
PROYECTO DE PROSPECTO

Remodulin 1 - 2,5 - 5 - 10 Treprostinil 1 - 2,5 - 5 - 10 mg/ml Inyectable

EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Remodulin 1: Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 1 mg. Excipientes: Cloruro de Sodio; Metacresol; Hidróxido de Sodio; Citrato de Sodio Dihidrato; Ácido Clorhídrico; Hidróxido de Sodio y/o Ácido Clorhídrico c.s.p. ajustar a pH=6,3 - 6,5; Agua para inyectable c.s.p. 1 ml.

Remodulin 2,5: Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 2,5 mg. Excipientes: Cloruro de Sodio; Metacresol; Hidróxido de Sodio; Citrato de Sodio Dihidrato; Ácido Clorhídrico; Hidróxido de Sodio y/o Ácido Clorhídrico c.s.p. ajustar a pH=6,3 - 6,5; Agua para inyectable c.s.p. 1 ml.

Remodulin 5: Cada ml de solución inyectable contiene Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 5 mg. Excipientes: Cloruro de Sodio; Metacresol; Hidróxido de Sodio; Citrato de Sodio Dihidrato; Ácido Clorhídrico; Hidróxido de Sodio y/o Ácido Clorhídrico c.s.p. ajustar a pH=6,3 - 6,5; Agua para inyectable c.s.p. 1 ml.

Remodulin 10: Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 10 mg. Excipientes: Cloruro de Sodio; Metacresol; Hidróxido de Sodio; Citrato de Sodio Dihidrato; Ácido Clorhídrico; Hidróxido de Sodio y/o Ácido Clorhídrico c.s.p. ajustar a pH=6,3 - 6,5; Agua para inyectable c.s.p. 1 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vasodilatador pulmonar y sistémico. Código ATC: B01AC21

INDICACIONES

Hipertensión arterial pulmonar

Remodulin está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP; Grupo 1 de la OMS) para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio. Los estudios que establecen la eficacia incluyeron pacientes con síntomas de la clase funcional II-IV de *la New York Heart Association* (NYHA) e HTAP de etiología idiopática o hereditaria (58%), HTAP asociada a derivaciones sistémico-pulmonares congénitas (23%), o HTAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (19%).

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición desde epoprostenol.

En pacientes con HTAP que requieren transición desde epoprostenol, **Remodulin** está indicado para disminuir la tasa de deterioro clínico. Deben considerarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada medicamento antes de la transición.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Remodulin (Treprostinil) inyectable es una solución estéril de Treprostinil formulada para la administración subcutánea o intravenosa. **Remodulin** se presenta en frascos-ampolla multidosis de 20 ml que contienen 20, 50, 100 ó 200 mg (1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ó 10

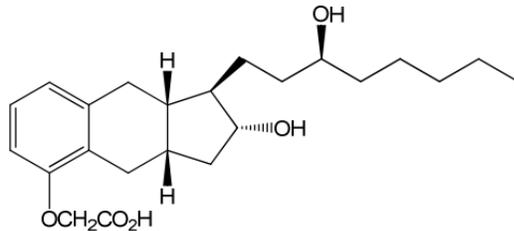
mg/ml) de Treprostnil. Cada ml contiene también 5,3 mg de Cloruro de Sodio (a excepción de la concentración de 10 mg/ml que contiene 4,0 mg de Cloruro de Sodio), 3 mg de Metacresol, 6,3 mg de Citrato de Sodio y Agua para Inyectable. Pueden añadirse Hidróxido de Sodio y Ácido Clorhídrico para ajustar el pH entre 6,3 y 6,5.

El Treprostnil es químicamente estable a temperatura ambiente y pH neutro.

El Treprostnil es ácido (1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3S)-3-hidroxiocetil]-1H-benz[f]inden-5-il]oxi]acético.

El Treprostnil tiene un peso molecular de 390,52 y una fórmula molecular de C₂₃H₃₄O₅.

La fórmula estructural del Treprostnil es:



Acción Farmacológica

Las principales acciones farmacológicas del Treprostnil son la vasodilatación directa de los lechos vasculares arteriales pulmonar y sistémico y la inhibición de la agregación plaquetaria. 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 el Treprostnil tiene un efecto lusitrópico e inotrópico negativo dependiente de la dosis. No se han observado efectos sustanciales sobre la conducción cardíaca.

El Treprostnil produce vasodilatación y taquicardia. Las dosis únicas de Treprostnil de hasta 84 mcg por vía inhalatoria producen efectos moderados y breves en el QTc, aunque podrían tratarse de artefactos por una frecuencia cardíaca rápidamente cambiante. El Treprostnil administrado por vía subcutánea o intravenosa puede alcanzar concentraciones muchas veces superiores a las obtenidas por la vía inhalatoria; no se ha establecido el efecto en el intervalo QTc con la administración parenteral.

