

HIPULAR

TREPROSTINIL 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml

Solución inyectable

Vía Subcutánea - Via endovenosa

Venta bajo receta Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
HIPULAR 1 mg/ml: Treprostilín (como Treprostilín Sódico) 1 mg.
Excipientes: Cloruro de sodio, m-Cresol, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Citrato de sodio dihidrato, Agua para inyectables c.s.p.1 ml.

HIPULAR 2,5 mg/ml: Treprostilín (como Treprostilín Sódico) 2,5 mg.
Excipientes: Cloruro de sodio, m-Cresol, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Citrato de sodio dihidrato, Agua para inyectables c.s.p.1 ml.

HIPULAR 5 mg/ml: Treprostilín (como Treprostilín Sódico) 5 mg.
Excipientes: Cloruro de sodio, m-Cresol, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Citrato de sodio dihidrato, Agua para inyectables c.s.p.1 ml.

HIPULAR 10 mg/ml: Treprostilín (como Treprostilín Sódico) 10 mg.
Excipientes: Cloruro de sodio, m-Cresol, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Citrato de sodio dihidrato, Agua para inyectables c.s.p.1 ml.

Hidróxido de Sodio y/o ácido Clorhídrico c.s.p.ajustar a pH = 6,3 - 6,5.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vasodilatador pulmonar y sistémico arterial. Inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo la heparina.

Código ATC: B01AC21

INDICACIONES

Hipertensión arterial pulmonar
HIPULAR está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1 de la OMS) para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio. Los estudios que establecen la eficacia incluyeron pacientes con síntomas y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (58%) clase funcional II-IV de la NYHA, HAP asociada a comunicaciones sistémico-pulmonares congénitas (23%), o HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (19%) (ver "Estudios clínicos"). Puede administrarse como infusión subcutánea continua o infusión intravenosa (IV) continua; sin embargo, debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes, que incluyen infecciones del torrente sanguíneo (ITS) serias, la infusión intravenosa continua debe reservarse para los pacientes que no toleran la vía subcutánea o en los que estos riesgos se consideren justificados.
Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición desde Epoprostenol
En pacientes con hipertensión arterial pulmonar que requieren transición desde Epoprostenol sódico, HIPULAR está indicado para disminuir la tasa de deterioro clínico. Se debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada medicamento previo a la transición.

Características farmacológicas / propiedades
Mecanismo de acción
Las principales acciones farmacológicas de Treprostilín son la vasodilatación directa de los lechos vasculares arteriales pulmonar y sistémico y la inhibición de la agregación plaquetaria.

Farmacodinámica
En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda y aumentan el gasto cardíaco y el volumen sistólico. Otros estudios han demostrado que Treprostilín causa un efecto lúptorico e inotrópico negativo dependiente de la dosis. No se han observado efectos importantes en la conducción cardíaca.
Treprostilín produce vasodilatación y taquicardia. Dosis únicas de Treprostilín de hasta 84 mcg por vía inhalatoria producen efectos modestos y de corta duración sobre el QTC, aunque podrían tratarse de artefactos por una frecuencia cardíaca rápidamente cambiante. Treprostilín administrado por vía subcutánea o intravenosa cuenta con el potencial de alcanzar concentraciones muchas veces superiores a las obtenidas por vía inhalatoria. No se ha establecido el efecto en el intervalo QTC cuando es administrado parenteralmente.

Farmacocinética
La farmacocinética de Treprostilín vía administración subcutánea continúa es lineal en dosis superiores al rango de 1,25 - 125 ng/kg/min (correspondiente a concentraciones plasmáticas de aproximadamente 15 pg/ml a 1820 ng/ml, respectivamente). En un estudio farmacocinético multicéntrico, la proporcionalidad de la dosis a tasas de infusión de más de 125 ng/kg/min no ha sido estudiada. Su administración subcutánea e intravenosa demostró bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.

