

Tresuvi® 5 mg/ml

Treprostinilo 5 mg/ml

SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Vía de administración infusión intravenosa y subcutánea

Venta bajo receta profesional

Industria Austria

COMPOSICIÓN

Cada ml de **TRESUVI®** 5 mg/mL contiene: Treprostinilo 5 mg (como Treprostinilo sódico).
Excipientes: metacresol 3 mg/mL, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.
Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinilo 50 mg (como Treprostinilo 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

El treprostinilo es un análogo de la prostaciclina. Ejerce un efecto vasodilatador directo en la circulación arterial pulmonar y sistémica, e inhibe la agregación plaquetaria. En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda, y aumentan el gasto cardíaco y el volumen de eyección sistólico. El efecto del treprostinilo sobre la frecuencia cardíaca en animales varía en función de la dosis. No se ha observado ningún efecto destacable sobre la conducción cardíaca.

FARMACOCINÉTICA

En seres humanos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio estacionario se alcanzan habitualmente dentro de las 15 a 18 horas posteriores al inicio de la perfusión subcutánea o intravenosa de treprostinilo. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio estacionario de treprostinilo son proporcionales a la dosis con velocidades de perfusión de 2,5 hasta 125 nanogramos/kg/min. La administración subcutánea e intravenosa de treprostinilo demostró bioequivalencia en estado de equilibrio estacionario en una dosis de 10 nanogramos/kg/min. La media de la semivida de eliminación aparente tras la administración subcutánea fue de 1,32 a 1,42 horas tras perfusiones de más de 6 horas, de 4,61 horas tras perfusiones de más de 72 horas, y de 2,93 horas tras perfusiones con una duración de tres semanas como mínimo. El volumen de distribución medio de treprostinilo fue de 1,11 a 1,22 l/kg, y el aclaramiento plasmático fue de 586,2 a 646,9 ml/kg/h. El aclaramiento es menor en los pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²). En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando treprostinilo radiomarcado [¹⁴C], se recuperó el 78,6% y 13,4% de la dosis radioactiva subcutánea en la orina y las heces, respectivamente, en un periodo de 224 horas. No se observó ningún metabolito predominante. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, en porcentajes del 10,2% al 15,5% de la dosis administrada. Estos cinco metabolitos representaron un total combinado del 64,4%. Tres son productos de la oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiociclo, uno es un derivado glucuroconjugado (treprostinilo glucurónido) y el último no ha sido identificado. Solo se recuperó un 3,7% de la dosis en la orina en forma inalterada. En un estudio farmacocinético con perfusión subcutánea continua durante 7 días en 14 voluntarios sanos, con dosis de treprostinilo de entre 2,5 a 15 nanogramos/kg/min, las concentraciones plasmáticas de treprostinilo en estado de equilibrio estacionario alcanzaron niveles máximos en dos ocasiones (a la 1 a.m. y 10 a.m. respectivamente) y niveles mínimos en dos ocasiones (a las 7 a.m. y 4 p.m. respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente 20% a 30% mayores que las concentraciones mínimas. Un estudio in vitro mostró ausencia de potencial inhibitorio del treprostinilo con respecto a las isoenzimas hepáticas microsomales del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A). Además, la administración de treprostinilo no tuvo ningún efecto inductor en las proteínas microsomales hepáticas, el contenido total de citocromo (CYP) P450 ni en la actividad de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A. Se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con paracetamol (4 g/día) y warfarina (25 mg/día) en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del treprostinilo. Un estudio llevado a cabo con warfarina no encontró ninguna interacción farmacodinámica ni farmacocinética aparentes entre el treprostinilo y la warfarina. El treprostinilo es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP2C8.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Adultos

Inicio del tratamiento para pacientes sin tratamiento previo con prostaciclinas

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

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

Ajustes de la dosis

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Población de riesgo

Insuficiencia hepática

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

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

Insuficiencia renal

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

Cambio a un tratamiento con epoprostenol intravenoso

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

Modo de administración

Perfusión subcutánea continua

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

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

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

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

El reservorio debe ser hecho de polipropileno o vidrio.

Los pacientes deben ser instruidos sobre el modo de empleo y de programación de la bomba de perfusión, así como sobre la conexión y mantenimiento del equipo de perfusión. Purgar la línea de perfusión cuando ésta está conectada al paciente puede provocar una sobredosis accidental.