Farmacocinética

La farmacocinética de la administración subcutánea continua de **Remodulin** es lineal en el intervalo de dosis de 2,5 a 125 ng/kg/min (que corresponde a concentraciones plasmáticas de aproximadamente 260 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.

La administración subcutánea e intravenosa de **Remodulin** demostró bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.

Absorción

Remodulin es absorbido de manera relativamente rápida y completa después de la infusión subcutánea, con una biodisponibilidad absoluta que se aproxima al 100%. Las concentraciones en el estado de equilibrio se alcanzan en aproximadamente 10 horas. Las concentraciones en pacientes tratados con una dosis promedio de 9,3 ng/kg/min fueron de aproximadamente 2 mcg/l.

Distribución

El volumen de distribución del fármaco en el compartimento central es de aproximadamente 14 l/70 kg de peso corporal ideal. **Remodulin** en concentraciones in vitro superiores a lo que se considera clínicamente relevante, se une a las proteínas plasmáticas humanas en un 91%.

Metabolismo y excreción

El Treprostinil es metabolizado sustancialmente por el hígado, principalmente por el CYP2C8. En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando [14 C]Treprostinil, el 79% y el 13% 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 la orina, en un intervalo desde el 10% hasta el 16% y que representan el 64% de la dosis administrada. Cuatro de los metabolitos son productos de oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiocilo y uno es un derivado glucuroconjugado (Treprostinil glucurónido). Los metabolitos identificados no parecen tener actividad.

La eliminación de Treprostinil (después de la administración subcutánea) es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 4 horas utilizando un modelo bicompartimental. El *clearance* sistémico es de aproximadamente 30 l/h para una persona de 70 kg.

Con base en estudios in vitro, Treprostinil no inhibe ni induce a las enzimas principales del CYP.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n = 4) o moderada (n = 5), **Remodulin** a una dosis subcutánea de 10 ng/kg/min durante 150 minutos presentó una concentración plasmática máxima (C_{máx}) que se incrementó entre dos y cuatro veces, respectivamente, y un Área Bajo la Curva (ABC (0-inf)) que se incrementó entre 3 y 5 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. El *clearance* en pacientes con insuficiencia hepática se redujo hasta en un 80% en comparación con los adultos sanos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave que requieren diálisis (n = 8), la administración de una única dosis de 1 mg de Treprostinil administrado por vía oral antes y después de la diálisis dio lugar a un ABC(0-inf) que no se vio alterado de forma significativa en comparación con los sujetos sanos.

Estudios de interacciones medicamentosas

Efecto de los inhibidores e inductores de CYP2C8 sobre el Treprostinil

La administración concomitante de una formulación oral de Treprostinil (Treprostinil diolamina) con gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor de la enzima CYP2C8, multiplica por dos el ABC y la C_{máx} de Treprostinil en adultos sanos. La administración concomitante de una formulación oral de Treprostinil (Treprostinil diolamina) con Rifampicina (600 mg/día), un inductor de la enzima CYP2C8, reduce el ABC de Treprostinil en un 22%.

Efecto del Treprostinil sobre las enzimas del citocromo P450

Los estudios in vitro realizados en microsomas hepáticos humanos han demostrado que el Treprostinil no inhibe a las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A. Además, Treprostinil no induce las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A.

Efecto de otros fármacos sobre el Treprostinil

Los estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil (Treprostinil diolamina) indicaron que la administración concomitante de gemfibrozilo, un inhibidor de la enzima CYP2C8, aumenta la exposición (tanto el ABC como la C_{máx}.) al Treprostinil. La administración concomitante de rifampicina, un inductor de la enzima CYP2C8, reduce la exposición al Treprostinil.

Se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con el Treprostinil administrado por vía oral o subcutánea de forma concomitante con paracetamol (4 g/día), esomeprazol (40 mg/día), bosentan (250 mg/día), sildenafil (60mg/día), warfarina (25 mg/día) y fluconazol (200 mg/día), respectivamente, en voluntarios sanos. Estos estudios no han demostrado un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del Treprostinil. El Treprostinil no altera la farmacocinética ni la farmacodinamia de la warfarina. La infusión subcutánea continua de Treprostinil a una velocidad de 10 ng/kg/min no modificó la farmacocinética de las formas R- y S- de warfarina ni el RIN (Razón Internacional Normalizada) en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 25 mg de warfarina.