Absorción
Treprostilín es rápida y completamente absorbido luego de la infusión subcutánea, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. Las concentraciones en estado de equilibrio ocurren en aproximadamente 10 horas. Las concentraciones en pacientes tratados con una dosis promedio de 9,3 ng/kg/min fueron de aproximadamente de 2 mcg/l.

Diagnóstico y tratamiento de la HAP.
Treprostilín es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostilín se iniciará en un entorno con personal y equipo adecuado para la monitorización y la fisiología de la HAP. El tratamiento con Treprostilín puede ser prolongado, por lo que se considerará cuidadosamente la capacidad del paciente para administrarse Treprostilín y manipular un equipo de infusión.

Modificación de la dosis
La dosis debe aumentarse por falta de mejoría o empeoramiento de los síntomas y debe disminuirse por efectos farmacológicos excesivos o síntomas inaceptables en el sitio de infusión (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Riesgo abrupto o gran reducción repentina de la dosis
El retiro abrupto o una gran reducción repentina de la dosis de Treprostilín pueden provocar el empeoramiento de los síntomas de HAP y deben evitarse.

Riesgo atribuibles al equipo de administración del fármaco
Las infusiones intravenosas crónicas de Treprostilín se administran por medio de un catéter venoso central permanente. Esta ruta se asocia con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo y sepsis, que pueden ser fatales. Por lo tanto, la infusión subcutánea continua (sin diluir) es el modo de administración preferido.
En un estudio abierto de Treprostilín IV (n=47), se observaron 7 infecciones relacionadas con el catéter durante aproximadamente 35 pacientes - años o aproximadamente 1 evento de bacteriemia por 5 años de uso. Una encuesta del Center for Disease Control (CDC) de siete centros que usaron Treprostilín IV para el tratamiento de la HAP encontró aproximadamente 1 evento de bacteriemia (definido como cualquier hemocultivo positivo) por 3 años de uso. La administración IV de Treprostilín con un solvente de glicina con pH elevado (solvente estéril de Epoprostenol), se asoció con una menor incidencia de infecciones relacionadas con solventes neutros (agua para inyectables, cloruro de sodio 0,9%) cuando se siguieron los lineamientos para el manejo de catéteres.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Se han realizado estudios de interacción farmacocinética / farmacodinámica con Treprostilín administrado por vía subcutánea y oral (Treprostilín dietanolamina).

Farmacodinamia
Agentes antihipertensivos u otros vasodilatadores
La administración concomitante de Treprostilín con diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores puede aumentar el riesgo de hipotensión sintomática.
Anticoagulantes
Como Treprostilín inhibe la agregación plaquetaria, puede haber un riesgo mayor de hemorragia, particularmente entre pacientes que reciben anticoagulantes.

Farmacocinética
Bosentan
En un estudio farmacocinético en seres humanos llevado a cabo con bosentan (250 mg/día) y una formulación oral de Treprostilín (Treprostilín dietanolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre Treprostilín y bosentan.

Sildenafil
En un estudio farmacocinético en seres humanos llevado a cabo con sildenafil (60 mg/día) y una formulación oral de Treprostilín (Treprostilín dietanolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre Treprostilín y sildenafil.

Efecto de Treprostilín sobre las enzimas del Citocromo P450
Efectos *in vitro* de microsomas hepáticos humanos mostraron que Treprostilín no inhibe las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, y CYP3A4. Además, Treprostilín no induce las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que Treprostilín altere la farmacocinética de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP.

Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P450 sobre Treprostilín
Estudios farmacocinéticos en seres humanos con una formulación oral de Treprostilín (Treprostilín dietanolamina) indicaron que la administración concomitante del inhibidor de la enzima del citocromo P450 (CYP) 2C8 gemfibrozil aumenta la exposición tanto a C_{max} como el ABC a Treprostilín. La administración concomitante del inductor de la enzima CYP2C8 rifampicina disminuye la exposición a Treprostilín. No se ha determinado si la seguridad y la eficacia de Treprostilín administrado por vía parenteral (subcutánea o intravenosa) son alteradas por inhibidores o inductores del CYP2C8 (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Treprostilín no ha sido estudiado en relación con epoprostenol o bosentan.

