

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: Treprostilil (como Treprostilil 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: Treprostilil (como Treprostilil 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: Treprostilil (como Treprostilil 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: Treprostilil (como Treprostilil 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 (18%) (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 requieran 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 Treprostilil 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 Treprostilil causa un efecto lusitrópico e inotrópico negativo dependiente de la dosis. No se han observado efectos importantes en la conducción cardíaca.

Treprostilil produce vasodilatación y taquicardia. Dosis únicas de Treprostilil 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. Treprostilil 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 Treprostilil 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 18250 pg/mL), puede describirse mediante un modelo 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

Treprostilil 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 variaban entre 330-10.000 mcg/l se une en un 91% a las proteínas plasmáticas humanas.

Metabolismo y Eliminación

Treprostilil es sustancialmente metabolizado por el hígado, principalmente por el CYP2C8. Estudios publicados en voluntarios sanos utilizando [14C] Treprostilil, 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 Treprostilil inalterado en la orina. Se detectaron cinco metabolitos en orina, en un rango del 10,2% al 15,5% 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 (Treprostilil glucorónido). Estos metabolitos identificados no han demostrado actividad aparente. La eliminación de Treprostilil (luego de su administración subcutánea) es biásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 4 horas usando un modelo bicompartimental. El clearance sistémico es de aproximadamente 30 l/hora para una persona de 70 kg. En base a estudios *in vitro*, Treprostilil 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), Treprostilil 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Treprostilil 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 inyectable.

Dosis inicial para pacientes que comienzan el tratamiento con terapia de infusión de prostaciclina

Treprostilil está indicado para una vía subcutánea o intravenosa sólo bajo supervisión médica durante el primer período de una prueba de 24 horas. La 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 tolerados. Debe evitarse el cese abrupto de la infusión. La infusión de Treprostilil 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 Treprostilil.

Pacientes con Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe reducir la dosis inicial de Treprostilil a 0,625 ng/kg/min para peso corporal ideal. No se ha estudiado Treprostilil 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 acerca de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal (ver "Farmacocinética").

Administración

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

Infusión subcutánea

Treprostilil 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 Treprostilil 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, Treprostilil se administra sin diluir a la 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 Treprostilil que se esté utilizando. Durante el uso, puede administrarse una única carga en el depósito (jeringa) de Treprostilil sin diluir por hasta 72 horas a 37°C. La velocidad de infusión subcutánea se calcula utilizando la siguiente fórmula:

Velocidad de infusión subcutánea (ml/hora) =	Dosis (ng/kg/min) x Peso (kg) x 0.00006* Concentración del Frasco ampolla de Treprostilil (mg/ml)
--	--

*factor de conversión de 0.00006 = 60 min/hora x 0.000001 mg/kg

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 Treprostilil de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calculará de la siguiente manera:

Velocidad de infusión subcutánea (ml/hora) =	1,25 (ng/kg/min) x 60 kg x 0.00006 = 0,005 ml/h
--	---

Ejemplo 2:

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

Velocidad de infusión subcutánea (ml/hora) =	40 (ng/kg/min) x 65 kg x 0.00006 = 0,031 ml/h
--	---

Infusión intravenosa

Treprostilil 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 Treprostilil por corto tiempo. El uso de una infusión intravenosa periférica durante el primer período de una prueba de 24 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 Treprostilil 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 Treprostilil 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 Treprostilil diluido (mg/ml) utilizando la siguiente fórmula:

Paso 1

Concentración de Treprostilil diluido (mg/ml) =	Dosis (ng/kg/min) x Peso (kg) x 0.00006* Velocidad de infusión intravenosa (ml/hora)
---	---

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

Paso 2

Cant de Treprostilil = inyectable (ml)	Cc intravenosa de Treprostilil diluido (mg/ml) x Vol total de la Solución inyectable Cc del Frasco ampolla de Treprostilil (mg/ml) de Treprostilil diluido en depósito (ml)
--	--

La cantidad calculada de Treprostilil 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:

320 x 220 mm

diagnóstico y tratamiento de la HAP.

Treprostilil es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostilil se iniciará en un entorno con personal y equipo adecuado para la monitorización fisiológica y la atención urgente. El tratamiento con Treprostilil puede ser prolongado, por lo que se considerará cuidadosamente la capacidad del paciente para administrarse Treprostilil 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 "POSOLOGÍA / 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 Treprostilil 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 Treprostilil 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 Treprostilil 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 Treprostilil 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 Treprostilil con un solvente de glicina con pH elevado (solvente estéril de Epoprostenol), se asoció con una menor incidencia de infecciones de sitios de infusión 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 Treprostilil administrado por vía subcutánea y oral (Treprostilil dietanolamina).

Farmacodinamia

Agentes antihipertensivos u otros vasodilatadores

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

Anticoagulantes

Treprostilil 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 Treprostilil (Treprostilil dietanolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre Treprostilil y bosentan.

Sildenafil

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

Efecto de Treprostilil sobre las enzimas del Citocromo P450

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

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

Efectos de otras drogas sobre Treprostilil

Según estudios publicados de interacciones medicamentosas con Treprostilil (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 Treprostilil. El Treprostilil 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 Treprostilil a una velocidad de infusión de 10 mg/kg/min.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Treprostilil 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 Treprostilil. Treprostilil no afectó la fertilidad ni el apareamiento de ratas machos o hembras que recibieron infusiones subcutáneas continuas a tasas de hasta 450 ng de Treprostilil/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/m². En este estudio, los machos fueron tratados desde 10 semanas antes del apareamiento y durante el periodo 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 Treprostilil durante la organogénesis y el desarrollo gestacional tardío, a velocidades de hasta 900 ng de Treprostilil/kg/min (aproximadamente 117 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 Treprostilil 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 Treprostilil/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 Treprostilil desde la implantación hasta el final de la lactancia, a velocidades de hasta 450 ng de Treprostilil/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, Treprostilil debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y parto

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

Lactancia

Se desconoce si Treprostilil 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 Treprostilil 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 Treprostilil no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad ≤ 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 geriátricos 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 Treprostilil es reducido en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la dosis inicial de Treprostilil a 0,625 ng/kg/min de peso corporal ideal y monitorear estrechamente. Treprostilil 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 maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

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

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 Treprostilil 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 Treprostilil administrado por vía subcutánea

Los pacientes que recibieron Treprostilil 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 Treprostilil, los eventos adversos más comunes entre los pacientes tratados con Treprostilil 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	Treprostilil	Placebo	Treprostilil
Grave	1	38	2	39
Requirió Opiáceos*	**	**	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 Treprostilil, 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 Treprostilil 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% y fueron más comunes con Treprostilil subcutáneo que con el placebo.

Reacción adversa	Treprostilil (n=239) Porcentaje de pacientes	Placebo (n=233) 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
Purrito	8	6
Hipotensión	4	2

Se incluyen las reacciones adversas notificadas (al menos 3%), excepto los que son demasiado generales para ser informativos, 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 Treprostilil también se estudió en un ens