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas con el Treprostinil inhalado con dosis objetivo de 5,26; 10,6 y 34,1 mcg/kg/día. No se observaron evidencias de potencial carcinógeno asociado a la inhalación de Treprostinil en ratas con niveles de exposición sistémica de hasta 34 y 1 veces la exposición en humanos, basándose en la C_{máx.} y el ABC de la velocidad de infusión subcutánea media alcanzada en ensayos clínicos, respectivamente. Los estudios *in vitro* e *in vivo* de toxicología genética no han demostrado efectos mutagénicos ni clastogénicos del Treprostinil. El Treprostinil sódico no ha afectado la fertilidad ni el rendimiento reproductivo de ratas macho o hembra a las que se les administraron infusiones subcutáneas (sc) continuas de hasta 450 ng de Treprostinil/kg/min (aproximadamente 59 veces la velocidad inicial de infusión sc recomendada en los seres humanos (1,25 ng/kg/min) y 8 veces la velocidad media (9,3 ng/kg/min) alcanzada en los estudios clínicos, según un cociente de ng/m²). En este estudio, se inició la administración a los machos 10 semanas antes del apareamiento y siguió durante el período de apareamiento de 2 semanas. En las hembras se inició la administración 2 semanas antes del apareamiento hasta el día gestacional 6.

El Treprostinil diolamina no demostró efectos carcinógenos en los estudios de carcinogenicidad en ratones o ratas. La administración oral de Treprostinil diolamina a ratones Tg.rasH2 con dosis de 0,5; 10 y 20 mg/kg/día en machos y 0,3; 7,5 y 15 mg/kg/día en hembras durante 26 semanas no aumentó de forma significativa la incidencia de tumores. Las exposiciones, según el ABC, obtenidas con los niveles máximos de dosis utilizados en machos y hembras son de aproximadamente 7 y 15 veces, respectivamente, la exposición en humanos de la velocidad de infusión subcutánea media alcanzada en ensayos clínicos. La administración oral de Treprostinil diolamina a ratas Sprague Dawley con dosis diarias de 0; 1; 3 y 10 mg/kg/día durante 104 semanas no aumentó de forma significativa la incidencia de tumores. Las exposiciones obtenidas con los niveles máximos de dosis utilizados en machos y hembras son de aproximadamente 18 y 26 veces, respectivamente, la exposición en humanos de la velocidad de infusión subcutánea media alcanzada en ensayos clínicos.

El Treprostinil diolamina se evaluó *in vivo* en un ensayo de micronúcleos de rata y no indujo un aumento de la incidencia de eritrocitos policromáticos micronucleados.

Estudios clínicos

Ensayos clínicos en hipertensión arterial pulmonar (HTAP)

Dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de 12 semanas de duración, compararon la infusión subcutánea continua de **Remodulin** con un placebo en un total de 470 pacientes con HTAP de Clase II (11%), III (81%) o IV (7%) de la NYHA. La HTAP era idiopática / hereditaria en el 58% de los pacientes, asociada a enfermedades del tejido conectivo en el 19% de los pacientes, y el resultado de comunicaciones sistémico-pulmonares congénitas en el 23% de los pacientes. La edad promedio fue de 45 años (rango 9-75 años).

Alrededor del 81% eran mujeres y el 84% eran de raza blanca. La hipertensión pulmonar había sido diagnosticada durante una media de 3,8 años. El criterio de valoración primario de los estudios fue el cambio en la distancia caminada en 6 minutos, una medida estándar de la capacidad de ejercicio. Se realizaron numerosas evaluaciones de síntomas relacionados con insuficiencia cardíaca, aunque el malestar local y el dolor asociados con **Remodulin** pueden haber enmascarado sustancialmente dichas evaluaciones. La distancia caminada en 6 minutos y la medición subjetiva asociada de falta de aire durante la caminata (puntuación de disnea de Borg) fueron evaluadas por una persona que no participaba de otros aspectos del estudio. **Remodulin** se administró como infusión subcutánea y la dosis media fue de 9,3 ng/kg/min en la semana 12. Algunos sujetos recibieron dosis superiores a 40 ng/kg/min. El tratamiento de base, determinado por los investigadores, podía incluir anticoagulantes, vasodilatadores orales, diuréticos, digoxina y oxígeno, pero no un antagonista del receptor de endotelina ni epoprostenol. Los dos estudios fueron idénticos en diseño y se llevaron a cabo de forma simultánea, y los resultados se analizaron en forma agrupada e individual.

Efectos hemodinámicos

Como se muestra en la tabla 1, la terapia crónica con **Remodulin** dio lugar a pequeños cambios hemodinámicos consistentes con la vasodilatación pulmonar y sistémica.

