estadísticamente significativo de Treprostinil en comparación con placebo en la distancia de caminata de 6 minutos en la subpoblación de pacientes con HPA idiopática o hereditaria ($p = 0,043$) pero no en el subgrupo de pacientes con HPA asociada a esclerodermia o cardiopatía congénita.

El resultado observado en el criterio de valoración primario (cambio en la distancia de caminata de 6 minutos después de 12 semanas de tratamiento) fue menor que el observado en los controles históricos con bosentan, iloprost y epoprostenol.

No se ha realizado un estudio que compare directamente Treprostinil y epoprostenol en infusión intravenosa (IV).

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

No hay datos de estudios clínicos realizados con comparador activo en pacientes con HAP.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

En humanos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan habitualmente entre las 15 y 18 horas posteriores al inicio de la infusión SC o IV de Treprostinil y son proporcionales a la dosis a velocidades de infusión de 2,5 a 125 ng/kg/min.

La administración SC e IV de Treprostinil demostró bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.

En un estudio farmacocinético crónico de 7 días en 14 voluntarios sanos con dosis de Treprostinil de 2,5 a 15 ng/kg/min administradas por infusión SC, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio alcanzaron niveles máximos 2 veces (01:00 h y 10:00 h, respectivamente) y más de 12 veces (07:00 h y 16:00 h, respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente entre un 20% y un 30% más altas que las concentraciones mínimas.

Biotransformación y eliminación

La vida media de eliminación aparente promedio después de la administración SC osciló entre 1,32 y 1,42 horas después de infusiones durante 6 horas, 4,61 horas después de infusiones durante 72 horas y 2,93 horas después de infusiones que duraron al menos 3 semanas. El volumen medio de distribución de Treprostinil varió entre 1,11 y 1,22 l/kg, y el clearance plasmático osciló entre 586,2 y 646,9 ml/kg/h. El clearance es menor en sujetos obesos (IMC >30 kg/m²).

En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando [¹⁴C] Treprostinil, el 78,6% y el 13,4% de la dosis SC se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, después de 224 horas. No se observó ningún metabolito principal. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, que abarcaban del 10,2% al 15,5% y representaban el 64,4% de la dosis administrada. Tres de los metabolitos son productos de oxidación de la cadena lateral 3-hidroxioctilo, uno es un derivado glucuronconjugado (Treprostinil glucónido) y uno no está identificado. Solo el 3,7% de la dosis se excretó como Treprostinil inalterado en la orina.

Un estudio *in vitro* demostró que Treprostinil no tiene potencial inhibidor de las isoenzimas microsómicas hepáticas humanas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A).

Además, la administración de Treprostinil no tuvo efecto inductor sobre la proteína microsomal hepática, el contenido de citocromo total (CYP) P450 o sobre las actividades de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A.

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

El metabolismo de Treprostinil involucra principalmente a CYP2C8.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n = 4) o moderada (n = 5), Treprostinil a una dosis de 10 kg/kg/min por vía SC durante 150 minutos presentó un área bajo la curva (AUC_{0-24h}) 260% a 510% veces superior, respectivamente, en comparación con los valores observados en sujetos sanos. El clearance en pacientes con insuficiencia hepática se redujo hasta en un 80% en comparación con los adultos sanos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave que requieren diálisis (n = 8), la administración de una dosis única de 1 mg de Treprostinil por vía oral antes y después de la diálisis dio lugar a un AUC_{0-24h} sin alteración significativa en comparación con sujetos sanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

TRESUVI® se administra mediante infusión continua SC o IV. Debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes crónicos, incluídas las infecciones graves del torrente sanguíneo, la infusión SC (en diluir) es el modo preferido de administración y la infusión IV continua se debe reservar para pacientes estabilizados con Treprostinil SC y que se vuelven intolerantes a la vía SC y en quienes estos riesgos se consideran aceptables.

El tratamiento debe ser iniciado y monitoreado por médicos con experiencia en el tratamiento de la HAP.

En adultos

Dosis inicial en pacientes que inician el tratamiento con infusión de prostaciclina

El tratamiento debe ser iniciado bajo una estrecha supervisión médica en un entorno capaz de proporcionar cuidados intensivos.

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1,25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial no es tolerada, la velocidad de infusión se debe reducir a 0,625 ng/kg/min.