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

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

D = dosis prescrita expresada en ng/kg/min

P = peso corporal del paciente expresado en kg

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

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

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

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®** 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® 5 mg/ml															
Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (Kg)														
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	
10	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.010	0.011	0.011	0.012	
12.5	0.005	0.006	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.011	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015	
15	0.006	0.007	0.008	0.009	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	
17.5	0.007	0.008	0.009	0.011	0.012	0.013	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.021	
20	0.008	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024	
22.5	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.016	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024	0.026	0.027	
25	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030	
27.5	0.012	0.013	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.026	0.028	0.030	0.031	0.033	
30	0.013	0.014	0.016	0.018	0.020	0.022	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.032	0.034	0.036	
32.5	0.014	0.016	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.033	0.035	0.037	0.039	
35	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.040	0.042	
37.5	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045	
40	0.017	0.019	0.022	0.024	0.026	0.029	0.031	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	
42.5	0.018	0.020	0.023	0.026	0.028	0.031	0.033	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	0.051	
45	0.019	0.022	0.024	0.027	0.030	0.032	0.035	0.038	0.041	0.043	0.046	0.049	0.051	0.054	
47.5	0.020	0.023	0.026	0.029	0.031	0.034	0.037	0.040	0.043	0.046	0.048	0.051	0.054	0.057	
50	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060	
55	0.023	0.026	0.030	0.033	0.036	0.040	0.043	0.046	0.050	0.053	0.056	0.059	0.063	0.066	
60	0.025	0.029	0.032	0.036	0.040	0.043	0.047	0.050	0.054	0.058	0.061	0.065	0.068	0.072	
65	0.027	0.031	0.035	0.039	0.043	0.047	0.051	0.055	0.059	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078	
70	0.029	0.034	0.038	0.042	0.046	0.050	0.055	0.059	0.063	0.067	0.071	0.076	0.080	0.084	
75	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090	
80	0.034	0.038	0.043	0.048	0.053	0.058	0.062	0.067	0.072	0.077	0.082	0.086	0.091	0.096	

Las áreas sombreadas indican la velocidad de infusión más alta respaldada por una jeringa cambiada cada tres días.

(Una velocidad de infusión de 0,034 ml/h durante 72 horas corresponde a un volumen de 2,448 ml).

Administración mediante infusión intravenosa continua

TRESUVI® se administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de infusión ambulatoria. 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 expone a un mayor riesgo de sufrir 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 capaz de ajustar las velocidades de perfusión en incrementos de aproximadamente 0,05 ml/h. Las velocidades de flujo típicas deben estar entre 0,4 ml y 2 ml por hora;
- 3) 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 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:

$$\text{Paso 1} \quad \text{Concentración intravenosa de TRESUVI® diluido (mg/ml)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006}{\text{Velocidad de perfusión intravenosa (ml/h)}}$$

La cantidad de **TRESUVI®** necesaria para proporcionar la concentración IV diluida requerida para el tamaño del depósito dado, se puede calcular utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Paso 2} \quad \text{Cantidad de TRESUVI® (ml)} = \frac{\text{Concentración intravenosa de Treprostinilo diluido (mg/ml)}}{\text{Concentración del frasco ampolla de TRESUVI® (mg/ml)}} \times \text{Volumen total de la solución de Treprostinilo diluido en el depósito (ml)}$$

La cantidad calculada de **TRESUVI®** se agrega a continuación del depósito junto con el volumen suficiente de diluyente (agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable) para alcanzar el volumen total esperado en el depósito.

Los siguientes son ejemplos de cálculos de infusión IV:

Ejemplo 3:

Para una persona de 60 kg a una dosis de 5 ng/kg/min, con una velocidad de infusión IV predeterminada de 1 ml/h y un depósito de 100 mL, la concentración de la solución IV de Treprostinilo diluido se calculará de la siguiente manera:

$$\text{Paso 1} \quad \text{Concentración intravenosa de Treprostinilo diluido (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml (18000 ng/ml)}$$

La cantidad de **TRESUVI®** (utilizando la presentación de 1 mg/ml) necesaria para una concentración de treprostinilo diluido de 0,018 mg/ml y un volumen total de 50 ml se calculará de la siguiente manera:

$$\text{Paso 2} \quad \text{Cantidad de TRESUVI® (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