Tabla 1: parámetros hemodinámicos durante la administración crónica de Remodulin en pacientes con HTAP en estudios de 12 semanas

Parámetros hemodinámicos	Valor basal		Variación media respecto al valor basal en la semana 12	
	Remodulin (N=204-231)	Placebo (N=215-235)	Remodulin (N=163-199)	Placebo (N=182-215)
IC (L/min/m ²)	2,4 ± 0,88	2,2 ± 0,74	+0,12 ± 0,58*	-0,06 ± 0,55
PAPm (mm Hg)	62 ± 17,6	60 ± 14,8	-2,3 ± 7,3*	+0,7 ± 8,5
RAPm (mm Hg)	10 ± 5,7	10 ± 5,9	-0,5 ± 5,0*	+1,4 ± 4,8
PVRI (mm Hg/L/min/m ²)	26 ± 13	25 ± 13	-3,5 ± 8,2*	+1,2 ± 7,9
SVRI (mm Hg/L/min/m ²)	38 ± 15	39 ± 15	-3,5 ± 12*	-0,8 ± 12
SvO ₂ (%)	62 ± 100	60 ± 11	+2 ± 10*	-1,4 ± 8,8
SAPm (mm Hg)	90 ± 14	91 ± 14	-1,7 ± 12	-1 ± 13
FC (lpm)	82 ± 13	82 ± 15	-0,5 ± 11	-0,8 ± 11

*Diferencia estadísticamente significativa entre **Remodulin** y el placebo, p<0,05. IC = índice cardíaco; PAPm = presión arterial pulmonar media; PVRI = índice de resistencia vascular pulmonar; RAPm = presión auricular derecha media; SAPm = presión arterial sistémica media; SVRI = índice de resistencia vascular sistémica; SvO₂ = saturación venosa mixta de oxígeno; FC = frecuencia cardíaca.

Efectos clínicos

El efecto de **Remodulin** en la distancia caminada de 6 minutos, el criterio de valoración primario de los estudios de 12 semanas fue reducido y no alcanzó los niveles convencionales de significación estadística. Para las poblaciones combinadas, la mediana del cambio con

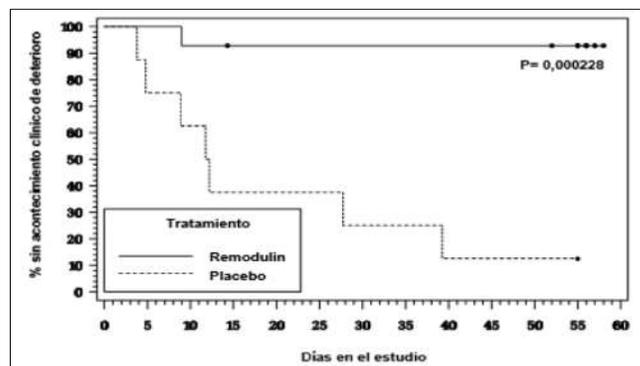
respecto al valor inicial con **Remodulin** fue de 10 metros y la mediana del cambio con respecto al valor inicial con el placebo fue de 0 metros en relación con un valor inicial de aproximadamente 345 metros. Aunque no fue el criterio de valoración primario del estudio, la puntuación de disnea de *Borg* fue mejorada significativamente por **Remodulin** durante la caminata de 6 minutos, y **Remodulin** también tuvo un efecto significativo, en comparación con el placebo, sobre una evaluación que combinó la distancia recorrida con la puntuación de disnea de *Borg*. **Remodulin** también mejoró consistentemente los índices de disnea, la astenia y los signos y síntomas de hipertensión pulmonar, aunque estos índices eran difíciles de interpretar en el contexto de enmascaramiento incompleto a la asignación del tratamiento resultante de los síntomas del sitio de infusión.

Estudio sobre la transición de epoprostenol a Remodulin

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, pacientes con dosis estables de epoprostenol fueron retirados en forma aleatoria del tratamiento con epoprostenol y transferidos a un tratamiento con placebo o **Remodulin**; 14 pacientes tratados con **Remodulin** y 8 tratados con placebo completaron el estudio. El criterio de valoración primario del estudio fue el tiempo hasta el deterioro clínico, definido como un aumento de la dosis de epoprostenol, hospitalización por HTAP o muerte. Ninguno de los pacientes falleció durante el estudio.

Durante el período del estudio, **Remodulin** evitó eficazmente el deterioro clínico en pacientes que realizaron la transición de la terapia con epoprostenol en comparación con el placebo (figura 1); 13 de los 14 pacientes del grupo de **Remodulin** pudieron hacer la transición desde epoprostenol con éxito, en comparación con sólo 1 de 8 pacientes en el grupo del placebo ($p = 0,0002$).

Figura 1: tiempo hasta el deterioro clínico de pacientes con HTAP que realizaron la transición de epoprostenol a Remodulin o placebo en un estudio de 8 semanas.



POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

General

Remodulin se suministra en frascos-ampolla de 20 ml que contienen 20, 50, 100 ó 200 mg de Treprostinil (1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ó 10 mg/ml). **Remodulin** 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. En la tabla 2 se indican los límites de almacenamiento y tiempos de administración para los diferentes diluyentes:

Tabla 2. elección del diluyente

Vía	Diluyente	Límites de almacenamiento	Límites de administración
Subcutánea	Ninguno		72 horas a 37 °C
Intravenosa	Diluyentes estériles para Remodulin, Flolan o epoprostenol	14 días a temperatura ambiente	48 horas a 40 °C
	Agua estéril para inyectables cloruro sódico al 0,9 % para inyección	4 horas a temperatura ambiente ó 24 horas refrigerado	48 horas a 40 °C

Dosis inicial en pacientes que empiezan el tratamiento con infusión de prostaciclina

Remodulin está indicado para uso subcutáneo (SC) o intravenoso (IV) sólo como infusión continua. **Remodulin** se administra preferentemente por infusión subcutánea, pero puede administrarse mediante una vía intravenosa central si la administración subcutánea no es tolerada debido a dolor o reacción grave en el sitio de la infusión. La velocidad de infusión se inicia a 1,25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial no puede ser tolerada debido a efectos sistémicos, la velocidad de infusión debe reducirse a 0,625 ng/kg/min.

Ajustes de dosis

El objetivo de los ajustes en la dosificación a lo largo del tratamiento es establecer una dosis con la que mejoren los síntomas de la HTAP, al tiempo que se minimicen los efectos farmacológicos excesivos de **Remodulin** (cefalea, náuseas, vómitos, nerviosismo, ansiedad y dolor o reacción en el sitio de infusión).

La velocidad de infusión debe aumentarse en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras cuatro semanas del tratamiento y luego a 2,5 ng/kg/min por semana durante el resto de la infusión, dependiendo de la respuesta clínica. Los ajustes de dosis pueden realizarse con mayor frecuencia si son bien tolerados. Debe evitarse la interrupción brusca de la infusión. La administración de **Remodulin** puede reiniciarse dentro de unas pocas horas después de una interrupción utilizando la misma velocidad de infusión. Las interrupciones durante períodos más prolongados pueden requerir que la dosis de **Remodulin** sea re titulada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la dosis inicial de **Remodulin** debe reducirse a 0,625 ng/kg/min de peso corporal ideal. **Remodulin** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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, **Remodulin** no debe ser administrado.

Preparación

Remodulin se administra por infusión subcutánea o intravenosa a una velocidad calculada en base a la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la concentración de **Remodulin** (mg/ml).

Para la administración de **Remodulin** no diluido, la velocidad se calcula usando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión no diluido (ml/hora)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Concentración del frasco-ampolla de Remodulin (mg/ml)}}$$

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

Para la administración de **Remodulin** diluido, la velocidad y la concentración se calculan usando las siguientes fórmulas:

Paso 1

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

El volumen de **Remodulin** inyectable necesario para proporcionar la concentración de **Remodulin** diluido requerida para un tamaño concreto de depósito puede calcularse con la siguiente fórmula:

Paso 2

$$\text{Volumen de Remodulin inyectable (ml)} = \frac{\text{Concentración de Remodulin diluido (mg/ml)}}{\text{Concentración del frasco-ampolla de Remodulin (mg/ml)}} \times \text{Volumen total de la solución de Remodulin diluido en el depósito (ml)}$$

El volumen calculado de **Remodulin** inyectable se añade a continuación al depósito, junto con el volumen suficiente de diluyente para alcanzar el volumen total deseado en el depósito.

Infusión subcutánea

Remodulin se administra por vía subcutánea mediante infusión continua, a través de un catéter subcutáneo, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración de fármacos por vía subcutánea. La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar **Remodulin** debe: (1) ser ajustable aproximadamente hasta 0,002 ml/hora, (2) tener alarmas para obstrucción / no administración, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor, (3) tener una exactitud de administración de $\pm 6\%$ o superior, (4) funcionar por presión positiva y (5) tener un depósito de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio. De forma alternativa, puede utilizarse una bomba de infusión autorizada para usar con **Remodulin**. Para evitar posibles interrupciones en la administración del fármaco, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión subcutánea de repuesto.

Infusión intravenosa

Bomba de infusión intravenosa externa

Remodulin se administra por vía intravenosa mediante infusión continua a través de un catéter venoso central permanente implantado quirúrgicamente usando una bomba de infusión externa diseñada para la administración intravenosa del fármaco. Si es clínicamente necesario, puede emplearse una cánula intravenosa periférica temporal, preferiblemente, implantada en una vena de gran calibre, para la administración a corto plazo de **Remodulin**. El uso de una

infusión intravenosa periférica durante más tiempo que algunas horas aumenta el riesgo de tromboflebitis.

La bomba de infusión usada para administrar **Remodulin** debe: (1) tener alarmas para obstrucción / no administración, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor, (2) tener una exactitud de administración de dosis horaria $\pm 6\%$ o superior, (3) funcionar por presión positiva y (4) tener un depósito de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio. De forma alternativa, puede utilizarse una bomba de infusión autorizada para usar con **Remodulin**. Para evitar posibles interrupciones de la administración del fármaco, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión de repuesto.