Ajustes de dosis

La velocidad de infusión debe aumentarse en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas del tratamiento y luego de 2,5 ng/kg/min por semana.

Los ajustes de dosis se deben realizar de forma individual y bajo supervisión médica para lograr una dosis de mantenimiento en la que los síntomas mejoren y que sea tolerada por el paciente.

La eficacia en los estudios principales de 12 semanas solo se mantuvo si la dosis fue incrementada 3–4 veces en promedio por mes. El objetivo de los ajustes de dosis a lo largo del tratamiento es establecer una dosis con la que mejoren los síntomas de la HAP, al tiempo que se minimicen los efectos farmacológicos excesivos del Treprostinil.

Las reacciones adversas como rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea en general dependen de la dosis de Treprostinil administrada y pueden desaparecer a medida que continúa el tratamiento. Si persisten o se vuelven intolerables para el paciente, la velocidad de infusión se puede reducir para disminuir su intensidad.

Durante las fases de seguimiento de los estudios clínicos, las dosis medias alcanzadas después de 12 meses fueron de 26 ng/kg/min, después de 24 meses de 36 ng/kg/min y después de 48 meses de 42 ng/kg/min.

En pacientes con obesidad (peso >30% del peso corporal ideal) la dosis inicial y los siguientes aumentos de dosis se deben basar en el peso corporal ideal. La interrupción abrupta o las interrupciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil pueden empeorar los síntomas de HAP. Por ello, se recomienda evitar la interrupción brusca del tratamiento con Treprostinil y reiniciar la infusión lo antes posible después de una reducción o interrupción accidental de la dosis.

La estrategia óptima para reiniciar la infusión debe ser determinada caso por caso por personal médico calificado. En la mayoría de los casos, después de una interrupción de unas pocas horas, se puede reiniciar la infusión de Treprostinil utilizando la misma velocidad de infusión. Las interrupciones durante períodos más prolongados pueden requerir que la dosis de Treprostinil sea titulada nuevamente.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes >65 años para determinar si responden de manera diferente a los más jóvenes. En un análisis farmacocinético poblacional, el clearance plasmático de Treprostinil se redujo un 20%. En general, la elección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, lo que refleja mayor frecuencia de deterioro de las funciones hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento.

Población pediátrica

Hay pocos datos en pacientes <18 años. Los estudios clínicos disponibles no establecen si la eficacia y seguridad del esquema posológico recomendado para adultos se puede extrapolar a niños y adolescentes.

Poblaciones de riesgo

Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición plasmática a Treprostinil (AUC) aumenta entre un 260% y un 510% en insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clases A y B), respectivamente. El clearance plasmático se redujo hasta un 80% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de aumento de la exposición sistémica, lo que puede reducir la tolerabilidad y dar lugar a un aumento de las reacciones adversas dependientes de la dosis. La dosis inicial de Treprostinil se debe reducir a 0,625 ng/kg/min y se debe aumentar con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El Treprostinil no se elimina por diálisis.

Método de transición al tratamiento intravenoso con epoprostenol

Cuando se requiere transición a epoprostenol IV, esta debe llevarse a cabo bajo estricta supervisión médica. Puede ser útil seguir el siguiente esquema sugerido de transición de tratamiento: Las infusiones de Treprostinil primero se deben reducir lentamente en 2,5 ng/kg/min. Después de al menos 1 hora con la nueva dosis de Treprostinil, se puede iniciar el tratamiento con epoprostenol a una dosis máxima de 2 ng/kg/min. Luego, la dosis de Treprostinil se debe disminuir en intervalos posteriores de al menos 2 horas y, al mismo tiempo, la dosis de epoprostenol se debe aumentar gradualmente después de mantener la dosis inicial durante al menos una hora.

Modo de administración

Administración subcutánea o intravenosa

Administración mediante infusión subcutánea continua

TRESUVI® se administra mediante infusión continua por vía SC a través de un catéter SC utilizando una bomba de infusión ambulatoria.

Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso a una bomba de infusión y equipos de infusión SC de reemplazo en caso de que el equipo presente un mal funcionamiento accidental.

La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar **TRESUVI®** sin diluir por vía SC debe:

- (1) Ser pequeña y liviana.
- (2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,002 ml/h.
- (3) Contar con alarmas de obstrucción, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.
- (4) Tener una exactitud de suministro de ±6%.
- (5) Funcionar por presión positiva (continua o pulsada).

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

Los pacientes deben estar entrenados en el uso y programación de la bomba, y en la conexión y cuidado del equipo de infusión.

Lavar la línea de infusión mientras está conectado al paciente puede provocar una sobredosis accidental.

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

$$\nabla \text{ (ml/h)} = \frac{D \text{ (ng/kg/min)} \times P \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{concentración de Treprostinil (mg/ml)}]}{1}$$

D = dosis prescrita expresada en ng/kg/min
P = peso corporal del paciente expresado en kg

TRESUVI® está disponible en concentraciones de 1 mg/ml, 2,5 mg/ml; 5 mg/ml y 10 mg/ml.

Para la infusión SC, **TRESUVI®** se administra **sin diluir** a una velocidad de infusión (ml/h) basada en la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la presentación (mg/ml) que se está utilizando (ver Tabla 1). Durante el uso, se puede administrar una única carga en el depósito (seringa) de **TRESUVI®** sin diluir por hasta 14 días a 37°C. La velocidad de **infusión SC** se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (ml/h)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006}{\text{Concentración del frasco ampolla de TRESUVI® (mg/ml)}}$$

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

Los siguientes son ejemplos de cálculo para la **infusión SC**:

Ejemplo 1:

Para una persona de 60 kg a la dosis inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min utilizando una concentración de **TRESUVI®** de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

Ejemplo 2:

Para una persona de 65 kg a la dosis de 40 ng/kg/min utilizando una concentración de **TRESUVI®** de 5 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

La **Tabla 1** proporciona orientación para las velocidades de infusión SC de **TRESUVI®** 10 mg/ml para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 155 ng/kg/min.

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

Administración intravenosa continua mediante una bomba ambulatoria externa

TRESUVI® se administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de infusión ambulatoria externa. También se puede utilizar una cánula IV periférica temporal, colocada preferentemente en una vena de gran calibre. La administración mediante una infusión IV periférica durante más de unas pocas horas puede estar asociada a más riesgo de tromboflebitis.

Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión de reemplazo en caso de que el equipo no funcione correctamente.

En general, la bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar **TRESUVI®** diluido debe:

- (1) Ser pequeña y liviana.
- (2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,05 ml/h. Los flujos habituales oscilarían entre 0,4 ml y 2 ml por hora.
- (3) Contar con alarmas de obstrucción/falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.
- (4) Tener una exactitud de suministro de ±6% o superior de la dosis por hora.
- (5) Funcionar por presión positiva.

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

TRESUVI® debe ser diluido con agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable y se administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central colocado quirúrgicamente, o temporalmente a través de una cánula IV periférica, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración por vía IV.

Cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria externa y un depósito adecuados, se debe seleccionar en primer lugar una velocidad de infusión IV para lograr un tiempo predeterminado de infusión. La duración máxima del uso de **TRESUVI®** diluido no debe ser superior a 24 horas.

Ejemplo 4:

Para una persona de 75 kg a una dosis de 30 ng/kg/min, con una velocidad de infusión IV predetermined de 2 ml/h y un depósito de 100 ml, la concentración de la solución de Treprostinil diluido IV se calculará de la siguiente manera:

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (ng/ml)} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0.00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml (67500 ng/ml)}$$

La cantidad de **TRESUVI®** (utilizando la presentación de 2,5 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

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

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 4 se preparará mediante la adición de 2,7 ml de **TRESUVI®** 2,5 mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen de diluyente para obtener un volumen total de 100 ml en el depósito. La velocidad de flujo de la bomba para este ejemplo A ajustará 1,2 ml/h.

La **Tabla 2** proporciona orientación para el volumen (ml) de **TRESUVI®** 10 mg/ml a diluir en depósitos de 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocidades de infusión de 0,4; 1 o 2 ml/h, respectivamente) para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 100 ng/kg/min.

