

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento:

- Este folleto contiene información importante acerca de su tratamiento
- Guarde este folleto. Tal vez quiera volver a leerlo.
- Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico farmacéutico.
- Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico

Grupo terapéutico: Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluye heparina
Código ATC: B01AC21

COMPOSICIÓN:

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/mL

Cada mL de solución contiene:

Treprostinilo 1,00 mg

Excipientes c.s.: citrato de sodio dihidrato, cloruro de sodio, metacresol, hidróxido de sodio para ajuste de pH, ácido clorhídrico para ajuste de pH, agua para inyectables

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL

Cada mL de solución contiene:

Treprostinilo 2,5 mg mg

Excipientes c.s.: citrato de sodio dihidrato, cloruro de sodio, metacresol, hidróxido de sodio para ajuste de pH, ácido clorhídrico para ajuste de pH, agua para inyectables

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/mL

Cada mL de solución contiene:

Treprostinilo 5,00 mg

Excipientes c.s.: citrato de sodio dihidrato, cloruro de sodio, metacresol, hidróxido de sodio para ajuste de pH, ácido clorhídrico para ajuste de pH, agua para inyectables.

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL

Cada mL de solución contiene:

Treprostinilo 10,00 mg

Excipientes c.s.: citrato de sodio dihidrato, cloruro de sodio, metacresol, hidróxido de sodio para ajuste de pH, ácido clorhídrico para ajuste de pH, agua para inyectables.

1. INDICACIONES

Hipertensión arterial pulmonar

Remodulin está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) (Grupo 1 de la OMS) para reducir los síntomas asociados al ejercicio en pacientes con síntomas de la clase funcional II-IV de la Asociación de Hipertensión de Nueva York (NYHA).

Vía de administración: Puede administrarse como infusión subcutánea continua.

En pacientes con HTAP que requieren transición de epoprostenol, Remodulin está indicado para reducir la tasa de deterioro clínico. Se considerarán cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada fármaco antes de la transición.

2.- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 MG/ML REG ISP N° F-21170/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 MG/ML REG ISP N° F-21173/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 5 MG/ML REG ISP N° F-21174/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10 MG/ML REG ISP N° F-21175/19

Remodulin se presenta en frasco ampollas de 20 mL que contienen 20, 50, 100 o 200 mg de treprostnilo (1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL o 10 mg/mL). Remodulin está diseñado para ser administrado sin diluir.

Remodulin está indicado para uso subcutáneo (SC) solo como infusión continua. La velocidad de infusión se inicia a 1,25 ng/kg/min. Si no se tolera esta dosis inicial por los efectos sistémicos, reducir la velocidad de infusión a 0,625 ng/kg/min.

2.2.- Ajustes de dosis

El objetivo de los ajustes posológicos crónicos es establecer una dosis con la que mejoren los síntomas de la HTAP, al tiempo que se minimizan los efectos farmacológicos excesivos de Remodulin (cefalea, náuseas, vómitos, nerviosismo, ansiedad y dolor o reacción en el punto de infusión).

La velocidad de infusión se aumentará en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras cuatro semanas del tratamiento y seguidamente 2,5 ng/kg/min por semana durante el resto de la infusión, según la respuesta clínica. La dosis puede ajustarse con mayor frecuencia si se tolera. Se dispone de poca experiencia con dosis > 40 ng/kg/min. Se evitará la interrupción brusca de la infusión [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*]. Puede reiniciarse, con la misma velocidad de administración, la infusión de Remodulin al cabo de unas horas tras una interrupción. Puede ser necesario el reajuste de la dosis de Remodulin en interrupciones por períodos más largos.

2.3.-Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se reducirá la dosis inicial de Remodulin a 0,625 ng/kg/min con peso corporal ideal y se incrementará con precaución. Remodulin no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*, *Uso en poblaciones específicas (8.5)* y *Farmacología clínica (11.3)*].

2.4 Administración

Inspeccionar los fármacos para administración parenteral para comprobar que no haya partículas en suspensión ni alteraciones del color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se advierten partículas o alteraciones de la coloración, no utilizarlo.

Preparación

Remodulin se administra sin diluir por infusión subcutánea a una velocidad basada en la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la concentración de Remodulin (mg/mL).

En cada administración de Remodulin no diluido, la velocidad se calcula usando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea no diluida (mL/h)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Concentración del Frasco ampollas de Remodulin (mg/mL)}}$$

*Factor de conversión de 0,00006 = 60 min/hora x 0,00001 mg/ng

Infusión subcutánea

Remodulin se administra por vía subcutánea mediante infusión continua a través de un catéter subcutáneo autoinsertado y una bomba de infusión diseñada para la administración subcutánea de fármacos. La bomba de infusión (1) será ajustable aproximadamente hasta 0,002 mL/h (2) tendrá alarmas para obstrucción/no administración, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor (3) tendrá una exactitud de administración de ± 6 % o superior (4) funcionará por presión positiva (5) tendrá un reservorio de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio. De forma alternativa, puede utilizarse una bomba de infusión limpiada para su uso con Remodulin. Para evitar posibles

interrupciones de la administración del fármaco, el paciente debe tener acceso a una bomba de infusión y equipos de infusión subcutánea de repuesto.

2.5 Pacientes que requieren transición de Epoprostenol

Para la transición de epoprostenol a Remodulin, se inicia la infusión de Remodulin y se incrementa, al tiempo que se reduce la dosis de epoprostenol intravenoso. La transición a Remodulin se verificará en un hospital con observación constante de la respuesta (p. ej., la distancia caminada y los signos y síntomas de progresión de la enfermedad). Durante la transición, se inicia Remodulin en la dosis recomendada del 10 % de la dosis actual de epoprostenol y seguidamente se incrementa a medida que se reduce la dosis de epoprostenol (véanse en la Tabla 1 los ajustes recomendados de dosis).

La dosis se ajusta individualmente hasta que se permita la transición de epoprostenol a Remodulin, al tiempo que se equilibran los acontecimientos adversos limitantes de las prostaciclinas. Tratar la intensificación de los síntomas de la HTAP primero mediante el incremento de la dosis de Remodulin. Tratar los efectos secundarios habitualmente asociados a las prostaciclinas y a sus análogos primero mediante la reducción de la dosis de epoprostenol.

Tabla 1: Cambios de 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

3. CONCENTRACIONES Y FORMAS POSOLÓGICAS

Frasco ampollas de 20 mL que contiene 20 mg de treprostínilo (1 mg por mL).
Frasco ampollas de 20 mL que contiene 50 mg de treprostínilo (2,5 mg por mL).
Frasco ampollas de 20 mL que contiene 100 mg de treprostínilo (5 mg por mL).
Frasco ampollas de 20 mL que contiene 200 mg de treprostínilo (10 mg por mL).

4. CONTRAINDICACIONES

Remodulin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a cualquier componente de la formulación

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1. Riesgos atribuibles al equipo de administración del fármaco

La infusión subcutánea continua es el método preferible de administración.

5.2. Empeoramiento de la HTAP con una interrupción brusca o gran reducción súbita de la dosis

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.

5.3. Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Se recomienda aumentar la dosis de Remodulin lentamente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, puesto que dichos pacientes probablemente se expongan a superiores concentraciones sistémicas en comparación con los pacientes con función hepática o renal normal [véase Posología y administración (2.3), Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6) y Farmacología clínica (11.3)].

5.4. 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.

5.5 Riesgo de hemorragia

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

6. REACCIONES ADVERSAS

6.1. Experiencia en estudios clínicos

Los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, por lo tanto, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Acontecimientos adversos con Remodulin administrado subcutáneamente

Los pacientes que reciben Remodulin en infusión subcutánea han notificado un amplio espectro de acontecimientos adversos, muchos de ellos potencialmente relacionados con la enfermedad subyacente (disnea, astenia, dolor torácico, insuficiencia ventricular derecha y palidez). Durante los estudios clínicos con infusión subcutánea de Remodulin, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron dolor y reacción en el punto de la infusión. Se definió la reacción en el punto de infusión como cualquier acontecimiento adverso diferente del dolor o la hemorragia/hematoma en el punto de infusión y consistió en síntomas como eritema, induración o exantema. Las reacciones en el sitio de infusión fueron ocasionalmente graves y motivaron la interrupción del tratamiento.

Tabla 2: Porcentajes de sujetos que manifestaron acontecimientos adversos en el punto de la infusión subcutánea

	Reacción		Dolor	
	Placebo	Remodulin	Placebo	Remodulin
Grave	1	38	2	39
Requirió opiáceos ^a	NA ^b	NA ^b	1	32
Motivó la interrupción	0	3	0	7

^a Basado en las prescripciones de opiáceos, no en su uso real.

^b Las medicaciones empleadas para el tratamiento del dolor en el punto de infusión no se distinguieron de las empleadas para el tratamiento de las reacciones locales.

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 MG/ML REG ISP N° F-21170/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 MG/ML REG ISP N° F-21173/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 5 MG/ML REG ISP N° F-21174/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10 MG/ML REG ISP N° F-21175/19

Otros acontecimientos adversos fueron diarrea, dolor mandibular, edema, vasodilatación y náuseas, que generalmente se consideraron relacionados con los efectos farmacológicos de Remodulin, tanto administrado subcutáneamente como intravenosamente.

Reacciones adversas durante la administración crónica

En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia mínima del 3 % y fueron más frecuentes con Remodulin subcutáneo que con placebo en estudios controlados en HTAP.

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

Reacciones adversas	Remodulin (N=236) Porcentaje de pacientes	Placebo (N=233) Porcentaje de pacientes
Dolor en el punto de infusión	85	27
Reacción en el punto de infusión	83	27
Cefalea	27	23
Diarrea	25	16
Náuseas	22	18
Exantema	14	11
Dolor mandibular	13	5
Vasodilatación	11	5
Edema	9	3

Se incluyen las reacciones adversas notificadas (como mínimo, 3 % más frecuente con el fármaco que con el placebo), con la excepción de las demasiado generales para ser informativas y las no atribuibles plausiblemente al uso del fármaco, porque se asociaron a la enfermedad que se estaba tratando o eran demasiado frecuentes 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). Como potente vasodilatador, con la administración de Remodulin es posible la hipotensión.

La seguridad de Remodulin también se estudió en un estudio a largo plazo, fase de extensión abierto, en el que fue administrado a 860 pacientes durante una media de 1,6 años, con una exposición máxima de 4,6 años. Un veintinueve por ciento (29%) alcanzó una dosis de al menos 40 ng/kg/min (máx: 290 ng/kg/min). El perfil de seguridad durante este estudio de dosificación prolongada fue similar al observado en el estudio de 12 semanas controlado con placebo, a excepción de las siguientes sospechas de reacciones adversas a medicamentos (se producen en al menos un 3% de los pacientes): anorexia, vómitos, infección en el punto de infusión, astenia, y dolor abdominal.

Acontecimientos adversos atribuibles al equipo de administración del fármaco

En estudios controlados sobre Remodulin administrado por vía subcutánea, no se notificaron infecciones relacionadas con el equipo de administración del fármaco. Se registraron 187 complicaciones del equipo de infusión en el 28 % de pacientes (23 % de Remodulin, 33 % de placebo); 173 (93 %) se relacionaron con la bomba y 14 (7 %) se relacionaron con el equipo de infusión. Ocho de estos pacientes (4 de Remodulin, 4 de placebo) manifestaron acontecimientos adversos no graves resultantes de complicaciones del equipo de infusión. Los acontecimientos adversos resultantes de problemas con el equipo de administración se relacionaron típicamente con síntomas de exceso de Remodulin (p. ej., náuseas) o reaparición de los síntomas de HTAP (p. ej., disnea). Estos acontecimientos

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 MG/ML REG ISP N° F-21170/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 MG/ML REG ISP N° F-21173/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 5 MG/ML REG ISP N° F-21174/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10 MG/ML REG ISP N° F-21175/19

adversos se resolvieron, por lo general, al corregir el problema de la bomba del equipo de administración o del equipo de infusión, como cambiar la jeringa o las baterías, reprogramar la bomba o enderezar una vía de infusión acodada. Los acontecimientos adversos resultantes de problemas con el equipo de administración no provocaron inestabilidad clínica ni deterioro rápido.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas descritas en los estudios clínicos, se han identificado los siguientes acontecimientos durante el uso de Remodulin tras su aprobación. Puesto que se notificaron voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no puede estimarse la frecuencia. Los siguientes acontecimientos adversos se han seleccionado para su inclusión debido a una combinación de gravedad, frecuencia de notificación y posible relación con Remodulin. Estos acontecimientos adversos son tromboflebitis asociada a la 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.

7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1. Efecto de los inhibidores e inductores de CYP2C8 sobre el treprostínil

Es posible que sea necesario realizar un ajuste de dosis de treprostínil cuando se administra de forma concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8. Los estudios farmacocinéticos en seres humanos con una formulación oral de treprostínilo (treprostínilo dieolamina) indicaron que la administración concomitante de gemfibrozilo, el inhibidor de la enzima 2C8 del citocromo P450 (CYP), aumentaba la exposición (tanto la $C_{máx}$ como el AUC) al treprostínilo. La administración concomitante de rifampicina, el inductor de la enzima CYP2C8, reduce la exposición al treprostínilo. No se ha determinado si los cambios en la exposición de treprostínil con inhibidores o inductores de la CYP2C8 observados para la administración oral de treprostínil serían similares en el caso del treprostínil administrado por vía parenteral (Véase *Farmacología clínica* 11.3)

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1. Embarazo

Resumen de riesgos

Los limitados informes de casos sobre el uso de treprostínil en mujeres embarazadas son insuficientes para avisar de un riesgo de desarrollo de desenlaces adversos asociado al fármaco. No obstante, existen riesgos para la madre y el feto asociados a la hipertensión arterial pulmonar (véase *Consideraciones clínicas*). En estudios en animales, no se han observado efectos negativos en la reproducción o el desarrollo en ratas tratadas con una dosis de aproximadamente 123 y 48 veces la exposición en humanos, basándose en la $C_{máx}$ y el AUC, 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 $C_{máx}$ y el AUC, respectivamente (véase *Datos*).

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento graves y aborto en las poblaciones indicadas. Todos los embarazos presentan un riesgo de base de defectos de nacimiento, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general estadounidense, el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento graves y aborto en los embarazos diagnosticados clínicamente es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

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 treprostínil mediante administración cutánea continua y con treprostínil diolamina administrado por vía oral. En ratas gestantes, las infusiones subcutáneas continuas de treprostínilo durante la organogénesis y el desarrollo gestacional avanzado, a dosis máximas de 900 ng de treprostínilo/kg/min (aproximadamente 117 veces la

velocidad inicial de infusión subcutánea en el ser humano, según una relación ng/m^2 y aproximadamente 16 veces la velocidad media alcanzada en estudios clínicos), no indujo signos de daño fetal. En conejas gestantes, los efectos de las infusiones subcutáneas continuas de treprostinilo durante la organogénesis se limitaron a un aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas fetales (costilla bilateral completa o costilla rudimentaria derecha en L1) asociadas a toxicidad materna (reducción del peso corporal y de la ingestión de alimentos) a una dosis de 150 ng de treprostinilo/kg/min (aproximadamente 41 veces la velocidad inicial de infusión subcutánea en el ser humano, según una relación ng/m^2 y aproximadamente 5 veces la velocidad media empleada en estudios clínicos). En ratas, la infusión subcutánea continua de treprostinilo 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 $C_{\text{máx}}$ y el AUC 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 $C_{\text{máx}}$ y el AUC 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.

8.2. Lactancia

Resumen de 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.

8.3. Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Los estudios clínicos sobre Remodulin no han incluido el 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.

8.4. Uso geriátrico

Los estudios clínicos sobre Remodulin no han incluido el número suficiente de pacientes de edad igual o superior a 65 años como para determinar si responden de manera distinta que los pacientes de menos edad. En general, se recomienda precaución al seleccionar la dosis en pacientes ancianos, lo que refleja la superior frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante o el uso de otros fármacos.

8.5. Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de Remodulin se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se reducirá la dosis inicial de Remodulin a 0,625 ng/kg/min con peso corporal ideal y se vigilará estrechamente a estos pacientes. Remodulin no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave [véase *Posología y administración* (2.3), *Advertencias y precauciones* (5.3) y *Farmacología clínica* (11.3)].

8.6. Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El treprostinil no se elimina con la diálisis (véase *Farmacología clínica* (11.3)).

9. SOBREDOSIS

Los signos y síntomas de la sobredosis de Remodulin en estudios clínicos son extensiones de sus efectos farmacológicos limitantes de dosis y consisten en rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas,

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 MG/ML REG ISP N° F-21170/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 MG/ML REG ISP N° F-21173/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 5 MG/ML REG ISP N° F-21174/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10 MG/ML REG ISP N° F-21175/19

vómitos y diarrea. La mayoría de episodios fueron autolimitados y se resolvieron con la reducción o la retirada de Remodulin.

En estudios clínicos controlados usando una bomba de infusión externa, siete pacientes recibieron algún nivel de sobredosis y en el tratamiento abierto de seguimiento, otros siete pacientes recibieron una sobredosis; estos casos resultaron de la administración accidental de Remodulin en bolo, errores en la velocidad de administración programada en la bomba y la prescripción de una dosis incorrecta. Solo en dos casos el exceso de dosis de Remodulin indujo un acontecimiento hemodinámicamente preocupante (hipotensión arterial y presíncope).

A un paciente pediátrico se le administró accidentalmente una dosis de 7,5 mg de Remodulin por un catéter venoso central. Los síntomas consistieron en rubefacción, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión arterial y una actividad clínica similar a las convulsiones con pérdida de consciencia de varios minutos de duración. El paciente se recuperó posteriormente.

10. DESCRIPCIÓN

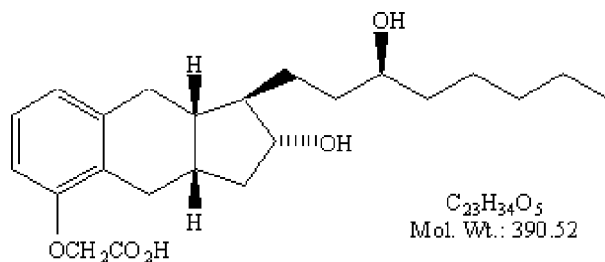
Remodulin (treprostínilo) Inyección es una solución estéril de treprostínilo formulada para la administración subcutánea. Remodulin se presenta en frasco ampollas multidosis de 20 mL que contienen 20, 50, 100 o 200 mg (1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL o 10 mg/mL) de treprostínilo.

Excipientes: citrato de sodio dihidrato, cloruro de sodio, metacresol, hidróxido de sodio para ajuste de pH, ácido clorhídrico para ajuste de pH, agua para inyectables

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

El treprostínilo es ácido
(1R,2R,3aS,9aS)-[[[2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3S)-3-hidroxiocetil]-1H-benz[f]indeno-5-il]oxi]acético. El treprostínilo tiene un peso molecular de 390,52 y una fórmula molecular de C₂₃H₃₄O₅.

La fórmula estructural del treprostínilo es:



11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

Las principales acciones farmacológicas del treprostínilo son la vasodilatación directa de los lechos vasculares arteriales pulmonar y sistémico y la inhibición de la agregación plaquetaria.

11.2 Farmacodinamia

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 treprostínilo

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 MG/ML REG ISP N° F-21170/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 MG/ML REG ISP N° F-21173/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 5 MG/ML REG ISP N° F-21174/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10 MG/ML REG ISP N° F-21175/19

tiene un efecto negativo inotrópico y lusitrópico dependiente de la dosis. No se han observado efectos sustanciales sobre la conducción cardíaca.

El treprostínilo produce vasodilatación y taquicardia. Las dosis únicas de treprostínilo hasta de 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 treprostínilo administrado por vía subcutánea 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.

11.3 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 (correspondiente a concentraciones plasmáticas aproximadamente de 260 pg/mL a 18,250 pg/mL) y puede describirse con un modelo bicompartimental. No se ha estudiado la proporcionalidad de la dosis a velocidades de infusión superiores a 125 ng/kg/min.

La administración subcutánea de Remodulin ha demostrado bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.

Absorción

Remodulin se absorbe completa y rápidamente tras la infusión subcutánea, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100 %. Se alcanzan las concentraciones del estado de equilibrio aproximadamente en 10 horas. Las concentraciones en pacientes tratados con una dosis media de 9,3 ng/kg/min fueron aproximadamente de 2,000 ng/L.

Distribución

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

Metabolismo y excreción

El treprostínilo se metaboliza sustancialmente en el hígado, principalmente mediante la CYP2C8. En un estudio en voluntarios sanos con [¹⁴C] treprostínilo, el 79 % y el 13 % de la dosis subcutánea se recuperó de la orina y las heces, respectivamente, durante 10 días. Solo el 4 % se excretó en la orina como treprostínilo no modificado. Se han detectado cinco metabolitos en 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 la oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiocetil y uno es un derivado glucuroconjugado (treprostínilo glucurónido). Los metabolitos identificados aparentemente carecen de actividad.

La eliminación del treprostínilo (después de la administración subcutánea) es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 4 horas utilizando un modelo bicompartimental. El aclaramiento sistémico es aproximadamente de 30 L/hora para una persona de 70 kg.

Según los estudios *in vitro*, el treprostínilo no induce ni inhibe las principales enzimas CYP

Poblaciones específicas

Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n = 4) o moderada (n = 5), Remodulin en una dosis subcutánea de 10 ng/kg/min durante 150 minutos alcanzó una C_{máx} que aumentó entre 2 y 4 veces, respectivamente y un AUC_{0-m} que aumentó entre 3 y 5 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. El aclaramiento en pacientes con insuficiencia hepática se redujo en un 80 % en comparación con adultos sanos.

Insuficiencia renal

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 MG/ML REG ISP N° F-21170/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 MG/ML REG ISP N° F-21173/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 5 MG/ML REG ISP N° F-21174/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10 MG/ML REG ISP N° F-21175/19

En pacientes con insuficiencia renal grave que necesitan diálisis (n = 8), la administración de una única dosis de 1 mg de treprostínil administrado por vía oral antes y después de la diálisis dio lugar a un AUC_{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 treprostínil

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

Efecto del treprostínil sobre las enzimas del citocromo P450

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

Efecto de otros fármacos sobre el treprostínil

Los estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de treprostínil (treprostínil diolamina) indicaron que la administración concomitante de gemfibrozilo, un inhibidor de la enzima 2C8 del citocromo P450 (CYP), aumenta la exposición (tanto el AUC como la C_{máx.}) al treprostínil. La administración concomitante de rifampicina, un inductor de la enzima CYP2C8, reduce la exposición al treprostínil.

Se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con el treprostínil administrado (por vía oral o subcutánea) de forma concomitante con paracetamol (4 g/día), esomeprazol (40 mg/día), bosentán (250 mg/día), sildenafil (60 mg/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 treprostínil. El treprostínil no altera la farmacocinética ni la farmacodinamia de la warfarina. La infusión subcutánea continua de treprostínil a una velocidad de 10 ng/kg/min no modificó la farmacocinética de las formas dextrógira y levógira de warfarina ni el INR en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 25 mg de warfarina.

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogenicidad, mutagenicidad y daños a la fertilidad

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas con el treprostínil inhalado con dosis objetivo de 5,26; 10,6 y 34,1 µg/kg/día. No se observaron evidencias de potencial carcinógeno asociado a la inhalación de treprostínil en ratas con niveles de exposición sistémica de hasta 34 y 1 veces la exposición en humanos, basándose en la C_{máx.} y el AUC 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 treprostínil. El treprostínil sódico no ha afectado la fertilidad ni el rendimiento reproductivo de ratas macho o hembra a las que se administraron infusiones subcutáneas (s.c.) continuas de hasta 450 ng de treprostínil/kg/min [aproximadamente 59 veces la velocidad inicial de infusión s.c. 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 treprostínil diolamina no demostró efectos carcinógenos en los estudios de carcinogenicidad en ratones o ratas. La administración oral de treprostínil 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 al día durante 26 semanas no aumentó de forma significativa la incidencia de tumores. Las exposiciones, según el AUC, 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 treprostínil 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 treprostnil diolamina se evaluó *in vivo* en un ensayo de micronúcleos de rata y no indujo un aumento de la incidencia de eritrocitos policromáticos micronucleados.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 Estudios clínicos en la hipertensión arterial pulmonar (HTAP)

En dos estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos con una duración de 12 semanas, se comparó la infusión subcutánea continua de Remodulin y placebo en un total de 470 pacientes con HTAP de clase II (11 %), III (81 %) o IV (7 %) de la NYHA. La HTAP fue idiopática/hereditaria en el 58 % de pacientes, asociada a enfermedades del tejido conjuntivo en el 19 % y el resultado de derivaciones sistémico-pulmonares congénitas en el 23 %. La edad media fue de 45 años (límites, 9 - 75 años). El 81 % eran mujeres y el 84 %, de etnia blanca. La evolución media de la hipertensión arterial pulmonar fue de 3,8 años. El criterio primario de valoración de los estudios fue la distancia caminada en 6 minutos, una medida estándar de la capacidad de ejercicio. Se realizaron muchas evaluaciones de los síntomas relacionados con la insuficiencia cardíaca, aunque la incomodidad local y el dolor asociados a Remodulin pueden haber desenmascarado sustancialmente estas evaluaciones. La distancia caminada en 6 minutos y la determinación subjetiva asociada de la disnea al caminar (índice de disnea de Borg) se evaluaron por parte de una persona que no participaba en otros aspectos del estudio. Remodulin se administró como infusión subcutánea, descrita en el apartado 2, POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, 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 de los receptores de la endotelina ni epoprostenol. El diseño de ambos estudios fue idéntico, se realizaron simultáneamente y los resultados se analizaron de forma agrupada e individual.

Efectos hemodinámicos

Como se muestra en la Tabla 4, el tratamiento crónico con Remodulin resultó en pequeños cambios hemodinámicos consistentes con la vasodilatación pulmonar y sistémica.

Tabla 4: Evaluación hemodinámica durante la administración crónica de Remodulin en pacientes con HTAP en estudios de 12 semanas

Parámetro hemodinámico	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)	26 ± 13	25 ± 13	-3,5 ± 8,2*	+1,2 ± 7,9
SVRI (mm Hg/L/min/m)	38 ± 15	39 ± 15	-3,5 ± 12*	-0,80 ± 12
SvO ₂ (%)	62 ± 100	60 ± 11	+2,0 ± 10*	-1,4 ± 8,8

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 MG/ML REG ISP N° F-21170/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 MG/ML REG ISP N° F-21173/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 5 MG/ML REG ISP N° F-21174/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10 MG/ML REG ISP N° F-21175/19

SAPm (mm Hg)	90 ± 14	91 ± 14	-1,7 ± 12	-1,0 ± 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 en 6 minutos, el criterio principal de valoración de los estudios de 12 semanas, fue reducido y no alcanzó los niveles convencionales de significación estadística. Para las poblaciones combinadas, la variación mediana respecto al valor basal con Remodulin fue de 10 metros y la variación mediana respecto al valor basal con placebo fue de 0 metros, respecto a un valor basal de aproximadamente 345 metros. Aunque no fue el criterio primario de valoración del estudio, el índice de disnea de Borg mejoró significativamente con Remodulin en la distancia caminada durante 6 minutos y Remodulin asimismo tuvo un efecto significativo, comparado con el placebo, en una evaluación que combinó la distancia caminada y el índice de disnea de Borg. Remodulin también mejoró consistentemente los índices de disnea, la astenia y los signos y síntomas de hipertensión arterial pulmonar, aunque estos índices fueron difíciles de interpretar en el contexto de una asignación terapéutica con enmascaramiento incompleto resultante de los síntomas en el punto de infusión.

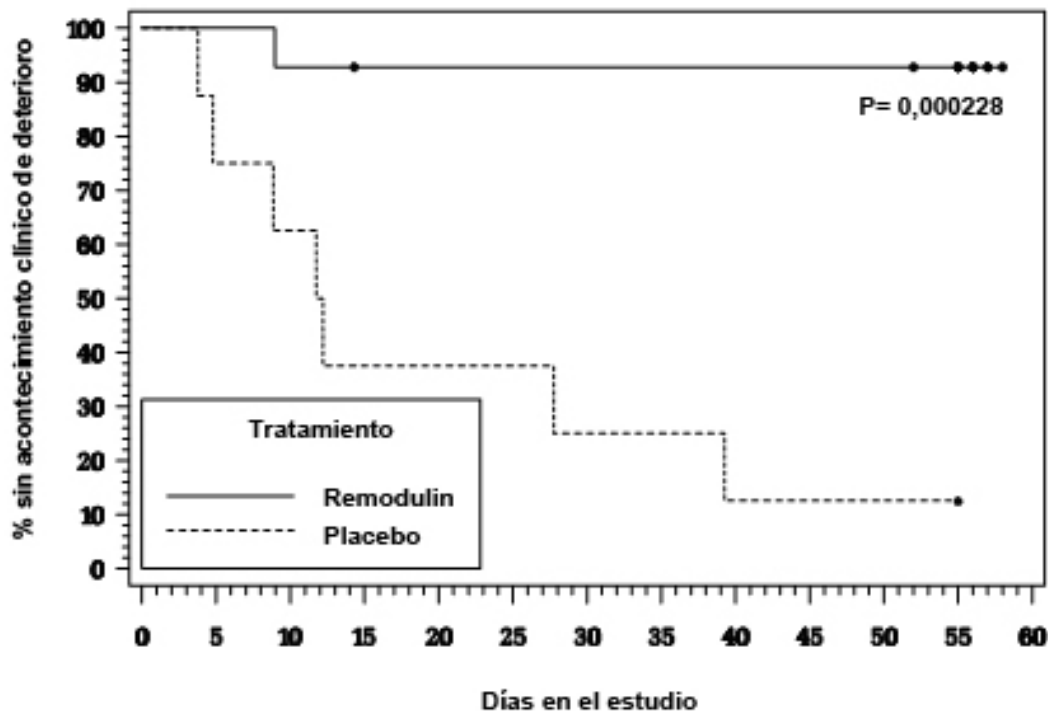
13.2 Estudio de transición de Flolan a Remodulin

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de 8 semanas, se cambió a pacientes tratados con una dosis estable de Flolan al placebo o Remodulin. Completaron el estudio 14 pacientes tratados con Remodulin y 8 con placebo. El criterio principal de valoración del estudio fue el tiempo hasta el deterioro clínico, definido como un incremento de la dosis de Flolan, hospitalización por la HTAP o muerte. Ningún paciente murió durante el estudio.

Durante el período del estudio, Remodulin efectivamente previno el deterioro clínico en pacientes con transición de tratamiento con Flolan en comparación con el placebo (Figura 1). Trece de 14 pacientes en el grupo de Remodulin pudieron completar la transición de Flolan con éxito en comparación con solo 1 de 8 pacientes del grupo placebo ($p = 0,0002$).

Figura 1: Tiempo hasta el deterioro clínico para pacientes con HTAP en transición de Flolan a Remodulin o Placebo en un estudio de 8 semanas

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 MG/ML REG ISP N° F-21170/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 MG/ML REG ISP N° F-21173/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 5 MG/ML REG ISP N° F-21174/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10 MG/ML REG ISP N° F-21175/19



14 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Remodulin se presenta en frasco ampollas multidosis de 20 mL que contienen 20, 50, 100 o 200 mg de treprostínilo en concentraciones de 1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL y 10 mg/mL de treprostínilo, respectivamente, como soluciones estériles en agua para inyección, acondicionados individualmente en cajas de cartón. Los frasco ampollas de Remodulin sin abrir son estables hasta la fecha indicada si se almacenan a 2 – 25 °C (36 a 77 °F). Conservar a no más de 25 °C (77 °F).

Un único frasco ampollas de Remodulin durante no más de 30 días desde la introducción inicial en el frasco ampollas.

Remodulin se suministra como:

Frasco ampollas de 20 mL con 20 mg de treprostínilo (1 mg de treprostínilo por mL), envase de 1 (NDC 66302-101-01).

Frasco ampollas de 20 mL con 50 mg de treprostínilo (2,5 mg de treprostínilo por mL), envase de 1 (NDC 66302-102-01).

Frasco ampollas de 20 mL con 100 mg de treprostínilo (5 mg de treprostínilo por mL), envase de 1 (NDC 66302-105-01).

Frasco ampollas de 20 mL con 200 mg de treprostínilo (10 mg de treprostínilo por mL), envase de 1 (NDC 66302-110-01).

15 INFORMACIÓN SOBRE CONSEJOS A LOS PACIENTES

Interrupciones del tratamiento

Aconsejar a los pacientes y cuidadores de que soliciten asistencia médica si experimentan signos o síntomas por la retirada brusca del tratamiento o sospechan que la bomba puede estar funcionando mal [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Sobredosis

REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 1 MG/ML REG ISP N° F-21170/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 MG/ML REG ISP N° F-21173/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 5 MG/ML REG ISP N° F-21174/19
REMODULIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10 MG/ML REG ISP N° F-21175/19

Informar a los pacientes y sus cuidadores de que soliciten asistencia médica si experimentan signos o síntomas de sobredosis con Remodulin [véase *Sobredosis* (9)].

©Copyright 2018 United Therapeutics Corp. Reservados todos los derechos.

REMODULIN está fabricado por:

United Therapeutics Corp.
Research Triangle Park, NC 27709