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.

Vasodilatador pulmonar y sistémico arterial. Inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo la heparina. Código ATC: B01AC21

INDICACIONES

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

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 Eportectende.

Hipertension arteriar pulnonar en pacientes que requieran 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 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

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 lusitrópico e inotrópico negativo dependiente de la dosis. No se han observado efectos importantes en la conducción cardiaca.

Treprostinil produce vasodilatación y taquicardia. Dosis únicas de Treprostinil de hasta 84 mog 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 inhalatoría. No se ha establecido el efecto en el intervalo QTc cuando es administrado parenteralmente.

Farmacocinética La farmacocinética de Treprostinil vía administración subcutánea continua ca ilmadocinica de rieprosinii via administracion subcutaria continuo 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) y 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
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

<u>Distribución</u>
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 ideantificas becanatios.

Metabolismo y Eliminación
Treprostinil es sustancialmente metabolizado por el hígado, principalmente
por el CYP2C8. Estudios publicados en voluntarios sanos utilizando [14C]
Treprostinil, 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 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
glucuroconjugado (Treprostinil glucorónido). Estos metabolitos identificados
no han demostrado actividad aparente.
La eliminación de Treprostinil (luego de su administración subcutánea) es
bilásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente
4 horas usando un modelo bicompartimental. El clearence 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).

Insuficiencia hepática En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve 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_{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 clearence 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

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 prostaciclina
Treprostinil está indicado para uso subcutáneo o intravenoso solo 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 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

nauseas, emesis, ansiedad, nerviosismo y doior/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 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 periodos 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 acerca de 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 ± 6% o superior y (5) funcionará por presión positiva. El depósito debe ser de cloruro de polivinio, 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 esté 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:

Velocidad de infusión subcutánea (ml/hora) =

Dosis (ng/kg/min) x Peso (kg) x 0.00006*

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:

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

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:

Velocidad de infusión $\underline{40 \text{ (ng/kg/min) x 65 kg x 0.00006 = 0,031 ml/h}}$

subcutánea (ml/hora) = 5 mg/ml

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 via 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 via 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 ±6% o superior para la dosis horaria, y (4) funcionará 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 (ml/h) seleccionada, la dosis (ng/kg/min) y el peso (kg) del paciente, puede calcularse la concentración intravenosa de Treprostinil dilu

Concentración de Treprostinil Dosis (ng/kg/min) x Peso (kg) x 0.00006*

diluido (mg/ml) = 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
Cant de Treprostinil = inyectable (ml)

Cc intravenosa de Treprotinil diluido (mg/ml) x
Vol total de la Solución inyectable Cc del Frasco ampolla de Treprostinil (mg/ml) de Treprostinil diluido en depósito (ml)

La carriulau calculada de Ireprostinil 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:

La cantidad calculada de Treprostinil invectable se añade a continuación al

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:

Concentración intravenosa de = 5 ng/kg/min x 60 kg x 0,00006 = 0,018 mg/ml Treprostinil diluido (mg/ml) 1 ml/h (18.000 ng/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 civiliate proceso.

Cantidad de Treprostinil inyectable (ml) = 0,018 mg/ml x 50 ml = 0,9 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:

Concentración intravenosa de = $\frac{30 \text{ ng/kg/min x 75 kg x 0,00006}}{2 \text{ ml/h}} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{(67.500 \text{ ng/ml})}$

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:

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

Por lo tanto, la concentración intravenosa de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 4 se prepararía 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 aumentándola, 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 sintomas de
progresión de la enfermedad). Durante la transición, la administración de
Treprostinil se inicia a una dosis recomendada del 10% 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 predicipios de des

Los pacientes son sometidos a titulacion individual a una dosis que permite la transición de Epoprostenol a Treprostinil mientras que se equilibran los eventos adversos que limitan la administración de prostaciclina. 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 prostaciclina 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	
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 + 5/10 % adicional de incremento de ser requerir

CONTRAINDICACIONES

Reacciones 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 fisiológica y la atención urgente. 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 "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 Treprostinil pueden provocar el empeoramiento de los síntomas de HAP y deben

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 meno
incidencia de infecciones en comparación 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 / farmacocinimica con Treprostinil administrado por vía subcutánea y oral

raminecominamia
Agentes antihipertensivos u otros vasodilatadores
La administración concomitante de Treprostinil con diuréticos,
antihipertensivos u otros vasodilatadores puede aumentar el riesgo de
biendapsióa estemática

nipotensión sintomática.

Anticoagulantes

Como Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria, puede haber un riesgo mayor de hemorragia, particularmente entre pacientes que reciben

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

o un estudio farmacocinético en seres humanos llevado a cabo con denafil (60 mg/día) y una formulación oral de Treprostinil (Treprostinil stanolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre prostrial y elidenafil

Efectos *in vitro* de microsomas hepáticos humanos mostraron que Treprostinil no inhibe las iscenzimas del citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, y CYP3A. Además, Treprostinil no induce las iscenzimas 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 Treprostinil sobre las enzimas del Citocromo P450

Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P450 sobre Treprostini Etecto de los innibidores 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_{misc} como el ABC a Treprostinil. La administración concomitante del inductor de la enzima CYP2C8 (riampicina 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 bosentán.

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), Bosentán (255 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 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/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 Embarazo categoría B - en ratas gestantes, las infusiones subcutáneas 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/Rg/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 Treprostinil 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 Treprostinil/Rg/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 Treprostinil desde la implantación hasta el final de la lactancia, a velocidades de hasta 450 ng de Treprostinil/Rg/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.

Lactanda
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 setudios clínicos de Treprostinil 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 produción el 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, cardiaco y enfermedades/

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Pacientes con insuficiencia hepática El aclaramiento de Treprostinil es reducido en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada, reducir la dosis inicial de Treprostinil a 0,625 ng/kg/min de peso corporal ideal y monitorear estrechamente. Treprostinil 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

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en otro lugar del prospecto: infecciones asociadas con la administración intravenosa "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 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 Treprostinil administrado por vía subcutánea Los pacientes que recibieron Treprostinil como infusión subcutánea los pacientes que recibieron Treprostinil como infusión subcutánea informaron una amplia gama de efectos adversos, muchos relacionados potencialmente con la enfermedad subyacente (disnea, fatiga, dolor torácico, insufficiencia cardíaca ventricular derecha y palidez). Durante los estudios clínicos con infusión subcutánea de Treprostinil, los eventos adversos más comunes entre los pacientes tratados con Treprostinil fueron dolor y reacción en el sitio de infusión (ver tabla 2). La reacción en el sitio de infusión se definió como cualquier evento adversos local distinto de dolor o hemorragia / hematoma en el sitio de infusión el incluía sintomas 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 e

sitio de la infusión subcutánea								
	Reacción		Dolor					
	Placebo	Treprostinil	Placebo	Treprostinil				
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 Treprostinil, tanto si se administra por vía subcutánea como por vía intravenosa.

cciones adversas durante la administración prolongada a tabla 3 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron con una uencia mínima del 3% y fueron más comunes en pacientes tratados con orostinil 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 Treprostinil subcutáneo que con el placebo

Reacción adversa	Treprostinil (n=236)	Placebo (n=233)
	Porcentaje de	Porcentaje de
	pacientes	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
Prurito	8	6

Se incluven las reacciones adversas notificadas (al menos 3%), excepto los

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 Treprostinil también se estudió en un ensayo de extensión abierto a largo plazo en el cual se lo administró a 860 pacientes durante un promedio de 1,6 años, con una exposición máxima de 4,6 años. El 29% 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%): anorexía, vómitos, infección en el sitio de inyección, astenia y dolor abdominal.

Eventos adversos atribuibles al sistema de administración del fármaco. En estudios controlados de Treprostinil 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 Treprostinil 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 Treprostinil, 4

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 Treprostinil (náuseas) o reaparición de los síntomas de HAP (disnea). Estos eventos se resolvieron mediante la corrección del problema de la bomba del sistema de administración o el equipo de infusión, tal como reemplazar la jeringa o la batería reprogramar la bomba o enderezar una línea de infusión plegada. Los eventos adversos resultantes de problemas con el sistema de administración no provocaron inestabilidad clínica o deterioro rápido. Además de estos eventos adversos debido al sistema de administración del fármaco durante la administración subcutánea, los siguientes eventos adversos pueden ser atribuibles a la modalidad IV de la infusión e incluían hinchazón del brazo, parestesias, hematoma y dolor.

Experiencia post-comercialización
Adicional a los eventos adversos reportados, los siguientes efectos han sido identificados durante el uso posterior a la aprobación de Treprostinil. Estos eventos son tromboflebitis asociada con infusión intravenosa periférica, trombocitopenia, dolor óseo, "prurito", mareos, artralgia, mialgia/espasmo muscular y dolor en las extremidades. Además, con menor frecuencia: erupciones cutáneas generalizadas, en ocasiones de naturaleza macular o papular y celulitis.

PRESENTACIONES

Buenos Aires, Argentina,

SOBREDOSIS Los signos y síntomas de sobredosis con Treprostinil durante los estudios clínicos publicados son extensiones de sus efectos farmacológicos limitantes de la dosis e incluye: rubor, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. La mayoría de los episodios fueron auto limitados y se resolvieron con reducción o suspensión de la dosis de Treprostinil. En esos estudios clínicos controlados, siete pacientes recibieron algún nivel de sobredosis y en un tratamiento de seguimiento abierto otros siete pacientes recibieron una sobredosis; estos sucesos fueron resultado de la administración en bolo accidental de Treprostinil, errores en la velocidad de administración programada en la bomba y la prescripción de una dosis incorrecta. Sólo en dos casos la administración en exceso de Treprostinil produjo un evento hemodinámico de preocupación sustancial (hipotensión cercana al síncope). Un paciente pediátrico recibió accidentalmente 7,5 mg de Treprostinil a través de un catéter venoso central. Los síntomas incluyeron rubor, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión y actividad clínica similar a las convulsiones con pérdida de la conciencia que duró varios minutos. El paciente se recuperó posteriormente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología: Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160 Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767 Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767 Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7663 int 6217 Los signos y síntomas de sobredosis con Treprostinil durante los estudios

HIPULAR 1,5 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de solución HIPULAR 2,5 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de solución HIPULAR 5 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de solución HIPULAR 10 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de

FORMA DE CONSERVACIÓN
Conservar a una temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original. No conservar en la heladera.

HIPULAR diluido (solución) puede administrarse durante un máximo de 48 horas a 37°C cuando se diluye a concentraciones de 0,004 mg/ml en agua estéril para inyección, cloruro sódico inyectable al 0,9% o solvente estéril

IMPORTANTE: Una vez iniciado el uso del frasco-ampolla, no utilizar durante más de treinta días. TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado N $^\circ$ 59.869 "Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.arffarmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde al 0800-333-1234." General Martín Rodríguez 4085, Ituzaingó - Buenos Aires - Argentina Laboratorio Varifarma S.A. Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK),

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