Se deben utilizar sistemas de infusión con un filtro en línea de 0,2-0,22 micrones de tamaño de poro

Pacientes que requieren transición desde epoprostenol

La transición de epoprostenol a **Remodulin** se lleva a cabo iniciando la infusión de **Remodulin** y aumentándola, mientras que simultáneamente se reduce la dosis de epoprostenol intravenoso. La transición a **Remodulin** debe llevarse a cabo en un centro hospitalario con observación constante de la respuesta (por ejemplo, la distancia caminada y los signos y síntomas de progresión de la enfermedad). Durante la transición, la administración de **Remodulin** se inicia a una dosis recomendada del 10% de la dosis actual de epoprostenol, y luego se aumenta gradualmente a medida que se reduce la dosis de epoprostenol (ver tabla 3 para los ajustes recomendados de la dosis).

Los pacientes son sometidos a un ajuste individual de la dosis que permite la transición de la terapia con epoprostenol a la terapia con **Remodulin** a la vez que se equilibran los eventos adversos que limitan la administración de prostaciclina. Los aumentos en los síntomas de HTAP del paciente deben ser tratados en primer término con incrementos en la dosis de **Remodulin**. Los efectos secundarios asociados normalmente con la prostaciclina y sus análogos deben ser tratados en primer término disminuyendo la dosis de epoprostenol.

Tabla 3: cambios en la dosis recomendados en la transición

Paso	Dosis de epoprostenol	Dosis de Remodulin
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	110% de la dosis inicial de epoprostenol + incrementos adicionales del 5-10% según sea necesario

CONTRAINDICACIONES

Remodulin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a compuestos estructuralmente relacionados.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgos de infecciones del torrente sanguíneo asociadas al catéter

Las infusiones intravenosas crónicas de **Remodulin** se administran a través de una bomba de infusión externa con un catéter venoso central permanente. Esta ruta se asocia al riesgo de infecciones del torrente sanguíneo (ITS) y sepsis, que pueden ser fatales. Por lo tanto, la infusión subcutánea continua es el modo de administración preferido.

En un estudio abierto de Treprostinil IV (n=47) en el que se usó una bomba de infusión externa, se observaron 7 infecciones relacionadas con el catéter durante aproximadamente 35 pacientes-años, o 1 bacteriemia (ITS) por 5 años de uso. En una encuesta del *Centers for Disease Control* (CDC) en siete centros que usaron Treprostinil IV para el tratamiento de la HTAP se observó aproximadamente 1 caso de bacteriemia (definido como cualquier hemocultivo positivo) por 3 años de uso. La administración IV de **Remodulin** con un solvente de glicina con pH elevado, como el solvente estéril para epoprostenol, se asoció con una menor incidencia de ITS en comparación con los solventes neutros (agua estéril para inyectables, cloruro sódico al 0,9% para inyectables) cuando se utilizan siguiendo las pautas de mantenimiento del catéter.

Empeoramiento de la HTAP con la interrupción brusca o una fuerte reducción súbita de la dosis

Se debe evitar la interrupción brusca o las grandes reducciones súbitas de la dosis de **Remodulin**, las cuales pueden provocar un empeoramiento de los síntomas de la HTAP.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Se recomienda aumentar la dosis de **Remodulin** lentamente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, debido a que dichos pacientes probablemente se expongan a concentraciones sistémicas superiores en comparación con los pacientes con función hepática o renal normal.

Riesgo de hipotensión sintomática

El Treprostinil es un vasodilatador pulmonar y sistémico. En pacientes con presión arterial sistémica baja, el tratamiento con **Remodulin** puede producir hipotensión sintomática.

Riesgo de hemorragia

Remodulin inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragia.

Interacciones medicamentosas

Efecto de los inhibidores e inductores de CYP2C8 sobre el Treprostinil

Puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis de Treprostinil cuando se administra de forma concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8. Los estudios farmacocinéticos en seres humanos con una formulación oral de Treprostinil (treprostinil diolamina) indicaron que la administración concomitante de gemfibrozilo, el inhibidor de la enzima CYP2C8, aumentaba la exposición (tanto la $C_{máx}$ como el ABC) al Treprostinil. La administración concomitante de rifampicina, el inductor de la enzima CYP2C8, reduce la exposición al Treprostinil. No se ha determinado si los cambios en la exposición de Treprostinil con inhibidores o inductores de la CYP2C8 observados para la administración oral de Treprostinil serían similares en el caso del Treprostinil administrado por vía parenteral.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de los riesgos

Existen limitados informes de casos sobre el uso de Treprostinil en mujeres embarazadas, los cuales son insuficientes para informar un riesgo asociado al fármaco de desarrollo de desenlaces adversos. No obstante, existen riesgos para la madre y el feto asociados a la

hipertensión arterial pulmonar. En estudios en animales, no se han observado efectos negativos en la reproducción o el desarrollo en ratas tratadas con una dosis aproximadamente 123 y 48 veces la exposición en humanos, basándose en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC, respectivamente. En conejas, se observaron malformaciones fetales externas y del tejido blando, así como malformaciones óseas con dosis de aproximadamente 7 y 5 veces la exposición en humanos, basándose en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC, respectivamente.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento graves y aborto en las poblaciones indicadas.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embriofetal asociado a la enfermedad

La hipertensión arterial pulmonar se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad materna y fetal.

