

## 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:** Treprostinil (como Treprostinil 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:** Treprostinil (como Treprostinil 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:** Treprostinil (como Treprostinil 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:** Treprostinil (como Treprostinil 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.

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 Treprostinil 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 Treprostinil causa un efecto lústrópico e inotrópico negativo dependiente de la dosis. No se han observado efectos importantes en la conducción cardíaca.

Treprostinil produce vasodilatación y taquicardia. Dosis únicas de Treprostinil 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. Treprostinil 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 Treprostinil vía administración subcutánea continua es lineal en dosis superiores al rango de 1,25 - 125 ng/kg/min (correspondiente a concentraciones plasmáticas de aproximadamente 15 pg/mL a 1828 ng/mL) en un estudio en pacientes con HAP bicompartimental. 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

Treprostinil es rápida y completamente absorbido luego de la infusión subcutánea, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. Las concentraciones en estado en 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.

##### 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

Treprostinil es sustancialmente metabolizado por el hígado, principalmente por el CYP2C8. Estudios publicados en voluntarios sanos utilizando [14C] Treprostinil, el 78,8% 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 Treprostinil 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 glucoconjugado (Treprostinil gluconórido). Estos metabolitos identificados no han demostrado actividad aparente. La eliminación de Treprostinil (luego de su administración subcutánea) es biáscica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 4 horas usando un modelo biocompartimental. El clearance sistémico es de aproximadamente 30 l/hora para una persona de 70 kg. En base a estudios *in vitro*, Treprostinil 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), Treprostinil a dosis subcutáneas de 10 ng/kg/min por 150 minutos presentó una C<sub>max</sub> 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

Treprostinil 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

Treprostinil está indicado para una vía subcutánea o intravenosa sólo bajo infusión continua. Treprostinil 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 mejoran 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 Treprostinil 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 Treprostinil.

##### Pacientes con Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe reducir la dosis inicial de Treprostinil a 0,625 ng/kg/min para peso corporal ideal. No se ha estudiado Treprostinil 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, Treprostinil no debe ser administrado.

##### Infusión subcutánea

Treprostinil se administra por vía subcutánea mediante infusión continua, a través de un catéter subcutáneo autoinsertado, 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 infusión.

subcutánea de reemplazo. La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar Treprostinil 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) funcionará por presión positiva. El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio. Para la infusión subcutánea, Treprostinil 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 Treprostinil que se está utilizando. Durante el uso, puede administrarse una única carga en el depósito (jeringa) de Treprostinil sin diluir por hasta 72 horas a 37°C. La velocidad de infusión subcutánea se calcula utilizando la siguiente fórmula:

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

\*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 Treprostinil de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

##### Ejemplo 2:

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

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

##### Infusión intravenosa

Treprostinil 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 Treprostinil 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 Treprostinil 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 Treprostinil 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 predeterminada 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 Treprostinil diluido (mg/ml) utilizando la siguiente fórmula:

##### Paso 1

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

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

##### Paso 2

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

La cantidad calculada de Treprostinil inyectable se añade a continuación al depósito junto con el volumen suficiente de diluyente (agua estéril para inyectable, 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: Ejemplo 3:

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

##### Paso 1

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

Treprostinil diluido (mg/ml) 1 ml/h (18.000 mg/ml)

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

##### Paso 2

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

Por lo tanto, la concentración intravenosa de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 3 se preparará mediante la adición de 0,9 ml de Treprostinil 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 predeterminada de 2 ml/h y un depósito de 100 ml, la concentración de la solución de Treprostinil diluido intravenoso se calculará de la siguiente manera:

##### Paso 1

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

Treprostinil diluido (mg/ml) 2 ml/h (67.500 mg/ml)

La cantidad de Treprostinil inyectable (usando una concentración del frasco-ampolla de 2,5 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará de la siguiente manera:

##### Paso 2

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

Por lo tanto, la concentración intravenosa de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 4 se preparará mediante la adición de 2,7 ml de Treprostinil 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 ajustaría a 2 ml/h.

##### Pacientes que requieren transición desde epoprostenol

La transición de epoprostenol a Treprostinil se lleva a cabo iniciando la infusión de Treprostinil y aumentando la, mientras que simultáneamente se reduce la dosis de epoprostenol intravenoso. La transición a Treprostinil 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 Treprostinil 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 Treprostinil 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 Treprostinil. 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 Treprostinil
1	Sin cambios	10% de la dosis inicial de Epoprostenol
2	80% de la dosis inicial de Epoprostenol	30% de la dosis inicial de Epoprostenol
3	60% de la dosis inicial de Epoprostenol	50% de la dosis inicial de Epoprostenol
4	40% de la dosis inicial de Epoprostenol	70% de la dosis inicial de Epoprostenol
5	20% de la dosis inicial de Epoprostenol	90% de la dosis inicial de Epoprostenol
6	5% de la dosis inicial de Epoprostenol	110% de la dosis inicial de Epoprostenol
7	0% de la dosis inicial de Epoprostenol	110% de la dosis inicial de Epoprostenol + 510% adicional de incremento de ser requerido

##### CONTRAINDICACIONES

Riesgos de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

##### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### Condiciones generales de uso:

Treprostinil debe ser utilizado sólo por médicos con experiencia en el

320 x 220 mm

diagnóstico y tratamiento de la HAP. Treprostinil es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostinil se iniciará en un entorno con personal y equipo adecuado para la monitorización de la fisiología. El tratamiento con Treprostinil puede ser prolongado, por lo que se considerará cuidadosamente la capacidad del paciente para administrarse Treprostinil 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 retro abrupto o una gran reducción repentina de la dosis de Treprostinil 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 Treprostinil se suministran 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 Treprostinil IV (n=47), se observaron 7 infecciones relacionadas con el catéter durante aproximadamente 35 pacientes - años o aproximadamente 1 evento de bacteremia por 5 años de uso. Una encuesta del Center for Disease Control (CDC) de siete centros que usaron Treprostinil 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 Treprostinil con un solvente de glicina con pH elevado (solvente estéril de Epoprostenol), se asoció con una menor incidencia de infecciones esqueléticas fatales (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 Treprostinil/kg/min (aproximadamente 41 veces la velocidad de infusión inicial en seres humanos, en una base de ng/m<sup>2</sup> y 5 veces la velocidad promedio utilizada en ensayos clínicos). En ratas, la infusión subcutánea continua de Treprostinil desde la implantación hasta el final de la lactancia, a velocidades de hasta 450 ng de Treprostinil/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, Treprostinil debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

##### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

##### Farmacodinamia

Agentes antihipertensivos u otros vasodilatadores La administración concomitante de Treprostinil con diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores puede aumentar el riesgo de hipotensión sintomática. Anticoagulantes Como Treprostinil 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 Treprostinil (Treprostinil dietanolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre Treprostinil y bosentan.

##### Sildenafil

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

##### Efecto de Treprostinil sobre las enzimas del Citocromo P450

Efectos *in vitro* de microsomas hepáticos humanos mostraron que Treprostinil no inhibe las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5. Además, Treprostinil no induce las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A. Por lo tanto, no se espera que Treprostinil altere la farmacocinética de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP.

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

Treprostinil no ha sido estudiado en relación con epoprostenol o bosentan.

Efectos de otras drogas sobre Treprostinil Según estudios publicados de interacciones medicamentosas con Treprostinil (oral o subcutáneo) administrado concomitante con Paracetamol (4 g/día), Esomeprazol (40 mg/día), Bosentan (250 mg/día), Sildenafil (80 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 Treprostinil. El Treprostinil no afecta a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la

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 Treprostinil a una velocidad de infusión de 10 mg/kg/min.

##### Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Treprostinil 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 Treprostinil. Treprostinil no afectó la fertilidad ni el apareamiento de ratas machos o hembras que recibieron infusiones subcutáneas continuas a tasas de hasta 450 ng de Treprostinil/kg/min (aproximadamente 50 veces la tasa inicial de infusión en humanos recomendada (1,25 ng/kg/min) y 8 veces la tasa promedio (9,3 ng/kg/min) alcanzada en estudios clínicos publicados, en una base de ng/m<sup>2</sup>). 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 Treprostinil durante la organogénesis y el desarrollo gestacional tardío, a velocidades de hasta 900 ng de Treprostinil/kg/min (aproximadamente 417 veces la velocidad de infusión inicial en seres humanos, en una base de ng/m<sup>2</sup> 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 Treprostinil durante la organogénesis se limitaron a una mayor incidencia de variaciones esqueléticas fatales (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 Treprostinil/kg/min (aproximadamente 41 veces la velocidad de infusión inicial en seres humanos, en una base de ng/m<sup>2</sup> y 5 veces la velocidad promedio utilizada en ensayos clínicos). En ratas, la infusión subcutánea continua de Treprostinil desde la implantación hasta el final de la lactancia, a velocidades de hasta 450 ng de Treprostinil/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, Treprostinil debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

##### Trabajo de parto y parto

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

##### Lactancia

Se desconoce si Treprostinil 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 Treprostinil a mujeres en período de lactancia.

##### Poblaciones Especiales:

##### Uso en pacientes Pediátricos

No se ha establecido seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Los estudios clínicos de Treprostinil 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 gerontes debido a la alta frecuencia que presentan en decremento hepático, renal, cardíaco y enfermedades/terapias concomitantes.

##### Pacientes con insuficiencia renal