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)	Peso del paciente (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0.150	0.180	0.210	0.240	0.270	0.300	0.330	0.360	0.390	0.420	0.450	0.480	0.510	0.540	0.570	0.600
12.5	0.188	0.225	0.263	0.300	0.338	0.375	0.413	0.450	0.488	0.525	0.563	0.600	0.638	0.675	0.713	0.750
15	0.225	0.270	0.315	0.360	0.405	0.450	0.495	0.540	0.585	0.630	0.675	0.720	0.765	0.810	0.855	0.900
17.5	0.263	0.315	0.368	0.420	0.473	0.525	0.578	0.630	0.683	0.735	0.788	0.840	0.893	0.945	0.998	1.050
20	0.300	0.360	0.420	0.480	0.540	0.600	0.660	0.720	0.780	0.840	0.900	0.960	1.020	1.080	1.140	1.200
22.5	0.338	0.405	0.473	0.540	0.608	0.675	0.743	0.810	0.878	0.945	1.013	1.080	1.148	1.215	1.283	1.350
25	0.375	0.450	0.525	0.600	0.675	0.750	0.825	0.900	0.975	1.050	1.125	1.200	1.275	1.350	1.425	1.500
27.5	0.413	0.495	0.578	0.660	0.743	0.825	0.908	0.990	1.073	1.155	1.238	1.320	1.403	1.485	1.568	1.650
30	0.450	0.540	0.630	0.720	0.810	0.900	0.990	1.080	1.170	1.260	1.350	1.440	1.530	1.620	1.710	1.800
32.5	0.488	0.585	0.683	0.780	0.878	0.975	1.073	1.170	1.268	1.365	1.463	1.560	1.658	1.755	1.853	1.950
35	0.525	0.630	0.735	0.840	0.945	1.050	1.155	1.260	1.365	1.470	1.575	1.680	1.785	1.890	1.995	2.100
37.5	0.563	0.675	0.788	0.900	1.013	1.125	1.238	1.350	1.463	1.575	1.688	1.800	1.913	2.025	2.138	2.250
40	0.600	0.720	0.840	0.960	1.080	1.200	1.320	1.440	1.560	1.680	1.800	1.920	2.040	2.160	2.280	2.400
42.5	0.638	0.765	0.893	1.020	1.148	1.275	1.403	1.530	1.658	1.785	1.913	2.040	2.168	2.295	2.423	2.550
45	0.675	0.810	0.945	1.080	1.215	1.350	1.485	1.620	1.755	1.890	2.025	2.160	2.295	2.430	2.565	2.700
47.5	0.713	0.855	0.998	1.140	1.283	1.425	1.568	1.710	1.853	1.995	2.138	2.280	2.423	2.565	2.708	2.850
50	0.750	0.900	1.050	1.200	1.350	1.500	1.650	1.800	1.950	2.100	2.250	2.400	2.550	2.700	2.850	3.000
55	0.825	0.990	1.155	1.320	1.485	1.650	1.815	1.980	2.145	2.310	2.475	2.640	2.805	2.970	3.135	3.300
60	0.900	1.080	1.260	1.440	1.620	1.800	1.980	2.160	2.340	2.520	2.700	2.880	3.060	3.240	3.420	3.600
65	0.975	1.170	1.365	1.560	1.755	1.950	2.145	2.340	2.535	2.730	2.925	3.120	3.315	3.510	3.705	3.900
70	1.050	1.260	1.470	1.680	1.890	2.100	2.310	2.520	2.730	2.940	3.150	3.360	3.570	3.780	3.990	4.200
75	1.125	1.350	1.575	1.800	2.025	2.250	2.475	2.700	2.925	3.150	3.375	3.600	3.825	4.050	4.275	4.500
80	1.200	1.440	1.680	1.920	2.160	2.400	2.640	2.880	3.120	3.360	3.600	3.840	4.080	4.320	4.560	4.800

Capacitación para pacientes que reciben infusión intravenosa continua

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 Treprostinilo 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

Las infusiones IV crónicas de Treprostinilo 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 tras 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 de un filtro en línea de 0,2 micras
- Se debe colocar un filtro de 0,2 micras entre el tubo de infusión y el conector del catéter, que se reemplazará cada 24 horas al momento de cambiar el depósito de infusión.

Otros 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 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.

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

TRESUVI® puede ser administrado mediante perfusión intravenosa continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de perfusión implantable totalmente interna colocada quirúrgicamente, con el fin de administrar **TRESUVI®** por vía intravenosa, equipada con una alarma (que integra alarma de oclusión y de batería baja), y un filtro interno de 0,22 µm para limitar el riesgo de infección sistémica. Las bombas implantables de caudal fijo están disponibles con distintas opciones/modelos de volumen de reservorio, a fin de permitir la perfusión de las dosis individuales adecuadas y evitar situaciones de sobredosis o dosis insuficiente. La vida útil del tabique deberá ser, como mínimo, de 500 punciones para el puerto de llenado, y 250 punciones para el puerto del catéter.

Consultar exclusivamente en el manual del fabricante de la bomba las instrucciones específicas relativas a la preparación, implante, monitorización y recarga de la bomba. En función de los datos experimentales de estabilidad disponibles, es preferible, de ser posible, usar una concentración superior a 0,5 mg/ml para llenar el reservorio de la bomba implantable. Los detalles completos para los cálculos tomando en consideración el peso y las características de la bomba aparecen en el manual del fabricante de la bomba.