Tabla 2. Volumen (ml) de TRESUVI® 10 mg/ml para diluir en cartuchos o jeringas de 20 ml (velocidad de infusión 0,4 ml/h, 50 ml (velocidad de infusión 1 ml/h), cartucho de 100 ml (velocidad de infusión 2 ml/h)															
Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (kg)														
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	100
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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
80	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
85	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
90	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
95	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
100	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

Capacitación para pacientes que reciben infusión intravenosa continua con bomba ambulatoria externa

El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar de que el paciente esté capacitado y sea responsable para utilizar el equipo de infusión elegido. Se debe continuar la instrucción y supervisión personal hasta que se considere que el paciente es competente para cambiar las infusiones, modificar las velocidades de infusión/dosis según las indicaciones, y responder a las alarmas comunes del equipo. Los pacientes deben ser entrenados en la técnica aséptica adecuada para preparar el depósito de infusión de Treprostinil y conectar la línea de administración. El paciente debe tener a disposición las instrucciones escritas, ya sea del fabricante de la bomba o consejos específicamente adaptados por el médico, incluidas las acciones normales de administración de medicamentos, consejos sobre cómo manejar obstrucciones y otras alarmas de la bomba, y datos de contacto en caso de emergencia.

Minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter cuando se utiliza una bomba ambulatoria externa

Las infusiones IV crónicas de Treprostinil a través de un catéter venoso central permanente están asociadas con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo. Se debe prestar especial atención a las siguientes recomendaciones para minimizar el riesgo de dichas infecciones:

Principios generales

- Uso de un catéter venoso central (CVC) tunelizado con manguito (cuff) y un número mínimo de puertos.
- Inserción del CVC utilizando técnicas de barrera estériles.
- Uso de técnicas asépticas y adecuadas de higiene de manos cuando se inserta, reemplaza, accede, repara el CVC o cuando se examina y/o limpia y cubre el lugar de inserción del catéter.
- Utilización de una gasa estéril (reemplazada cada dos días) o un apósito semipermeable transparente estéril (reemplazado al menos cada siete días) para cubrir el lugar de inserción del catéter.
- El apósito debe ser reemplazado si se humedece, afloja o ensucia o después de examinar el lugar.
- No se deben aplicar pomadas o cremas antibióticas tópicas, ya que pueden promover infecciones fúngicas y bacterianas resistentes a los antimicrobianos.

Duración de la solución de TRESUVI® diluida

- La máxima duración del producto diluido no debe ser superior a 24 horas.

Uso del filtro en línea de 0,2 micrones

- Se debe colocar un filtro de 0,2 micrones entre el tubo de infusión y el conector del catéter y reemplazarlo cada 24 horas en el momento de cambiar el depósito de infusión.

Otras dos recomendaciones que son potencialmente importantes para la prevención de infecciones del torrente sanguíneo por organismos gramnegativos transmitidos por agua se relacionan con el manejo del conector del catéter. La mismas incluyen:

Uso de un sistema conector cerrado de tabique preabierto

- El uso de un sistema cerrado (con conexión personal preabierto en lugar de válvula antirretorno), asegura que el lumen del catéter se selle cada vez que se desconecta el sistema de infusión, evitando el riesgo de contaminación microbiana.
- El dispositivo conector cerrado de tabique preabierto debe ser reemplazado cada 7 días.

Sistema de infusión con conexiones Luer lock

Es probable que aumente el riesgo de contaminación con organismos gramnegativos transmitidos por agua si una conexión Luer lock está húmeda en el momento de cambiar la línea de infusión o el sistema cerrado. Por lo tanto:

- Se debe desalentar la natación y la inmersión del sistema de infusión en el lugar de conexión con el conector del catéter.
- En el momento de reemplazar el dispositivo cerrado, no debe haber agua visible en las roscas del conector Luer lock.
- La línea de infusión solo debe desconectarse del dispositivo conector cerrado una vez cada 24 horas en el momento del reemplazo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Treprostinil o a alguno de los excipientes.

Hipertensión Arterial Pulmonar relacionada con enfermedad venoclusiva.

Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción grave del ventrículo izquierdo.

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracranial, lesión u otra condición hemorrágica.

Defectos valvulares congénitos con disfunción miocárdica clínicamente relevante no relacionada con Hipertensión Pulmonar.

Enfermedad coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio ocurrido en los últimos seis meses; insuficiencia cardíaca descompensada que no está bajo una estrecha supervisión médica; arritmias graves; eventos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) ocurridos en los últimos tres meses.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

El tratamiento con Treprostinil puede ser prolongado, por lo que se debe evaluar cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar la administración mediante un catéter y manipular un equipo de infusión.

Treprostinil es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostinil puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica en pacientes que presenten presión arterial sistémica baja. No se recomienda el tratamiento en pacientes con presión arterial sistólica <85 mmHg.

Se recomienda monitorear la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier ajuste de dosis con la indicación de interrumpir la infusión si se presentan síntomas de hipotensión o la presión arterial sistólica es <85 mmHg.

Se deben evitar la interacción brusca o reducciones importantes repetidas de la dosis de Treprostinil ya que pueden empeorar los síntomas de HAP. Si un paciente desarrolla edema pulmonar durante el tratamiento con Treprostinil, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad venoclusiva pulmonar asociada y se debe suspender el tratamiento.

Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) eliminan Treprostinil más lentamente.

El beneficio del tratamiento SC de Treprostinil no ha sido establecido en pacientes con síntomas de HAP de la Clase Funcional IV de la NYHA.

No se ha estudiado la relación eficacia/seguridad de Treprostinil en la HAP asociada con derivación cardíaca izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por VIH.

En los pacientes con insuficiencia hepática se deberá administrar la dosis con precaución.

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

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

La administración concomitante de un inhibidor del CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) puede aumentar la exposición, tanto C_{max} como AUC, a Treprostinil. Es probable que la mayor exposición aumente las reacciones adversas asociadas con la administración de Treprostinil, por lo que se debe considerar la reducción de la dosis.

La administración concomitante de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede disminuir la exposición a Treprostinil. Es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica, por lo que se debe considerar un aumento de la dosis de Treprostinil.

Riesgos de la administración por vía intravenosa

Se han reportado infecciones del torrente sanguíneo y sepsis asociadas al catéter venoso central en pacientes que reciben Treprostinil por infusión IV. Estos riesgos son atribuibles al sistema de administración.

Una encuesta retrospectiva del Centers for Disease Control (CDC) de 7 centros de Estados Unidos que utilizaron Treprostinil por vía IV con la bomba ambulatoria externa para el tratamiento de la HAP informó una tasa de incidencia de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter de 1,10 eventos por 1000 días de catéter. Los médicos deben conocer la variedad de posibles organismos gramnegativos y grampositivos que pueden infectar a los pacientes con catéteres venosos centrales a largo plazo. Por lo tanto, la infusión SC continua (sin diluir) es el modo preferido de administración. El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar que el paciente esté capacitado y sea responsable para usar el equipo de infusión elegido.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores

La administración concomitante de Treprostinil con diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica.

Inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs y anticoagulantes

Como Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria, la administración concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs, donantes de óxido nítrico o anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de sangrado. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que reciben anticoagulantes. Debe evitarse el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria en pacientes que reciben anticoagulantes. La infusión SC continua de Treprostinil no tuvo efecto sobre la farmacodinamia y la farmacocinética de una dosis única de 25 mg de warfarina. No hay datos disponibles sobre las posibles interacciones que llevan a un mayor riesgo de sangrado si se utiliza Treprostinil con donantes de óxido nítrico.

Furosemida

El clearance plasmático de Treprostinil puede reducirse ligeramente en pacientes tratados con furosemida. Esta interacción probablemente se deba a algunas características metabólicas comunes compartidas por ambos medicamentos (glucuroconjugación del grupo carboxilato).

Inductores/inhibidores del citocromo P450 CYP2C8

Gemfibrozil: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de gemfibrozil, un inhibidor de enzimas del citocromo P450 CYP2C8, duplica la exposición, tanto C_{max} como AUC, a Treprostinil. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por inhibidores de CYP2C8. Si un inhibidor de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil, trimetoprima y deferasirox) se agrega o quita de la medicación que recibe el paciente después del periodo de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Rifampicina: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de rifampicina, un inductor de la enzima CYP2C8, disminuye la exposición a Treprostinil aproximadamente en un 20%. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por la rifampicina. Si se agrega o quita rifampicina de los medicamentos que recibe el paciente después del periodo de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Los inductores de CYP2C8 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a Treprostinil. Si se agrega o quita un inductor de CYP2C8 de los medicamentos que recibe el paciente después del periodo de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Bosentan

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 250 mg/día de bosentan y una formulación oral de Treprostinil diolamina (dosis de 2 mg/día por vía oral), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Sildenafil

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 60 mg/día de sildenafil y una formulación oral de Treprostinil diolamina (dosis de 2 mg/día por vía oral), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de Treprostinil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Treprostinil solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil

Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Treprostinil.

Lactancia

Se desconoce si Treprostinil se excreta en la leche humana. Se debe advertir a las mujeres en periodo de lactancia que estén recibiendo Treprostinil que dejen de amamantar.

Datos preclínicos de seguridad

En estudios de 13 y 26 semanas con infusiones SC continuas de Treprostinil sódico, se observaron reacciones en el lugar de la infusión en ratas y perros (edema/irritación, abultamiento/hinchazón, dolor/sensibilidad al tacto). Se observaron efectos clínicos graves en perros (hipocapnidad, emesis, heces blandas y edema en el lugar de la infusión) y muerte (asociada con invaginación intestinal y prolapso rectal) en animales a los que se les administró >300 ng/kg/min. En dichos animales se midieron concentraciones medias de Treprostinil plasmático en estado de equilibrio de 7,85 ng/ml. Se pueden alcanzar similares niveles plasmáticos en humanos tratados con infusiones de Treprostinil >50 ng/kg/min. Dado que no se ha demostrado una exposición continua suficiente a Treprostinil para las dosis estudiadas en los ensayos de reproducción en ratas, estos estudios pueden ser insuficientes con respecto a los posibles efectos sobre la fertilidad, el desarrollo prenatal y posnatal.

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Treprostinil. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostinil.

En resumen, los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

TRESUVI® tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El inicio del tratamiento o los ajustes de dosis pueden ir acompañados de efectos adversos como hipotensión sistémica sintomática o mareos que pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en estudios controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización se clasifican según la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas		
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
Trastornos vasculares	Vasodilatación, rubefacción	Muy frecuentes
	Hipertensión	Frecuente
	Sangrado ¹	Frecuente
	Tromboflebitis ²	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Muy frecuente
	Prurito	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Erupción generalizada (de naturaleza macular o papular)	No conocida
	Dolor de mandíbula	Muy frecuente
	Malgia, artralgia	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuente
	Dolor óseo	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la infusión, reacción en el lugar de la infusión, sangrado o hematoma	Muy frecuentes
	Edema	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	No conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del torrente sanguíneo asociada al catéter venoso central, sepsis, bacteriemia ³	No conocida
	Infección en el lugar de infusión, formación de abscesos en el lugar de infusión SC	No conocida
	Celulitis	No conocida
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca de alto gasto	No conocida

¹ Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

² Se han notificado casos de tromboflebitis asociados con infusión intravenosa periférica.

³ Se han informado casos fatales y potencialmente fatales.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Sangrado

Los episodios hemorrágicos fueron frecuentes en pacientes tratados con anticoagulantes. Debido a su acción sobre la agregación plaquetaria, Treprostinil puede aumentar el riesgo de sangrado, tal como se observó una mayor incidencia de epistaxis y hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, hemorragia de encías y melena) en estudios clínicos controlados. También se reportaron hemoptisis, hematemesis y hematuria, pero estas reacciones ocurrieron con la misma o menor frecuencia que en el grupo placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo de este.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de una sobredosis con Treprostinil son similares a los efectos que limitan los incrementos de dosis e incluyen rubor, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes que presenten síntomas de sobredosis deben reducir o suspender inmediatamente el tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas hasta que hayan desaparecido. El tratamiento debe reiniciarse con precaución bajo control médico y los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar la recurrencia de síntomas no deseados.

No se conoce ningún antídoto.

Ante la eventualidad de una sobredosis/cación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6668/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.

Una vez iniciado el uso del frasco ampolla, conservar a temperatura menor a 30°C y no utilizar durante más de 30 días.

Infusión SC continua

La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de Treprostinil sin diluir administrado mediante infusión SC subcutánea se mantiene a 37°C por un periodo de 14 días. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

Infusión IV continua con bomba ambulatoria externa

La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de solución de Treprostinil diluido administrado por infusión IV se mantiene a 37°C hasta 24 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

PRESENTACIÓN

TRESUVI®/TREPROSTINIL 10 mg/ml: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 10 mg/ml de Treprostinil.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.612

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Comercializado por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Elaborado en:

Lycocontract GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, Alemania o en Recipharm Pharmaceutical Development AB, Gardsvagen 10A, 169 70 Solna, Suecia.

Fecha de Emisión: Agosto de 2024

M_SMP_C_TREP111_4_AR