Datos

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Treprostinil mediante administración subcutánea continua y con treprostinil diolamina administrado por vía oral. En ratas gestantes, las infusiones subcutáneas continuas de Treprostinil durante la organogénesis y el desarrollo gestacional avanzado, a dosis máximas de 900 ng de Treprostinil/kg/min (aproximadamente 117 veces la velocidad inicial de infusión subcutánea en el ser humano, según una relación ng/m² y aproximadamente 16 veces la velocidad media alcanzada en estudios clínicos), no mostró evidencia de daño fetal. En conejas gestantes, los efectos de las infusiones subcutáneas continuas de Treprostinil durante la organogénesis se limitaron a un aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas fetales (costilla bilateral completa o costilla rudimentaria derecha en la vértebra lumbar 1 [L1]) asociadas a toxicidad materna (reducción del peso corporal y de la ingesta de alimentos) a una dosis de 150 ng de Treprostinil/kg/min (aproximadamente 41 veces la velocidad inicial de infusión subcutánea en el ser humano, según una relación ng/m² y aproximadamente 5 veces la velocidad media empleada en estudios clínicos). En ratas, la infusión subcutánea continua de Treprostinil desde la implantación hasta el final de la lactancia, con dosis de hasta 450 ng de Treprostinil/kg/min, no alteró el crecimiento y el desarrollo de la descendencia. En estudios con treprostinil diolamina administrado por vía oral, no se determinaron dosis con efectos adversos para la viabilidad / crecimiento fetal, el desarrollo fetal (teratogenicidad) y el desarrollo posnatal en ratas. En ratas gestantes, no se observaron evidencias de daño en el feto tras la administración oral de treprostinil diolamina con la dosis máxima evaluada (20 mg/kg/día), lo que representa aproximadamente 123 y 48 veces la exposición en humanos, basándose en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de la velocidad de infusión subcutánea media alcanzada en ensayos clínicos, respectivamente. En conejas gestantes, se produjeron malformaciones externas y del tejido blando en el feto, así como malformaciones óseas. La dosis con la que no se observaron efectos adversos (0,5 mg/kg/día) representa aproximadamente 7 y 5 veces la exposición en humanos, basándose en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de la velocidad de infusión subcutánea media alcanzada en ensayos clínicos, respectivamente. En estudios con animales no se ha observado ningún efecto en el parto relacionado con el tratamiento con Treprostinil. Los estudios sobre reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta en el ser humano.

Período de lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de Treprostinil en la leche materna, los efectos en el lactante ni los efectos en la producción de leche.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos. Los estudios clínicos de **Remodulin** no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad igual o inferior a 16 años como para determinar si responden de manera distinta que los pacientes de más edad.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de **Remodulin** no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, se recomienda precaución al seleccionar la dosis en pacientes ancianos, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante o el uso de otros fármacos.

Pacientes con insuficiencia hepática

El *clearance* de **Remodulin** se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, disminuir la dosis inicial de **Remodulin** a 0,625 ng/kg/min de peso corporal ideal y monitorear estrechamente a estos pacientes. **Remodulin** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

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

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.

Experiencia de estudios clínicos

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 Remodulin administrado por vía subcutánea

Los pacientes que recibieron **Remodulin** como infusión subcutánea reportaron 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 **Remodulin**, los eventos adversos más comunes entre los pacientes tratados con **Remodulin** fueron dolor y reacción en el sitio de infusión (ver tabla 4). 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 severas y motivaron la interrupción del tratamiento.

Tabla 4: porcentajes de sujetos que informaron eventos adversos en el sitio de la infusión subcutánea

	Reacción		Dolor	
	Placebo	Remodulin	Placebo	Remodulin
Severa	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 **Remodulin**, tanto si se administra por vía subcutánea como por vía intravenosa.

Reacciones adversas durante la administración prolongada

En la tabla 5 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia mínima del 3 %, más frecuentes con **Remodulin** subcutáneo que con placebo en estudios controlados en HTAP.

Tabla 5: reacciones adversas en estudios controlados de 12 semanas con Remodulin subcutáneo y al menos 3% más frecuentes que con placebo.

Reacción adversa	Remodulin (n = 236) <i>Porcentaje de pacientes</i>	Placebo (n = 233) <i>Porcentaje de pacientes</i>
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
Edema	9	3

Se incluyen las reacciones adversas notificadas (como mínimo un 3 % más frecuente con el fármaco que con el placebo), excepto las que son demasiado generales para ser informativas, y las 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.