Efectos de otras drogas sobre Treprostilín
Según estudios publicados de interacciones medicamentosas con Treprostilín (oral o subcutáneo) administrado concomitante con Paracetamol (4 g/día), Esomeprazol (40 mg/día), Bosentan (250 mg/día), Sildenafil (60 mg/día), Warfarina (25 mg/día), y Fluconazol (200 mg/día), respectivamente, en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Treprostilín. El Treprostilín no afecta a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la

Distribución
El volumen de distribución de la droga en el compartimento central es de aproximadamente 14 l / 70 kg d peso corporal ideal. En concentraciones *In vitro* que varían entre 330-10.000 mcg/l se une en un 91% a las proteínas plasmáticas humanas.

Metabolismo y Eliminación
Treprostilín es sustancialmente metabolizado por el hígado, principalmente por el CYP2C8. Estudios publicados en voluntarios sanos utilizando ¹⁴C Treprostilín, el 78,6% y el 13,4% de la dosis subcutánea se recuperó de la orina y las heces, respectivamente, a lo largo de 10 días. Sólo el 4% se excretó como Treprostilín inalterado en la orina. Se detectaron cinco metabolitos en orina, en un rango del 10,2% al 15,5% y representando el 64,4% de la dosis administrada. Cuatro metabolitos son producto de la oxidación de la cadena lateral del 3-hidroxiloctilo y uno es un derivado glucuroconjugado (Treprostilín glucuronido). Estos metabolitos identificados no han demostrado actividad aparente.
La eliminación de Treprostilín (luego de su administración subcutánea) es bífásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 4 horas usando un modelo bipartimental. El clearance sistémico es de aproximadamente 30 l/hora para una persona de 70 kg. En base a estudios *in vitro*, Treprostilín no inhibe ni induce a las enzimas principales del CYP (ver interacciones).

Poblaciones especiales
Insuficiencia hepática
En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n=4) o moderada (n=5), Treprostilín a dosis subcutáneas de 10 ng/kg/min por 150 minutos presentó una C_{max} que se incrementó entre 2 y 4 veces respectivamente y un área bajo la curva (AUC) que se incrementó entre 3 y 5 veces respectivamente en comparación con sujetos sanos. El clearance de los pacientes con insuficiencia renal se redujo hasta un 80% en comparación con adultos sanos.

Insuficiencia renal
No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se puede dar ningún consejo específico sobre la dosificación en estos pacientes. Aunque sólo el 4% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina, los cinco metabolitos identificados son excretados por dicha vía.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Treprostilín puede administrarse en su forma de presentación o diluirse para la infusión intravenosa con agua estéril para inyectable, cloruro sódico al 0,9% para inyectables o solvente estéril para epoprostenol.

Dosis inicial para pacientes que comienzan el tratamiento con terapia de infusión de prostacina
Treprostilín está indicado para uso subcutáneo o intravenoso sólo bajo infusión continua. Treprostilín se infunde preferiblemente por vía subcutánea, pero puede administrarse por una vía intravenosa central si la vía subcutánea no se tolera debido a dolor o reacción en el sitio. La velocidad de infusión se inicia a 1,25 ng/kg/min. Si no se puede tolerar esta dosis inicial debido a los efectos sistémicos, reduzca la velocidad de infusión a 0,625 ng/kg/min.

Ajuste de dosis
El objetivo de un ajuste de dosificación es establecer una dosis a la cual mejoren los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar y al mismo tiempo se minimicen los efectos secundarios excesivos tales como cefalea, náuseas, emesis, ansiedad, nerviosismo y dolor/reacción en sitio de infusión.
La tasa de infusión debería ser incrementada semanalmente a 1,25 ng/kg/min durante las primeras 4 semanas de tratamiento y luego elevarla a 2,5 ng/kg/min por semana para el tiempo de infusión remanente, dependiendo de la respuesta clínica. Los ajustes de dosis pueden ser considerados si son necesarios. Debe evitarse el cese abrupto de la infusión. La infusión de Treprostilín puede reiniciarse con la misma tasa de infusión dentro de las pocas horas posteriores a la interrupción. En caso de interrumpir la dosis por períodos prolongados, es posible que sea requerida la retitulación de Treprostilín.

Pacientes con Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe reducir la dosis inicial de Treprostilín a 0,625 ng/kg/min para peso corporal ideal. No se ha estudiado Treprostilín en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes con insuficiencia renal
No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. No puede darse ningún consejo específico sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia renal (ver "Farmacocinética").

Administración
Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y cambio de coloración antes de la administración siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se detectan partículas o cambio de coloración, Treprostilín no debe ser administrado.

Infusión subcutánea
Treprostilín se administra por vía subcutánea mediante infusión continua, a través de un catéter subcutáneo autoinsetado, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración de fármacos por vía subcutánea. Para evitar posibles interrupciones en el suministro del fármaco, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de paciente.

Warfarina. La farmacocinética de R- y S- Warfarina y la RIN en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 25 mg de Warfarina no fueron afectadas por la infusión subcutánea continua de Treprostilín a una velocidad de infusión de 10 mg/kg/min.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
Treprostilín no demostró ningún efecto carcinogénico en ratas o ratones según los estudios evaluados. Estudios *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostilín. Treprostilín no afectó la fertilidad ni el apareamiento de ratas machos o hembras que recibieron infusiones subcutáneas continuas a tasas de hasta 450 ng de Treprostilín/kg/min (aproximadamente 50 veces la tasa inicial de infusión en humanos recomendada (1,25 ng/kg/min)) y 5 veces la tasa promedio (9,3 ng/kg/min) alcanzada en estudios clínicos publicados, en una base de ng/m². En este estudio, los machos fueron tratados desde 10 semanas antes del apareamiento y durante el período de apareamiento de 2 semanas. Las hembras fueron tratadas desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 6 de la gestación.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
Embarazo categoría B - en ratas gestantes, las infusiones subcutáneas continuas de Treprostilín durante la organogénesis y el desarrollo gestacional tardío, a velocidades de hasta 900 ng de Treprostilín/kg/min (aproximadamente 47 veces la velocidad de infusión inicial en seres humanos, en una base de ng/m² y aproximadamente 16 veces la velocidad promedio alcanzada en ensayos clínicos), no evidenciaron daño para el feto. En conejas gestantes, los efectos de las infusiones subcutáneas continuas de Treprostilín durante la organogénesis se limitaron a una mayor incidencia de variaciones esqueléticas fetales (costilla bilateral completa o costilla derecha rudimentaria en la vértebra lumbar 1) asociadas con toxicidad materna (reducción en el peso corporal y el consumo de alimentos) a una velocidad de infusión de 150 ng de Treprostilín/kg/min (aproximadamente 41 veces la velocidad de infusión inicial en seres humanos, en una base de ng/m², y 5 veces la velocidad promedio utilizada en ensayos clínicos). En ratas, la infusión subcutánea continua de Treprostilín desde la implantación hasta el final de la lactancia, a velocidades de hasta 450 ng de Treprostilín/kg/min, no afectó el crecimiento y el desarrollo de la descendencia. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, Treprostilín debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y parto
No se observaron efectos relacionados con el tratamiento con Treprostilín en el trabajo de parto y el parto en estudios con animales. Se desconoce el efecto de Treprostilín sódico sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos.

Lactancia
Se desconoce si Treprostilín se excreta en la leche humana o se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución cuando se administra Treprostilín a mujeres en período de lactancia.

Poblaciones Especiales:
Uso en pacientes Pediátricos
No se ha establecido seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Los efectos clínicos de Treprostilín no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad \leq 18 años para determinar si responden de manera diferente a los pacientes de mayor edad. En general, se recomienda precaución al seleccionar la dosis.

Uso en pacientes Geriátricos
No se conocen estudios que hayan incluido una cantidad considerable de pacientes mayores de 65 años. De todas formas, debe considerarse una dosis cautelosa para pacientes gerentes debido a la alta frecuencia que presentan en decremento hepático, renal, cardíaco y enfermedades/terapias concomitantes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática
Pacientes con insuficiencia hepática
El aclaramiento de Treprostilín es reducido en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la dosis inicial de Treprostilín a 0,625 ng/kg/min de peso corporal ideal y monitorear estrechamente. Treprostilín no fue estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No puede darse ningún consejo específico acerca de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal (ver "Farmacocinética").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias
No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, los pacientes deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir un automóvil o manejar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas se discuten en otro lugar del prospecto: infecciones asociadas con la administración intravenosa (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

subcutánea de reemplazo. La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar Treprostilín debe: (1) ser pequeña y liviana, (2) ser ajustable a aproximadamente 0,002 ml/h, (3) contar con alarmas de obstrucción/falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor, (4) tener una exactitud de suministro de \pm 6% o superior y (5) funcionar por presión positiva. El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.
Para la infusión subcutánea, Treprostilín se administra sin diluir a una velocidad de infusión subcutánea (ml/h) basada en la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la concentración del frasco-ampolla (mg/ml) de Treprostilín que se está utilizando. Durante el uso, puede administrarse una única carga en el depósito (jeringa) de Treprostilín sin diluir por hasta 72 horas a 37°C. La velocidad de infusión subcutánea se calcula utilizando la siguiente fórmula:

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

*Factor de conversión de 0.00006 = 60 min/hora x 0,000001 mg/ng

Los siguientes son ejemplos para la infusión subcutánea

Ejemplo 1:
Para una persona de 60 kg a la dosis inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min utilizando una concentración del frasco-ampolla de Treprostilín de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calculará de la siguiente manera:

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

Ejemplo 2:
Para una persona de 65 kg a una dosis de 40 ng/kg/min utilizando una concentración de Treprostilín de 5 mg/ml, la velocidad de infusión se calculará de la siguiente manera:

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

Infusión intravenosa
Treprostilín debe ser diluido con agua estéril para inyectable, cloruro sódico 0,9% para inyectable o solvente estéril para epoprostenol, y se administra por vía intravenosa mediante infusión continua a través de un catéter venoso central colocado quirúrgicamente, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración de fármacos por vía intravenosa. Si es clínicamente necesario, puede usarse una cánula intravenosa periférica temporal, colocada preferentemente en una vena de gran calibre, para la administración de Treprostilín por corto tiempo. El uso de una infusión intravenosa periférica durante más de unas pocas horas puede estar asociado con un mayor riesgo de tromboflebitis. Para evitar posibles interrupciones en el suministro del fármaco, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión de reemplazo. La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar Treprostilín debe: (1) ser pequeña y liviana, (2) contar con alarmas de obstrucción / falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor, (3) tener una exactitud de suministro de \pm 6% o superior para la dosis horaria, y (4) funcionar por presión positiva. El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.
Se deben utilizar sistemas de infusión con un filtro en línea de 0,2-0,22 micrones de tamaño de poro. Se ha demostrado que Treprostilín diluido se mantiene estable a temperatura ambiente durante un máximo de 48 horas a concentraciones de 0,004 mg/ml (4,000 mg/ml). Cuando se utiliza una bomba de infusión y un depósito adecuados, debe seleccionarse en primer término una velocidad de infusión intravenosa predefinida para permitir un período de infusión de hasta 48 horas entre cambios de equipo. Los depósitos comunes para los sistemas de infusión intravenosa son de 50 o 100 ml. Con la velocidad de infusión intravenosa (ml/h) seleccionada, la dosis (ng/kg/min) y el peso (kg) del paciente, puede calcularse la concentración intravenosa de Treprostilín diluido (mg/ml) utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración de Treprostilín diluido (mg/ml)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Velocidad de infusión intravenosa (ml/hora)}}$$

La cantidad de Treprostilín inyectable necesaria para proporcionar la concentración intravenosa de Treprostilín diluido requerida para el tamaño del depósito dado puede calcularse utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Cantidad de Treprostilín inyectable (ml)} = \frac{\text{Cc intravenosa de Treprostilín diluido (mg/ml)} \times \text{Vol total de la Solución inyectable}}{\text{Cc del Frasco ampolla de Treprostilín (mg/ml) de Treprostilín diluido en depósito (ml)}}$$

La cantidad calculada de Treprostilín inyectable se añade a continuación al depósito junto con el volumen suficiente de diluyente (agua estéril para inyectable o cloruro sódico al 0,9% para inyectable o solvente estéril para epoprostenol), para alcanzar el volumen total deseado en el depósito. Los siguientes son ejemplos de cálculos de infusión intravenosa:

Experiencia de estudios clínicos publicados
Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.
Eventos adversos con Treprostilín administrado por vía subcutánea
Los pacientes que recibieron Treprostilín como infusión subcutánea informaron una amplia gama de efectos adversos, muchos relacionados potencialmente con la enfermedad subyacente (disnea, fatiga, dolor torácico, insuficiencia cardíaca ventricular derecha y palidez). Durante los estudios clínicos con infusión subcutánea de Treprostilín, los eventos adversos más comunes entre los pacientes tratados con Treprostilín fueron dolor y reacción en el sitio de infusión (ver tabla 2). La reacción en el sitio de infusión se definió como cualquier evento adverso local distinto de dolor o hemorragia / hematoma en el sitio de infusión e incluía síntomas tales como eritema, induración o erupción cutánea. Las reacciones en el sitio de infusión fueron en ocasiones graves y pudieron dar lugar a la interrupción del tratamiento.

Tabla 2: porcentajes de sujetos que informaron eventos adversos en el sitio de la infusión subcutánea

	Reacción		Dolor	
	Placebo	Treprostilín	Placebo	Treprostilín
Grave	**	**	2	39
Requirió Opiáceos*	1	38	1	32
Motivó la interrupción	0	3	0	7

*Basado en las prescripciones de opiáceos, no en su uso real.
** Los fármacos empleados para el tratamiento del dolor en el sitio de infusión no se distinguen de los utilizados para tratar las reacciones en el sitio.

Otras reacciones adversas incluyeron diarrea, dolor de mandíbula, edema, vasodilatación y náuseas, y éstos se consideran generalmente relacionados con los efectos farmacológicos de Treprostilín, tanto si se administra por vía subcutánea como por vía intravenosa.

Reacciones adversas durante la administración prolongada
En la tabla 3 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia mínima del 3% y fueron más comunes en pacientes tratados con Treprostilín subcutáneo que con placebo en estudios controlados en HAP.

Tabla 3: reacciones adversas en estudios controlados de 12 semanas en pacientes con HTAP que ocurrieron con una incidencia de al menos 3%. Fueron más comunes con Treprostilín subcutáneo que con el placebo.

Reacción adversa	Treprostilín (n=239)	Placebo (n=233)
	Porcentaje de pacientes	Porcentaje de pacientes
Dolor en el sitio de infusión	85	27
Reacción en el sitio de infusión	83	27
Cefalea	27	23
Diarrea	25	16
Náuseas	22	18
Exantema	14	11
Dolor de mandíbula	13	5
Vasodilatación	11	5
Mareos	9	8
Edema	9	3
Prruito	8	6
Hipotensión	4	2

Se incluyeron las reacciones adversas notificadas (al menos 3%), excepto las que son informadas generalmente para ser informativas, y los que no es plausible atribuir al uso del fármaco ya que se asocian con la afección que está siendo tratada o son muy comunes en la población tratada. La seguridad de Treprostilín también se estudió en un ensayo de extensión abierto a largo plazo en el cual se le administró a 860 pacientes durante un promedio de 1,6 años, con una exposición máxima de 4,6 años. El 23% alcanzó una dosis de por lo menos 40 ng/kg/min (máxima: 290 ng/kg/min). El perfil de seguridad durante esta administración crónica fue similar al observado en el ensayo de 12 semanas controlado con placebo, salvo por las siguientes sospechas de reacciones adversas (que ocurrieron en por lo menos el 3%): anorexia, vómitos, infección en el sitio de infusión, astenia y dolor abdominal.

Eventos adversos atribuibles al sistema de administración del fármaco
En estudios controlados de Treprostilín administrado por vía subcutánea, no hubo informes de infecciones relacionadas con el sistema de administración del fármaco. Hubo 187 complicaciones del sistema de infusión informadas en 28% de los pacientes (23% con Treprostilín 33% con el placebo); 173 (93%) estaban relacionadas con la bomba y 14 (7%) con el equipo de infusión. Ocho de estos pacientes (4 tratados con Treprostilín, 4 tratados con el placebo) Según datos publicados, informaron eventos adversos no serios resultantes de complicaciones en el sistema de infusión. Los eventos adversos resultantes de problemas con los sistemas de administración se relacionaron generalmente con síntomas de exceso de

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

Paso 1
Concentración intravenosa de 5 ng/kg/min x 60 kg x 0,00006 = 0,018 mg/ml
Treprostilín diluido (mg/ml) 1 ml/h (18.000 mg/ml)

La cantidad de Treprostilín inyectable (usando una concentración del frasco-ampolla de 1 mg/ml) necesaria para una concentración total de Treprostilín diluido de 0,018 mg/ml y un volumen total de 50 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2
Cantidad de Treprostilín inyectable (ml) = 0,018 mg/ml x 50 ml = 0,9 ml
1 mg/ml

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

Ejemplo 4:
Para una persona de 75 kg a una dosis de 30 ng/kg/min, con una velocidad de infusión intravenosa predefinida de 2 ml/h y un depósito de 100 ml, la concentración de la solución de Treprostilín diluido intravenoso se calculará de la siguiente manera:

Paso 1
Concentración intravenosa de 30 ng/kg/min x 75 kg x 0,00006 = 0,0675 mg/ml
Treprostilín diluido (mg/ml) 2 ml/h (67.500 mg/ml)

La cantidad de Treprostilín inyectable (usando una concentración del frasco-ampolla de 1 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostilín diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2
Cantidad de Treprostilín inyectable (ml) = 0,0675 mg/ml x 100 ml = 2,7 ml
2,5 mg/ml

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

Pacientes que requieren transición desde epoprostenol
La transición de epoprostenol a Treprostilín se lleva a cabo iniciando la infusión de Treprostilín y aumentando la, mientras que simultáneamente se reduce la dosis de epoprostenol intravenoso. La transición a Treprostilín debe llevarse a cabo en un centro hospitalario con observación constante de la respuesta (por ej. la distancia caminada y los signos y síntomas de progresión de la enfermedad). Durante la transición, la administración de Treprostilín se inicia a una dosis recomendada del motor de la dosis recomendada de la dosis actual de Epoprostenol y luego escalar gradualmente la misma a medida que se reduce la dosis de Epoprostenol (ver tabla 1).
Los pacientes son sometidos a titulación individual a una dosis que permite la transición de Epoprostenol a Treprostilín mientras que se equilibran los eventos adversos que limitan la administración de prostacina. Se debe tratar primero a los pacientes con incremento en síntomas de hipertensión arterial con aumentos en la dosis de Treprostilín. Los efectos secundarios asociados a prostacina y análogos deben ser tratados en primera instancia disminuyendo la dosis de Epoprostenol.

Tabla 1: Ajuste de dosis recomendados para la transición

Paso	Dosis Epoprostenol	Dosis Treprostilín
1	Sin cambios	10% de la dosis inicial de Epoprostenol
2	80% de la dosis inicial de Epoprostenol	30% de la dosis inicial