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

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

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

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

Las bombas de perfusión implantables de caudal fijo pueden mostrar desviaciones de la velocidad de perfusión a lo largo de su uso. El uso clínico seguro de la bomba implantada se asegura comparando el caudal clínico real medido por un profesional sanitario familiarizado con el uso de bombas en cada recarga, considerando el volumen de fármaco residual remanente en la bomba. Se debe seguir el manual del fabricante de la bomba en cada recarga, para determinar la acción adecuada a realizar. Se deberá indicar al paciente que se ponga en contacto de inmediato con el centro hospitalario de tratamiento en caso de una alarma de oclusión.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hipertensión arterial pulmonar asociada a una enfermedad venooclusiva.
- Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción grave de la ventrícula izquierda.
- Insuficiencia hepática grave (estadio C en la escala Child-Pugh).
- Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracraneal, traumatismo reciente u otra afección hemorrágica.
- Defectos valvulares congénitos o adquiridos con repercusión miocárdica clínicamente relevante no relacionada con hipertensión arterial pulmonar.
- Cardiopatía coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio sufrido en los seis últimos meses; insuficiencia cardíaca descompensada si no se encuentra bajo estrecha supervisión médica; arritmias graves; lesiones cerebrovasculares (por ej., accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) sufridas en los tres últimos meses.

Advertencias y precauciones especiales de uso

La decisión de iniciar el tratamiento con treprostinilo deberá tomar en consideración la elevada probabilidad de que deba continuarse una perfusión continua por un período prolongado. Por lo tanto, deberá considerarse cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar y responsabilizarse de un catéter permanente y un dispositivo de perfusión. El treprostinilo es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. En pacientes con una presión arterial sistólica baja, el tratamiento con treprostinilo puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una presión arterial sistólica inferior a 85 mmHg. Se recomienda vigilar la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier modificación de la dosis, con instrucciones de detener la perfusión si aparecen síntomas de hipotensión, o si se detecta una presión arterial sistólica igual o inferior a 85 mmHg. La interrupción brusca o una reducción importante y repentina de la dosis de treprostinilo pueden provocar la reaparición en la hipertensión arterial pulmonar. Si un paciente sufre edema pulmonar durante el tratamiento con treprostinilo, deberá considerarse la posibilidad de una enfermedad venooclusiva pulmonar asociada. El tratamiento deberá suspenderse. Los pacientes obesos (IMC superior a 30 kg/m²) eliminan el treprostinilo más lentamente. No se ha establecido el beneficio del tratamiento subcutáneo con treprostinilo en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar más grave (clase funcional IV según clasificación de la NYHA). No se ha estudiado la relación eficacia/seguridad del treprostinilo en la hipertensión arterial pulmonar asociada a comunicación izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por VIH. En los pacientes con insuficiencia hepática se deberá administrar la dosis con precaución. Se recomienda precaución en las situaciones en las que treprostinilo puede aumentar el riesgo de hemorragias al inhibir la agregación plaquetaria. Este medicamento contiene un máximo de 36,8 mg de sodio por vial de 10 ml, equivalente a 1,8% de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto. La administración simultánea de un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP)2C8 (por ej. gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (tanto C_{max} como AUC) al treprostinilo. El aumento de la exposición aumenta la probabilidad de acontecimientos adversos asociados a la administración de treprostinilo. Se deberá considerar la reducción de la dosis de treprostinilo. La administración conjunta de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ej. rifampicina) puede disminuir la exposición sistémica a treprostinilo. Una exposición sistémica baja puede reducir la eficacia clínica. Se deberá considerar un aumento de la dosis de treprostinilo.

Reacciones adversas asociadas al sistema de administración por vía intravenosa

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones que deben tenerse en cuenta

+ Diuréticos, agentes antihipertensivos u otros vasodilatadores

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

+ Antiagregantes plaquetarios, incluyendo AINEs y anticoagulantes

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

+ Furosemida

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

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

Gemfibrozilo – Los estudios farmacocinéticos en seres humanos con diolamina de treprostinilo por vía oral indicaron que la administración conjunta del inhibidor de enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C8 gemfibrozilo duplica la exposición sistémica (tanto C_{max} y AUC) a treprostinilo. No se ha determinado si los inhibidores de la isoenzima CYP2C8 alteran la seguridad y la eficacia del treprostinilo por vía parenteral (subcutánea o intravenosa). Si a la medicación que recibe el paciente se añade o se retira un inhibidor de CYP2C8 (por ej., gemfibrozilo, trimetoprim y deferasiro) después del período de determinación de la dosis, se debe considerar un reajuste de la dosis de treprostinilo.

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

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

+ Bosentán

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

+ Sildenafil

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios controlados con placebo y en la experiencia después comercialización con treprostinilo se clasifican conforme a la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥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) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas		
Clasificación por órgano o sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy 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
	Erupción generalizada (de naturaleza macular o papular)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Dolor de mandíbula	Muy frecuente
	Mialgia, 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
	Infección del torrente sanguíneo asociada al catéter venoso central, sepsis, bacteriemia ³	No conocida
Infecciones e infestaciones	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

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

** Se han notificado casos potencialmente mortales y mortales

§ Ver la sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas»

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Todas las instancias de sospecha de episodios adversos deben informarse al Ministerio de Salud conforme a la normativa nacional. También deberán reportarse a Khairi S.A. a través del correo farmacovigilancia@khairi.com.uy o Tuteur S.A. a través del correo fvg.uy@tuteurgroup.com

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de la sobredosis con treprostinilo son similares a las reacciones que pueden limitar los aumentos de la dosis; estos incluyen rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes que experimenten síntomas de sobredosis deberán reducir o suspender de inmediato la administración de la dosis de treprostinilo en función de la gravedad de las reacciones, y hasta su desaparición. El reinicio de la administración deberá realizarse con precaución bajo control médico, y los pacientes deberán vigilarse estrechamente para detectar cualquier reaparición de estos síntomas indeseados. No se conocen antidotos.

Ante la eventualidad de una sobredosis, 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

En Uruguay: con el Centro de Toxicología CIAT al teléfono 1722.

CONSERVACIÓN

<

Tresuvi® 10 mg/ml

Treprostinilo 10 mg/ml

SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Vía de administración infusión intravenosa y subcutánea

Venta bajo receta profesional

Industria Austria

COMPOSICIÓN

Cada ml de **TRESUVI®** 10 mg/mL contiene: Treprostinilo 10 mg (como Treprostinilo sódico).

Excipientes: metacresol 3 mg/mL, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinilo 100 mg (como Treprostinilo 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

El treprostinilo es un análogo de la prostaciclina. Ejerce un efecto vasodilatador directo en la circulación arterial pulmonar y sistémica, e inhibe la agregación plaquetaria. En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda, y aumentan el gasto cardíaco y el volumen de eyección sistólico. El efecto del treprostinilo sobre la frecuencia cardíaca en animales varía en función de la dosis. No se ha observado ningún efecto destacable sobre la conducción cardíaca.

FARMACOCINÉTICA

En seres humanos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio estacionario se alcanzan habitualmente dentro de las 15 a 18 horas posteriores al inicio de la perfusión subcutánea o intravenosa de treprostinilo. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio estacionario de treprostinilo son proporcionales a la dosis con velocidades de perfusión de 2,5 hasta 125 nanogramos/kg/min. La administración subcutánea e intravenosa de treprostinilo demostró bioequivalencia en estado de equilibrio estacionario en una dosis de 10 nanogramos/kg/min. La media de la semivida de eliminación aparente tras la administración subcutánea fue de 1,32 a 1,42 horas tras perfusiones de más de 6 horas, de 4,61 horas tras perfusiones de más de 72 horas, y de 2,93 horas tras perfusiones con una duración de tres semanas como mínimo. El volumen de distribución medio de treprostinilo fue de 1,11 a 1,22 l/kg, y el aclaramiento plasmático fue de 586,2 a 646,9 ml/kg/h. El aclaramiento es menor en los pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²). En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando treprostinilo radiomarcado [¹⁴C], se recuperó el 78,6% y 13,4% de la dosis radioactiva subcutánea en la orina y las heces, respectivamente, en un periodo de 224 horas. No se observó ningún metabolito predominante. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, en porcentajes del 10,2% al 15,5% de la dosis administrada. Estos cinco metabolitos representaron un total combinado del 64,4%. Tres son productos de la oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiolictro, uno es un derivado glucuroconjugado (treprostinilo glucurónido) y el último no ha sido identificado. Solo se recuperó un 3,7% de la dosis en la orina en forma inalterada. En un estudio farmacocinético con perfusión subcutánea continua durante 7 días en 14 voluntarios sanos, con dosis de treprostinilo de entre 2,5 a 15 nanogramos/kg/min, las concentraciones plasmáticas de treprostinilo en estado de equilibrio estacionario alcanzaron niveles máximos en dos ocasiones (a la 1 a.m. y 10 a.m. respectivamente) y niveles mínimos en dos ocasiones (a las 7 a.m. y 4 p.m. respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente 20% a 30% mayores que las concentraciones mínimas. Un estudio in vitro mostró ausencia de potencial inhibitorio del treprostinilo con respecto a las isoenzimas hepáticas microsomas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A). Además, la administración de treprostinilo no tuvo ningún efecto inductor en las proteínas microsomas hepáticas, el contenido total de citocromo (CYP) P450 ni en la actividad de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A. Se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con paracetamol (4 g/día) y warfarina (25 mg/día) en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del treprostinilo. Un estudio llevado a cabo con warfarina no encontró ninguna interacción farmacodinámica ni farmacocinética aparentes entre el treprostinilo y la warfarina. El treprostinilo es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP2C8.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave que requieren diálisis (n=8), la administración de una dosis única de 1 mg de treprostinilo por vía oral antes y después de la diálisis dio lugar a un AUC_{0-12h} sin alteración significativa en comparación con sujetos sanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Adultos