Mientras que la hipotensión se presentó en ambos grupos, en el grupo con **Remodulin** se experimentó el doble de frecuencia en comparación con el grupo placebo (4% en el grupo de **Remodulin** frente al 2% en el grupo control-placebo). Al ser un potente vasodilatador, la administración de **Remodulin** puede provocar hipotensión.

La seguridad de **Remodulin** 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%): anorexia, vómitos, infección en el sitio de inyección, astenia y dolor abdominal.

Reacciones adversas atribuibles al equipo de administración del fármaco

En estudios controlados de **Remodulin** administrado por vía subcutánea, no hubo informes de infecciones relacionadas con el sistema de administración del fármaco. Se registraron 187 complicaciones del sistema de infusión informadas en 28% de los pacientes (23% con **Remodulin**, 33% con el placebo); 173 (93%) estaban relacionadas con la bomba y 14 (7%) con el equipo de infusión; 8 de estos pacientes (4 tratados con **Remodulin**, 4 tratados con el placebo) 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 comúnmente con síntomas de exceso de **Remodulin** (por ejemplo, náuseas) o reaparición de los síntomas de HTAP (por ejemplo, disnea). Estos eventos se resolvieron generalmente 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 acodada. Los eventos adversos resultantes de problemas con el sistema de administración no provocaron inestabilidad clínica o deterioro rápido. Además de estos eventos adversos debidos al sistema de administración del fármaco durante la administración subcutánea, los siguientes eventos adversos pueden ser atribuibles a la modalidad intravenosa de la infusión e incluían hinchazón del brazo, parestesias, hematoma y dolor.

Experiencia poscomercialización

Además de las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos, se han identificado los siguientes eventos durante el uso posterior a la aprobación de **Remodulin**. Debido a que son reportados voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no pueden hacerse estimaciones de la frecuencia. Los siguientes eventos han sido elegidos para su inclusión debido a una combinación de su seriedad, frecuencia de reporte y posible relación con **Remodulin**. Estos eventos son tromboflebitis asociada con infusión intravenosa periférica, trombocitopenia, dolor óseo, prurito, mareos, artralgia, mialgia / espasmos musculares y dolor en las extremidades. Además, se han notificado raramente exantema generalizado, ocasionalmente de naturaleza macular o papular, y celulitis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los signos y síntomas de sobredosis con **Remodulin** durante los estudios clínicos son extensiones de sus efectos farmacológicos limitantes de la dosis e incluyen rubor, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. La mayoría de los episodios fueron autolimitados y se resolvieron con la reducción o suspensión de **Remodulin**.

En estudios clínicos controlados usando una bomba de infusión externa, 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 **Remodulin**, 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 **Remodulin** produjo un evento hemodinámico de preocupación sustancial (hipotensión arterial y presíncope).

Un paciente pediátrico recibió accidentalmente 7,5 mg de **Remodulin** a través de un catéter venoso central. Los síntomas incluyeron rubor, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión arterial 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 con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 // 4658-7777.*

PRESENTACIONES

Remodulin se presenta en frascos-ampolla multidosis de 20 ml que contienen 20, 50, 100 ó 200 mg (1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ó 10 mg/ml) de Treprostinil, como soluciones estériles en agua para inyectables, acondicionados individualmente en un envase. Los frascos-ampolla

de **Remodulin** sin abrir son estables hasta la fecha indicada si se almacenan a temperatura ambiente no mayor de 25 °C; se permiten fluctuaciones entre 2 y 30 °C.

Cada frasco-ampolla de **Remodulin** podrá utilizarse durante un período no mayor de 30 días a partir del inicio de su utilización.

Remodulin 1: Envase conteniendo un frasco-ampolla de 20 ml conteniendo Treprostínil Sódico equivalente a 1 mg de Treprostínil por ml.

Remodulin 2,5: Envase conteniendo un frasco-ampolla de 20 ml conteniendo Treprostínil Sódico equivalente a 2,5 mg de Treprostínil por ml.

Remodulin 5: Envase conteniendo un frasco-ampolla de 20 ml conteniendo Treprostínil Sódico equivalente a 5 mg de Treprostínil por ml.

Remodulin 10: Envase conteniendo un frasco-ampolla de 20 ml conteniendo Treprostínil Sódico equivalente a 10 mg de Treprostínil por ml.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. No conservar en heladera.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, “**REMODULIN**” DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 52.150.
Prospecto autorizado por ANMAT. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Lugar donde se elabora el granel o semielaborado y lugar de acondicionamiento primario: Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, Bloomington, IN 47403, Estados Unidos.

United Therapeutics Corporation, Silver Spring, MD 20910, Estados Unidos.

Lugar de acondicionamiento secundario: Laboratorios Bagó S.A. / Ferrer Internacional S.A. Joan Buscalla 1-9 08173, Sant Cugat Del Vallés (Barcelona) España.

Importado, distribuido y comercializado por:

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208



ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud