



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 8218

BUENOS AIRES, 02 DIC 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011507-14-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REMODULIN / TREPROSTINIL, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, TREPROSTINIL 1 mg/ml - 2,5 mg/ml - 5 mg/ml - 10 mg/ml, aprobada por Certificado N° 52.150.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 8218

Que a fojas 209 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada REMODULIN / TREPROSTINIL, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, TREPROSTINIL 1 mg/ml - 2,5 mg/ml - 5 mg/ml - 10 mg/ml, aprobada por Certificado N° 52.150 y Disposición N° 2715/05, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGO S.A., cuyos textos constan de fojas 146 a 162, 167 a 183 y 188 a 204, para los prospectos y de fojas 163 a 166, 184 a 187 y 205 a 208, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2715/05 los prospectos autorizados por las fojas 146 a 162 y la información para el paciente autorizada por las fojas 163 a 166, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 8218

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.150 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011507-14-0

DISPOSICIÓN N° 8218

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8218** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.150 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BAGO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REMODULIN / TREPROSTINIL, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, TREPROSTINIL 1 mg/ml - 2,5 mg/ml - 5 mg/ml - 10 mg/ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2715/05.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017518-04-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7200/06.	Prospectos de fs. 146 a 162, 167 a 183 y 188 a 204, corresponde desglosar de fs. 146 a 162. Información para el paciente de fs. 163 a 166, 184 a 187 y 205 a 208, corresponde desglosar de fs. 163 a 166.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 52.150 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{02 DIC 2014}....., del
mes de.....

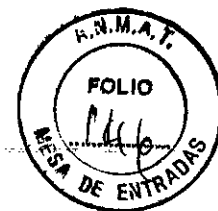
Expediente N° 1-0047-0000-011507-14-0

DISPOSICIÓN N° **8218**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL 8218



PROYECTO DE PROSPECTO

Remodulin 1 – 2,5 – 5 - 10

Treprostinil 1 mg/ml – 2,5 mg/ml – 5 mg/ml – 10 mg/ml

Inyectable

Industria Estadounidense
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

• **Remodulin 1 mg/ml**

Cada frasco-ampolla contiene: Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 1 mg. *Excipientes:* Cloruro de Sodio; Metacresol; Hidróxido de Sodio; 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 mg/ml**

Cada frasco-ampolla contiene: Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 2,5 mg. *Excipientes:* Cloruro de Sodio; Metacresol; Hidróxido de Sodio; 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 mg/ml**

Cada frasco-ampolla contiene: Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 5 mg. *Excipientes:* Cloruro de Sodio; Metacresol; Hidróxido de Sodio; 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 mg/ml**

Cada frasco-ampolla contiene: Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 10 mg. *Excipientes:* Cloruro de Sodio; Metacresol; Hidróxido de Sodio; 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 y etiologías de HTAP idiopática o hereditaria (58%) Clase Funcional II-IV de la NYHA, HTAP asociada a comunicaciones sistémico-pulmonares congénitas (23%), o HTAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (19%) (Ver “ESTUDIOS CLÍNICOS”).

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8218



Puede administrarse como infusión subcutánea continua o infusión intravenosa (IV) continua; sin embargo, debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes, que incluyen infecciones del torrente sanguíneo (ITS) serias, la infusión intravenosa continua debe reservarse para los pacientes que no toleran la vía subcutánea o en los que estos riesgos se consideren justificados.

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición desde epoprostenol.

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

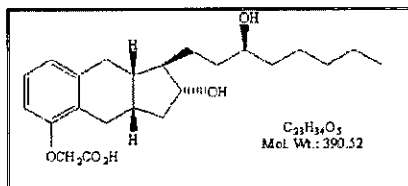
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

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 o 200 mg (1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ó 10 mg/ml) de Treprostinil. Cada ml contiene también 5,3 mg de cloruro sódico (a excepción de la concentración de 10 mg/ml que contiene 4,0 mg de cloruro sódico), 3 mg de metacresol, 6,3 mg de citrato sódico y agua para inyectable. Pueden añadirse hidróxido sódico y ácido clorhídrico para ajustar el pH entre 6,0 y 7,2.

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

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

La fórmula estructural del Treprostinil es:



Acción Farmacológica

Las principales acciones farmacológicas del Treprostinil 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 Treprostinil tiene un efecto lusitrópico e inotrópico negativo dependiente de la dosis. No se han observado efectos sustanciales sobre la conducción cardíaca.

El Treprostinil produce vasodilatación y taquicardia. Las dosis únicas de Treprostinil 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 Treprostinil 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.

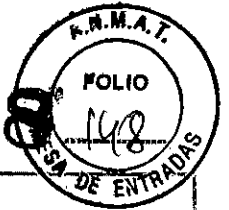
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEÚTICA
No. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEÚTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8218



Farmacocinética

La farmacocinética de la administración subcutánea continua de **Remodulin** es lineal en el intervalo de dosis de 1,25 a 125 ng/kg/min (que corresponde a concentraciones plasmáticas de aproximadamente 15 pg/ml a 18.250 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 produjeron 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 que variaban entre 330-10.000 mcg/l se une en un 91% a las proteínas plasmáticas humanas.

Metabolismo y excreción

El Treprostinil es metabolizado sustancialmente por el hígado, principalmente por el CYP2C8. En un estudio realizado 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 la orina, que abarcaban del 10,2% al 15,5% y representaban el 64,4% 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 de dos compartimentos. 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 (Ver "Interacciones Medicamentosas").

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 $C_{m\acute{a}x}$ que se incrementó entre dos y cuatro veces, respectivamente, y un Área Bajo la Curva (ABC) 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.


LABORATORIOS BAGÓ S. A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S. A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8218



Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no puede darse 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.

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 hipertensión arterial pulmonar (HTAP) Clase II (11%), III (81%) o IV (7%) de 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 recorrida en 6 minutos, una medida estándar de la capacidad de ejercicio. Había numerosas evaluaciones de síntomas relacionados con insuficiencia cardíaca, pero el malestar local y el dolor asociados con **Remodulin** pueden haber desmascarado sustancialmente dichas evaluaciones. Una persona que no participaba en otros aspectos del estudio condujo pruebas de distancia recorrida en 6 minutos y una medición subjetiva asociada de falta de aire durante la caminata (puntuación de disnea de Borg). **Remodulin** se administró como una infusión subcutánea, descrita en "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN", y la dosis media fué de 9,3 ng/kg/min en la Semana 12. Pocos sujetos recibieron dosis >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 o 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

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)	82 ± 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 ± 10.0	60 ± 11	+2.0 ± 10*	-1.4 ± 8.8
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

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
E. GUILA I. POZUEVERRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832



* Diferencia estadísticamente significativa entre **Remodulin** y el placebo, $p < 0,05$. IC = índice de resistencia vascular pulmonar; 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

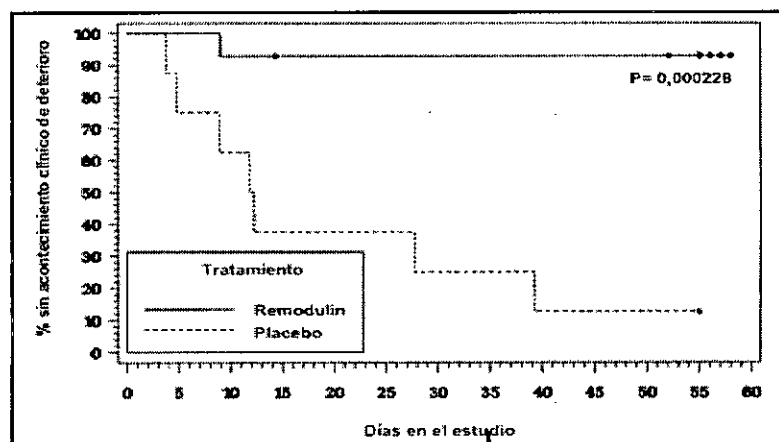
El efecto de **Remodulin** en la caminata de 6 minutos, el criterio de valoración primario de los estudios de 12 semanas, fue pequeño y no alcanzó los niveles convencionales de significación estadística. Para las poblaciones combinadas, la mediana del cambio con respecto al valor inicial con **Remodulin** 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 fatiga y los signos y síntomas de hipertensión pulmonar, pero 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**. Catorce 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). Trece 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.



ORIGINAL

8218



POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 o 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.

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

Remodulin está indicado para su 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 más a menudo si son bien tolerados. Debe evitarse la interrupción brusca de la infusión (Ver “**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**”). 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 retitulada.

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 y debe aumentarse con cautela. **Remodulin** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver “**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**” y “**Farmacocinética**”).

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**”).

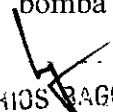
Administración

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, **Remodulin** no debe ser administrado.

Infusión subcutánea

Remodulin se administra por vía subcutánea mediante infusión continua, a través de un catéter subcutáneo autoinsertado, utilizando una bomba de infusión diseñada para la


LABORATORIOS BAGO S.A.
F. LITAZ ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGO S.A.
MADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832



ORIGINAL

8218



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 **Remodulin** debe: (1) ser pequeña y liviana, (2) ser ajustable a aproximadamente 0,002 ml/h, (3) contar con alarmas de obstrucción/falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor, (4) tener una exactitud de suministro de $\pm 6\%$ o superior y (5) funcionará por presión positiva. El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

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

$$\begin{array}{l} \text{Velocidad de infusión} \\ \text{subcutánea} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Concentración del frasco-ampolla de Remodulin (mg/ml)}}$$

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

Los siguientes son ejemplos de cálculo 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 **Remodulin** de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

Ejemplo 2:

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

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

Infusión intravenosa

Remodulin debe ser diluido con agua estéril para inyectable, cloruro sódico 0,9% para inyectable o solvente estéril para epoprostenol, y se administra por vía intravenosa mediante infusión continua a través de un catéter venoso central colocado quirúrgicamente, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración de fármacos por vía intravenosa. Si es clínicamente necesario, puede usarse una cánula intravenosa periférica temporal, colocada preferentemente en una vena de gran calibre, para la administración de **Remodulin** 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

ORIGINAL

8218



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 **Remodulin** 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 **Remodulin** diluido se mantiene estable a temperatura ambiente durante un máximo de 48 horas a concentraciones de 0,004 mg/ml (4,000 ng/ml).

Cuando se utiliza una bomba de infusión y un depósito adecuados, debe seleccionarse en primer término una velocidad de infusión intravenosa predeterminada para permitir un período de infusión de hasta 48 horas entre cambios de equipo. Los depósitos comunes para los sistemas de infusión intravenosa son de 50 o 100 ml. Con la velocidad de infusión intravenosa (ml/h) seleccionada, la dosis (ng/kg/min) y el peso (kg) del paciente, puede calcularse la concentración intravenosa de **Remodulin** diluido (mg/ml) utilizando la siguiente fórmula:

Paso 1

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

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

Paso 2

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

La cantidad calculada de **Remodulin** inyectable se añade a continuación al depósito junto con el volumen suficiente de diluyente (agua estéril para inyectable, cloruro sódico al 0,9% para inyectable o solvente estéril para epoprostenol), para alcanzar el volumen total deseado en el depósito.

Los siguientes son ejemplos de cálculos de **Infusión intravenosa**:

Ejemplo 3:

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

ORIGINAL

8218



Paso 1

$$\begin{aligned} \text{Concentración intravenosa de Remodulin diluido (mg/ml)} &= \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml (18.000 ng/ml)} \end{aligned}$$

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

Paso 2

$$\begin{aligned} \text{Cantidad de Remodulin inyectable (ml)} &= \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml} \end{aligned}$$

Por lo tanto, la concentración intravenosa de **Remodulin** diluido para la persona del Ejemplo 3 se preparará mediante la adición de 0,9 ml de **Remodulin** inyectable 1 mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen suficiente de diluyente para obtener un 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 **Remodulin** diluido intravenoso se calculará de la siguiente manera:

Paso 1


$$\begin{aligned} \text{Concentración intravenosa de Remodulin diluido (mg/ml)} &= \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml (67.500 ng/ml)} \end{aligned}$$

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


Paso 2

$$\begin{aligned} \text{Cantidad de Remodulin inyectable (ml)} &= \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml} \end{aligned}$$

Por lo tanto, la concentración intravenosa de **Remodulin** diluido para la persona del Ejemplo 4 se preparará mediante la adición de 2,7 ml de **Remodulin** inyectable 2,5 mg/ml a un



LABORATORIOS BAGO S.A.
FOLIA E. ECHEVERRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742



LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832



ORIGINAL

8218



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 **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 ej., 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 2 para las titulaciones recomendadas de la dosis).

Los pacientes son sometidos a titulación individual a una 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 2: 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

Condiciones generales de uso

Remodulin debe ser utilizado sólo por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la HTAP.

Remodulin es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con **Remodulin** se iniciará en un entorno con personal y equipo adecuado para la monitorización fisiológica y la atención urgente. El tratamiento con **Remodulin** puede ser prolongado, por lo que se

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYSIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8218



considerará cuidadosamente la capacidad del paciente para administrarse Remodulin 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")

Retiro abrupto o gran reducción repentina de la dosis

El retiro abrupto o una gran reducción repentina de la dosis de **Remodulin** pueden provocar el empeoramiento de los síntomas de HTAP y deben evitarse.

Riesgos atribuibles al equipo de administración del fármaco

Las infusiones intravenosas crónicas de **Remodulin** se suministran por medio de un catéter venoso central permanente. Esta ruta se asocia con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo (ITS) 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 *Centers for Disease Control* (CDC) de siete centros que usaron Treprostinil IV para el tratamiento de la HTAP encontró aproximadamente 1 evento 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 inyectable, cloruro sódico al 0,9% para inyectable) cuando se siguieron los lineamientos para el manejo de catéteres.

Interacciones Medicamentosas

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

Farmacodinamia

Agentes antihipertensivos u otros vasodilatadores

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

Anticoagulantes

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

Farmacocinética

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.

Sildenafil

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA RECHENBERG
FARMACEUTICA
Mg. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Mg. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8218



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

Efecto de Treprostinil sobre las enzimas del citocromo P450

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

Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P450 sobre Treprostinil

Estudios farmacocinéticos en seres humanos con una formulación oral de Treprostinil (Treprostinil dietanolamina) indicaron que la administración concomitante del inhibidor de la enzima del citocromo P450 (CYP) 2C8 gemfibrozil aumenta la exposición (tanto la $C_{máx}$ como el ABC) a Treprostinil. La administración concomitante del inductor de la enzima CYP2C8 rifampicina disminuye la exposición a Treprostinil. No se ha determinado si la seguridad y la eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (subcutánea o intravenosa) son alteradas por inhibidores o inductores del CYP2C8 (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").


Remodulin no ha sido estudiado en relación con epoprostenol o bosentán.


Efecto de otros fármacos sobre Treprostinil

Se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con Treprostinil (oral o subcutáneo) administrado concomitantemente con paracetamol (4 g/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 ng/kg/min.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Treprostinil. Estudios de toxicología genética *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 59 veces la velocidad de infusión inicial recomendada en seres humanos (1,25 ng/kg/min) y aproximadamente 8 veces la tasa promedio (9,3 ng/kg/min) alcanzada en estudios clínicos, en una base de ng/m^2]. En este estudio, los machos fueron tratados desde 10 semanas antes del apareamiento y durante el período de apareamiento de 2 semanas. Las hembras fueron tratadas desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 6 de la gestación.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEÚTICA
M.U. 11-742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEÚTICA
M.U. 11-832


Ética al servicio de la salud

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría B - En ratas gestantes, las infusiones subcutáneas continuas de Treprostinil durante la organogénesis y el desarrollo gestacional tardío, a velocidades de hasta 900 ng de Treprostinil/kg/min (aproximadamente 117 veces la velocidad de infusión inicial en seres humanos, en una base de ng/m^2 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/kg/min (aproximadamente 41 veces la velocidad de infusión inicial en seres humanos, en una base de ng/m^2 , y 5 veces la velocidad promedio utilizada en ensayos clínicos). En ratas, la infusión subcutánea continua de Treprostinil desde la implantación hasta el final de la lactancia, a velocidades de hasta 450 ng de Treprostinil/kg/min, no afectó el crecimiento y el desarrollo de la descendencia. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, **Remodulin** 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.

Período de lactancia

Se desconoce si Treprostinil se excreta en la leche humana o se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución cuando se administra **Remodulin** a mujeres en período de lactancia.

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 ≤ 18 años para determinar si responden de manera diferente a los pacientes de mayor edad. En general, se recomienda precaución al seleccionar la dosis.

Uso 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, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, 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.

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. **Remodulin** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

ORIGINAL

8 2 1 8



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")

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, los pacientes deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir un automóvil o manejar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

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

Experiencia de estudios clínicos

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 informaron una amplia gama de efectos adversos, muchos relacionados potencialmente con la enfermedad subyacente (disnea, fatiga, dolor torácico, insuficiencia cardíaca ventricular derecha y palidez). Durante los estudios clínicos con infusión subcutánea de **Remodulin**, los eventos adversos más comunes entre los pacientes tratados con **Remodulin** fueron dolor y reacción en el sitio de infusión (ver Tabla 3). La reacción en el sitio de infusión se definió como cualquier evento adverso local distinto de dolor o hemorragia/hematoma en el sitio de infusión e incluía síntomas tales como eritema, induración o erupción cutánea. Las reacciones en el sitio de infusión fueron en ocasiones graves y pudieron dar lugar a la interrupción del tratamiento.

Tabla 3: Porcentajes de sujetos que informaron eventos adversos en el sitio de la infusión subcutánea

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

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEÚTICA
M.B. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEÚTICA
M.B. 11.832



ORIGINAL 8218



Reacciones adversas durante la administración prolongada

En la Tabla 4 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia mínima del 3% y fueron más comunes en pacientes tratados con **Remodulin** subcutáneo que con placebo en estudios controlados en HTAP.

Tabla 4: 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 Remodulin subcutáneo que con el 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
Mareos	9	8
Edema	9	3
Prurito	8	6
Hipotensión	4	2

Se incluyen las reacciones adversas notificadas (al menos 3%), excepto los que son demasiado generales para ser informativos, y los que no es plausible atribuir al uso del fármaco ya que se asocian con la afección que está siendo tratada o son muy comunes en la población tratada.

La seguridad de 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. Hubo 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. Ocho 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

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S. A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

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 plegada. 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 IV de la infusión e incluían hinchazón del brazo, parestesias, hematoma y dolor (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Experiencia post-comercialización

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 informados 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 informe y conexión potencial a **Remodulin**. Estos eventos son tromboflebitis asociada con infusión intravenosa periférica, trombocitopenia y dolor óseo. Además, se han informado con poca frecuencia erupciones generalizadas, en ocasiones 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, 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 cercana al síncope).

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 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.

PRESENTACIÓN

Remodulin se presenta en frascos-ampolla multidosis de 20 ml que contienen 20, 50, 100 o 200 mg (1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ó 10 mg/ml) de Treprostínil, como soluciones estériles en agua para inyectable, acondicionados individualmente en un envase. Los frascos-ampolla de **Remodulin** sin abrir son estables hasta la fecha indicada si se almacenan a 15-25° C; se permiten fluctuaciones entre 15 y 30° C.

ORIGINAL

R.N.M.A.T.
FOLIO
162
MESA DE ENTRADAS

8218

Durante el uso, cada depósito individual de **Remodulin** no diluido puede ser administrado durante un máximo de 72 horas a 37° C. La solución de **Remodulin** diluido 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 para epoprostenol. Cada frasco-ampolla de **Remodulin** se usará 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 Treprostinil Sódico equivalente a 1,0 mg de Treprostinil por ml.

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

Remodulin 5: Envase conteniendo un frasco-ampolla de 20 ml conteniendo Treprostinil Sódico equivalente a 5,0 mg de Treprostinil por ml.

Remodulin 10: Envase conteniendo un frasco-ampolla de 20 ml conteniendo Treprostinil Sódico equivalente a 10,0 mg de Treprostinil por ml.

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

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, "**Remodulin**" DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 52.150.

Fecha de última revisión:
Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.



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.

S

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832



ORIGINAL

8218



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Remodulin 1 – 2,5 – 5 - 10

Treprostinil 1 mg/ml – 2,5 mg/ml – 5 mg/ml – 10 mg/ml

Inyectable

Industria Estadounidense

EXPENDIO BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si sufre efectos adversos consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. QUÉ ES REMODULIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A RECIBIR REMODULIN
3. CÓMO RECIBIR REMODULIN
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE REMODULIN
5. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES REMODULIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Remodulin contiene un medicamento llamado Treprostinil, que es un vasodilatador (dilata los vasos sanguíneos) de las arterias que irrigan los pulmones, haciendo que éstas se ensanchen. También impide que las plaquetas (células de la sangre que evitan las hemorragias) se agrupen y formen coágulos (“tapones” de las venas y arterias).

Se utiliza para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), enfermedad en la que la presión en las arterias de los pulmones está muy elevada, produciendo problemas pulmonares y cardiológicos. Este aumento de la presión hace trabajar mucho más al corazón, haciendo que éste bombee menos sangre a los pulmones y produzca dificultad para respirar, cansancio y, una vez que se produce insuficiencia cardíaca (debilitamiento del corazón), hinchazón en el abdomen y los pies. **Remodulin** ayuda a que los síntomas asociados a la hipertensión arterial pulmonar, como el cansancio y la falta de aire al hacer ejercicio, disminuyan. El mismo se utiliza a través de un catéter intravenoso o debajo de la piel y con un aparato llamado “bomba de infusión”.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A RECIBIR REMODULIN

No debe recibir **Remodulin**:

- si es alérgico a **Remodulin** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
CALLE F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8218



Remodulin debe ser utilizado por personal capacitado y con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en un ambiente donde su administración pueda ser controlada.

TENGA ESPECIAL CUIDADO CON REMODULIN

Puede haber motivos por los que **Remodulin** no resulte adecuado para usted:

- si está embarazada o tiene intención de quedar embarazada, o si está amamantando, debe consultar a su médico.
- si padece una enfermedad hepática o renal grave, debe informar a su médico.
- si se modifican bruscamente las dosis de **Remodulin** puede producirse un agravamiento de su hipertensión arterial pulmonar. Esas modificaciones deben ser graduales.
- si usted tiene un catéter colocado en una vena debe saber que tiene un riesgo aumentado de contraer infecciones por esta vía. Su médico debe advertirle de esta posibilidad.

En niños y adolescentes menores de 18 años, debe usarse con precaución.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, especialmente los siguientes:

- diuréticos, medicamentos que se utilizan para aumentar el volúmen de orina.
- antihipertensivos, medicamentos que utilizan para descender los valores de la presión arterial.
- vasodilatadores, medicamentos usados para ensanchar los vasos sanguíneos. Uno de los vasodilatadores más utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar es el Epoprostenol. Informe a su médico si ha tomado o toma éste medicamento.
- anticoagulantes, utilizados para que no se formen coágulos en la sangre.

Su médico le informará si debe suspender alguno de éstos medicamentos o modificar las cantidades que usted recibe de ellos.

Embarazo

Debe informar a su médico si queda embarazada (o planea quedar embarazada) mientras está recibiendo **Remodulin**.

Lactancia

Consulte con su médico si está amamantando a su hijo o tiene intención de hacerlo ya que si recibe **Remodulin** debe interrumpir la lactancia.

Conducción vehículos y uso de maquinarias

Debido a la posibilidad de experimentar mareos y/o somnolencia, no se aconseja utilizar maquinaria ni conducir vehículos mientras reciba tratamiento con **Remodulin**.

3. CÓMO RECIBIR REMODULIN

Remodulin se administrará en un ámbito donde su infusión pueda ser supervisada por personal idóneo. El medicamento se administra a través de un catéter que se coloca en las venas del cuello o de la ingle (catéter venoso central) o por debajo de la piel (catéter

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832



ORIGINAL 8218



subcutáneo). También se pueden utilizar venas periféricas (de los brazos) pero por un tiempo menor (pocas horas) debido al mayor riesgo de inflamación de la vena (tromboflebitis). Se debe utilizar un sistema de infusión con filtro en línea. Su médico y/o enfermera le mostrarán y explicarán cómo se infunde el medicamento y le darán instrucciones para el uso y ajuste de la bomba de infusión. **Remodulin** debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y cambios en el color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se detectan partículas o decoloración, **Remodulin** no debe administrarse.

Si olvidó recibir Remodulin

No trate de aumentar la velocidad de infusión de la bomba o duplicar la dosis de **Remodulin** en caso de haber olvidado una infusión. En caso de olvido u otro problema por el cual usted no haya recibido el medicamento, consulte a su médico.

Si recibe más Remodulin del que debiera

Si usted ha recibido más **Remodulin** del que debe, puede experimentar los siguientes síntomas: dolor de cabeza, náuseas, diarrea, vómitos y desmayos. La cantidad de **Remodulin** administrada depende de los signos y síntomas de su enfermedad y será determinada por su médico. Su médico puede aumentar o disminuir la dosis, dependiendo de cómo usted responda. Consulte inmediatamente a su médico. Si es posible, lleve consigo el medicamento y este prospecto.

Si interrumpe el tratamiento con Remodulin

Usted no debe detener la infusión de **Remodulin** por su cuenta, sin avisarle a su médico. La interrupción o el retiro abrupto de **Remodulin** puede provocar el empeoramiento de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar. En el caso de sentir malestar durante el curso del tratamiento, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, éste puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Usted puede experimentar diarrea, náuseas, vómitos, desmayos o dolor de cabeza durante las primeras semanas de tratamiento con **Remodulin**. Consulte a su médico si estos efectos adversos no se resuelven en las primeras semanas de tratamiento. Debido a la necesaria utilización de catéteres vasculares pueden desarrollarse infecciones por el ingreso de gérmenes a la sangre a través de la piel y/o del catéter (tubo por el que se infunde **Remodulin**).

En casos poco frecuentes pueden aparecer reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas pueden afectar a la piel y, en raras ocasiones, causar hinchazón de los párpados, la cara, los labios y la lengua, que puede dar lugar a dificultades para respirar y/o una disminución de la presión arterial y ritmo cardíaco acelerado. En caso de una reacción alérgica, deje de recibir **Remodulin** y consulte inmediatamente con su médico o vaya inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano. Los efectos adversos más frecuentes son: dolor en el sitio de infusión, reacción inflamatoria en el sitio de infusión (entrada del catéter en la vena o en la piel), dolor de cabeza, diarrea, náuseas, exantema, dolor de mandíbula, mareos, edema, picazón e hipotensión arterial (presión arterial baja).

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. CHEVERRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

821



5. CONSERVACIÓN DE REMODULIN

Conservar a una temperatura no mayor de 25° C. No conservar en heladera.

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

No utilice **Remodulin** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada Frasco-ampolla de **Remodulin** contiene: 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 inyectable, acondicionados individualmente en un envase.

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

Presentaciones: Remodulin 1. Envase conteniendo un frasco-ampolla de 20 ml conteniendo Treprostinil Sódico equivalente a 1,0 mg de Treprostinil por ml.

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

Remodulin 5. Envase conteniendo un frasco-ampolla de 20 ml conteniendo Treprostinil Sódico equivalente a 5,0 mg de Treprostinil por ml.

Remodulin 10. Envase conteniendo un frasco-ampolla de 20 ml conteniendo Treprostinil Sódico equivalente a 10,0 mg de Treprostinil por ml.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.150.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

**Bagó**

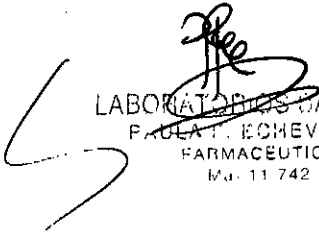
Ética al servicio de la salud

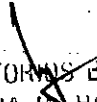
LABORATORIOS BAGÓ S.A.

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.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA T. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. KRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

**Bagó**

Ética al servicio de la salud