Inicio del tratamiento para pacientes sin tratamiento previo con prostaciclinas

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

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

Ajustes de la dosis

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Población de riesgo

Insuficiencia hepática

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

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

Insuficiencia renal

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

Cambio a un tratamiento con epoprostenol intravenoso

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

Modo de administración

Perfusión subcutánea continua

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

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

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

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

Los pacientes deben ser instruidos sobre el modo de empleo y de programación de la bomba de perfusión, así como sobre la conexión y mantenimiento del equipo de perfusión. Purgar la línea de perfusión cuando ésta está conectada al paciente puede provocar una sobredosis accidental.

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

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

D = dosis prescrita expresada en ng/kg/min

P = peso corporal del paciente expresado en kg

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

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

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

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

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

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®** 10 mg/ml para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 155 ng/kg/min.

Tabla 1. Ajuste de la velocidad de infusión de la bomba subcutánea (ml/h) para TRESUVI® 10 mg/ml														
Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
55	0.012	0.013	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.026	0.028	0.030	0.031	0.033
60	0.013	0.014	0.016	0.018	0.020	0.022	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.032	0.034	0.036
65	0.014	0.016	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.033	0.035	0.037	0.039
70	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.040	0.042
75	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045
80	0.017	0.019	0.022	0.024	0.026	0.029	0.031	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048
85	0.018	0.020	0.023	0.026	0.028	0.031	0.033	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	0.051
90	0.019	0.022	0.024	0.027	0.030	0.032	0.035	0.038	0.041	0.043	0.046	0.049	0.051	0.054
95	0.020	0.023	0.026	0.029	0.031	0.034	0.037	0.040	0.043	0.046	0.048	0.051	0.054	0.057
100	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
105	0.022	0.025	0.028	0.032	0.035	0.038	0.041	0.044	0.047	0.050	0.054	0.057	0.060	0.063
110	0.023	0.026	0.030	0.033	0.036	0.040	0.043	0.046	0.050	0.053	0.056	0.059	0.063	0.066
115	0.024	0.028	0.031	0.035	0.038	0.041	0.045	0.048	0.052	0.055	0.059	0.062	0.066	0.069
120	0.025	0.029	0.032	0.036	0.040	0.043	0.047	0.050	0.054	0.058	0.061	0.065	0.068	0.072
125	0.026	0.030	0.034	0.038	0.041	0.045	0.049	0.053	0.056	0.060	0.064	0.068	0.071	0.075
130	0.027	0.031	0.035	0.039	0.043	0.047	0.051	0.055	0.059	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078
135	0.028	0.032	0.036	0.041	0.045	0.049	0.053	0.057	0.061	0.065	0.069	0.073	0.077	0.081
140	0.029	0.034	0.038	0.042	0.046	0.050	0.055	0.059	0.063	0.067	0.071	0.076	0.080	0.084
145	0.030	0.035	0.039	0.044	0.048	0.052	0.057	0.061	0.065	0.070	0.074	0.078	0.083	0.087
150	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090
155	0.033	0.037	0.042	0.047	0.051	0.056	0.060	0.065	0.070	0.074	0.079	0.084	0.088	0.093

Las áreas sombreadas indican la velocidad de infusión más alta respaldada por una jeringa cambiada cada tres días.

(Una velocidad de infusión de 0,034 ml/h durante 72 horas corresponde a un volumen de 2,448 ml).

Administración mediante infusión intravenosa continua

TRESUVI® se administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de infusión ambulatoria. 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 expone a un mayor riesgo de sufrir 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 capaz de ajustar las velocidades de perfusión en incrementos de aproximadamente 0,05 ml/h. Las velocidades de flujo típicas deben estar entre 0,4 ml y 2 ml por hora;
- 3) 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 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

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

La cantidad de **TRESUVI®** necesaria para proporcionar la concentración IV diluida requerida para el tamaño del depósito dado, se puede calcular utilizando la siguiente fórmula:

Paso 2

$$\text{Cantidad de TRESUVI® (ml)} = \frac{\text{Concentración intravenosa de Treprostinilo diluido (mg/ml)}}{\text{Concentración del frasco ampolla de TRESUVI® (mg/ml)}} \times \text{Volumen total de la solución de Treprostinilo diluido en el depósito (ml)}$$

La cantidad calculada de **TRESUVI®** se agrega a continuación del depósito junto con el volumen suficiente de diluyente (agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable) para alcanzar el volumen total esperado en el depósito.

Los siguientes son ejemplos de cálculos de infusión IV:

Ejemplo 3:

Para una persona de 60 kg a una dosis de 5 ng/kg/min, con una velocidad de infusión IV predeterminada de 1 ml/h y un depósito de 50 ml, la concentración de la solución IV de Treprostinilo diluido se calculará de la siguiente manera:

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinilo diluido (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml (18000 ng/ml)}$$

La cantidad de **TRESUVI®** (utilizando la presentación de 1 mg/ml) necesaria para una concentración de treprostinilo diluido de 0,018 mg/ml y un volumen total de 50 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

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

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinilo diluido para la persona del Ejemplo 3 se preparará mediante la adición de 0,9 ml de **TRESUVI®** 1mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen de diluyente para obtener un volumen total de 50 ml de depósito. La velocidad de flujo de la bomba para este ejemplo se fija en 1ml/h.

Ejemplo 4:

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

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinilo diluido (mg/ml)} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml (67500 ng/ml)}$$

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

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
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 Treprostinilo 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
Las infusiones IV crónicas de Treprostinilo 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 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 tras 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 de un filtro en línea de 0,2 micras
- Se debe colocar un filtro de 0,2 micras entre el tubo de infusión y el conector del catéter, que se reemplazará cada 24 horas al 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 desalar 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.

Administración mediante perfusión intravenosa continua con una bomba implantable totalmente interna con el fin de administrar Tresuvi por vía intravenosa.
TRESUVI® puede ser administrado mediante perfusión intravenosa continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de perfusión implantable totalmente interna colocada quirúrgicamente, con el fin de administrar *TRESUVI®* por vía intravenosa, equipada con una alarma (que integra alarma de oclusión y de batería baja), y un filtro interno de 0,22 µm para limitar el riesgo de infección sistémica. Las bombas implantables de caudal fijo están disponibles con distintas opciones/modelos de volumen de reservorio, a fin de permitir la perfusión de las dosis individuales adecuadas y evitar situaciones de sobredosis o dosis insuficiente. La vida útil del volumen de depósito deberá ser, como mínimo, de 500 punciones para el puerto de llenado, y 250 punciones para el puerto del catéter.

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

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

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

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

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hipertensión arterial pulmonar asociada a una enfermedad venooclusiva.
- Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción grave de la ventricular izquierda.
- Insuficiencia hepática grave (estado C en la escala Child-Pugh).
- Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracraneal, traumatismo reciente u otra afección hemorrágica.
- Defectos valvulares congénitos o adquiridos con repercusión miocárdica clínicamente relevante no relacionada con hipertensión arterial pulmonar.
- Cardiopatía coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio sufrido en los seis últimos meses; insuficiencia cardíaca descompensada si no se encuentra bajo estrecha supervisión médica; arritmias graves; lesiones cerebrovasculares (por ej., accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) sufridas en los tres últimos meses.

Advertencias y precauciones especiales de uso

La decisión de iniciar el tratamiento con treprostinilo deberá tomar en consideración la elevada probabilidad de que deba continuarse una perfusión continua por un periodo prolongado. Por lo tanto, deberá considerarse cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar y responsabilizarse de un catéter permanente y un dispositivo de perfusión. El treprostinilo es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. En pacientes con una presión arterial sistémica baja, el tratamiento con treprostinilo puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una presión arterial sistólica inferior a 85 mmHg. Se recomienda vigilar la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier modificación de la dosis, con instrucciones de detener la perfusión si aparecen síntomas de hipotensión, o si se detecta una presión arterial sistólica igual o inferior a 85 mmHg. La interrupción brusca o una reducción importante y repentina de la dosis de treprostinilo pueden provocar la reaparición en la hipertensión arterial pulmonar. Si un paciente sufre edema pulmonar durante el tratamiento con treprostinilo, deberá considerarse la posibilidad de una enfermedad venooclusiva pulmonar asociada. El tratamiento deberá suspenderse. Los pacientes obesos (IMC superior a 30 kg/m²) eliminan el treprostinilo más lentamente. No se ha establecido el beneficio del tratamiento subcutáneo con treprostinilo en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar más grave (clase funcional IV según clasificación de la NYHA). No se ha estudiado la relación eficacia/seguridad del treprostinilo en la hipertensión arterial pulmonar asociada a comunicación izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por VIH. En los pacientes con insuficiencia hepática se deberá administrar la dosis con precaución. Se recomienda precaución en las situaciones en las que treprostinilo puede aumentar el riesgo de hemorragias al inhibir la agregación plaquetaria. Este medicamento contiene un máximo de 36,8 mg de sodio por vial de 10 ml, equivalente a 1,8% de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto. La administración simultánea de un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP2C8 (por ej. gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (tanto C_{max} como AUC) al treprostinilo. El aumento de la exposición aumenta la probabilidad de acontecimientos adversos asociados a la administración de treprostinilo. Se deberá considerar la reducción de la dosis de treprostinilo. La administración conjunta de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ej. rifampicina) puede disminuir la exposición sistémica a treprostinilo. Una exposición sistémica baja puede reducir la eficacia clínica. Se deberá considerar un aumento de la dosis de treprostinilo.

Reacciones adversas asociadas al sistema de administración por vía intravenosa

Se han notificado infecciones sanguíneas generalizadas y sepsis asociadas al uso de catéter venoso central en pacientes que recibían treprostinilo por perfusión intravenosa. Estos riesgos son atribuibles al sistema de administración de fármacos. Los Centros de Control de Enfermedades (CDC, Centers for Disease Control) realizaron un estudio retrospectivo en siete centros de los Estados Unidos que utilizaban treprostinilo por vía intravenosa con una bomba ambulatoria externa en el tratamiento de la HAP. Los resultados de este estudio muestran una tasa de incidencia de infecciones sistémicas asociadas con el uso de catéteres de 1,10 acontecimientos por cada 1000 días de catéter. Los médicos deben ser conscientes del amplio espectro de bacterias gramnegativas y grampositivas que pueden infectar los pacientes con catéteres venosos centrales a largo plazo. Por lo tanto, se prefiere la administración de treprostinilo no diluido mediante perfusión continua por vía subcutánea. El riesgo de infecciones, incluyendo infecciones sistémicas, es significativamente menor con la bomba implantable totalmente interna que con la bomba ambulatoria externa. El equipo clínico responsable del tratamiento debe asegurarse de que el paciente reciba la formación adecuada y domine la manipulación y el funcionamiento del dispositivo para perfusión elegido.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones que deben tenerse en cuenta

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

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

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

+ Inductores/inhibidores de enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C8
Gemfibrozilo – Los estudios farmacocinéticos en seres humanos con diolamina de treprostinilo por vía oral indicaron que la administración conjunta del inhibidor de enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C8 gemfibrozilo duplica la exposición sistémica (tanto C_{max} y AUC) a treprostinilo. No se ha determinado si los inhibidores de la isoenzima CYP2C8 alteran la seguridad y la eficacia del treprostinilo por vía parenteral (subcutánea o intravenosa). Si a la medicación que recibe el paciente se añade o se retira un inhibidor de CYP2C8 (por ej., gemfibrozilo, trimetoprim y deferasirox) después del periodo de determinación de la dosis, se debe considerar un reajuste de la dosis de treprostinilo.

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

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios controlados con placebo y en la experiencia después comercialización con treprostinilo se clasifican conforme a la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥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) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas		
Clasificación por órgano o sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy 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
	Erupción generalizada (de naturaleza macular o papular)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Dolor de mandíbula	Muy frecuente
	Mialgia, 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 gasto elevado	No conocida

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

** Se han notificado casos potencialmente mortales y mortales

§ Ver la sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas»

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Todas las instancias de sospecha de episodios adversos deben informarse al Ministerio de Salud conforme a la normativa nacional. También deberán reportarse a Khairi S.A. a través del correo farmacovigilancia@khairi.com.uy o Tuteur S.A. a través del correo fvg.uy@tuteurgroup.com

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de la sobredosis con treprostinilo son similares a las reacciones que pueden limitar los aumentos de la dosis; estos incluyen rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes que experimenten síntomas de sobredosis deberán reducir o suspender de inmediato la administración de la dosis de treprostinilo en función de la gravedad de los síntomas, y hasta su desaparición. El reinicio de la administración deberá realizarse con precaución bajo control médico, y los pacientes deberán vigilarse estrechamente para detectar cualquier reaparición de estos síntomas indeseados. No se conocen antídotos.

Ante la eventualidad de una sobredosis, 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

En Uruguay, con el Centro de Toxicología CIAT al teléfono 1722.

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 Treprostinilo 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 del frasco del usuario.

Infusión IV continua

La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de solución de Treprostinilo diluido administrado por infusión IV se mantiene a 37°C hasta 48 horas en cloruro de polivinilo, polipropileno y vidrio cuando se diluye a concentraciones de 0,004 mg/ml. Para minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo, el periodo máximo de uso de Treprostinilo diluido no debe exceder las 24 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

PRESENTACIÓN

TRESUVI®/TREPROSTINILO 10 mg/ml: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 10 mg/ml de Treprostinilo.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO CON VIGILANCIA ADICIONAL



Fecha de Emisión: Mayo de 2024

M_SMPQ_TREP127_1_UY

TUTEUR Puentes: Programa de soporte a pacientes

Para obtener información adicional del producto deberá comunicarse a través del WhatsApp al número **094.576.158**

Fabricado por AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH,
Leopold-Ungar-Platz 2, 1190 Vienna, Austria.



AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES