República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-2042-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 14 de Marzo de 2022

Referencia: 1-0047-2001-000254-21-0

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2001-000254-21-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 21/10/2021 16:04:32 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2021-78224990 .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TRESUVI y nombre/s genérico/s TREPROSTINIL , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 21/10/2021 16:04:32, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION09.PDF / 0 - 21/10/2021 16:04:32, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION10.PDF / 0 - 21/10/2021 16:04:32, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION11.PDF / 0 - 21/10/2021 16:04:32, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION12.PDF / 0 - 21/10/2021 16:04:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 04/05/2021 15:15:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 04/05/2021 15:15:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 04/05/2021 15:15:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 04/05/2021 15:15:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 04/05/2021 15:15:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 04/05/2021 15:15:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 04/05/2021 15:15:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 04/05/2021 15:15:44 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente

en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000254-21-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.03.14 17:16:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.14 17:16:09 -03:00

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE TRESUVI® 10 mg/ml

TRESUVI®
TREPROSTINIL 10 mg/ml
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Alemana

Vía de administración endovenosa/subcutánea

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 100 mg de Treprostinil.

COMPOSICIÓN
Cada ml de ***TRESUVI®* 10 mg/ml** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 10 mg. Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.
Una vez iniciado el uso del frasco ampolla, conservar a temperatura menor a 30 °C y no utilizar durante más de 30 días.
Durante la infusión SC continua, debe utilizarse una única jeringa de Treprostinil sin diluir en un plazo de 72 horas.
Durante la infusión IV continua, debe utilizarse una única jeringa de Treprostinil diluido en un plazo de 24 horas.

FECHA DE APERTURA:

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:
Lote: Vto:

Elaborado en: LYOCONTRACT GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, A
Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824
Argentina.
Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

anmat
CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054

anmat
LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047051932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

TRESUVI®
TREPROSTINIL 1 mg/ml
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Alemana

COMPOSICIÓN
Cada ml de ***TRESUVI*® 1 mg/ml** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 1 mg. Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.
Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil 10 mg (como Treprostinil sódico).

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina
Código ATC: B01AC21

INDICACIONES
***TRESUVI*®** está indicado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria para mejorar la tolerancia al ejercicio y los síntomas de la enfermedad en pacientes con síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Treprostinil es un análogo de la prostaciclina.
Ejerce un efecto de vasodilatación directa sobre la circulación arterial pulmonar y sistémica, e inhibe la agregación plaquetaria.
En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda y aumentan el gasto cardíaco y el volumen sistólico. El efecto de Treprostinil sobre la frecuencia cardíaca en animales varía con la dosis. No se han observado efectos importantes sobre la conducción cardíaca.
Eficacia clínica en adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar
Estudios clínicos con Treprostinil administrado por vía subcutánea
Dos estudios multicéntricos Fase III, aleatorizados, doble ciego, compararon la infusión subcutánea (SC) continua de Treprostinil con placebo en pacientes con HAP estable. Se incluyeron un total de 469 adultos en ambos estudios: la HAP era idiopática/hereditaria en 270 de los pacientes (grupo de Treprostinil= 134; grupo de placebo= 136), asociada con enfermedades del tejido conectivo, principalmente esclerodermia, en 90 pacientes (grupo de Treprostinil= 41; grupo placebo= 49) y 109 pacientes presentaron HPA asociada a cardiopatía congénita con derivación izquierda-derecha (Treprostinil= 58; placebo= 51). Al inicio del estudio, la distancia media en la prueba de caminata de 6 minutos fue de 326±5 metros en el grupo que recibió la infusión SC de Treprostinil y de 327±6 metros en el grupo placebo. Las dosis de ambos tratamientos se incrementaron progresivamente durante el estudio según los síntomas de HAP y la tolerancia clínica. La dosis media fue 9,3 ng/kg/min en la semana 12 en el grupo de Treprostinil y de 19,1 ng/kg/min en el de placebo. Luego de 12 semanas de tratamiento, la variación media en la distancia de caminata de 6 minutos en comparación con la basal, calculada en la población global de ambos estudios, fue de -2±6,61 metros en los pacientes que recibieron Treprostinil y de -21,8±6,18 metros en los del grupo placebo. Estos resultados reflejaron un efecto medio evaluado por la distancia de caminata de 6 minutos de 19,7 metros (p= 0,0064) en comparación con placebo para la población global de ambos estudios. Los

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cambios medios en comparación con los valores basales en los parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media [PAPm]), presión de la aurícula derecha (PAD), resistencia vascular pulmonar (RVP), índice cardíaco (IC) y saturación venosa de oxígeno (SvO2) demostraron que Treprostinil fue superior al placebo. La mejoría de los signos y síntomas de la Hipertensión Pulmonar (síncope, mareos, dolor torácico, fatiga y disnea) fue estadísticamente significativa (p <0,0001). Además, el índice de disnea-fatiga y el índice de disnea de Borg mejoraron en pacientes tratados con Treprostinil después de 12 semanas (p <0,0001). El análisis de un criterio combinado entre la mejora de la capacidad de ejercicio (distancia de caminata de 6 minutos) de al menos un 10% en comparación con el valor inicial después de 12 semanas, una mejora en al menos una clase de la NYHA en comparación con el valor inicial después de 12 semanas y ausencia de deterioro en el pulmón junto con ausencia de muerte antes de la semana 12 para la población global de ambos estudios demostró que el número de pacientes que respondieron a Treprostinil fue 15,9% (37/233) mientras que 3,4% (8/236) respondieron del grupo placebo. El análisis de subgrupos de la población global mostró un efecto estadísticamente significativo de Treprostinil en comparación con placebo en la distancia de caminata de 6 minutos en la subpoblación de pacientes con HPA idiopática o hereditaria (p= 0,043) pero no en el subgrupo de pacientes con HPA asociada a esclerodermia o cardiopatía congénita.
El resultado observado en el criterio de valoración primario (cambio en la distancia de caminata de 6 minutos después de 12 semanas de tratamiento) fue menor que el observado en los controles históricos con bosentan, iloprost y epoprostenol.
No se ha realizado un estudio que compare directamente Treprostinil y epoprostenol en infusión intravenosa (IV).
No se ha realizado un estudio específico en niños con HAP.
No hay datos de estudios clínicos realizados con comparador activo en pacientes con HAP.

FARMACOCINÉTICA
En humanos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan habitualmente entre las 15 y 18 horas posteriores al inicio de la infusión SC o IV de Treprostinil y son proporcionales a la dosis a velocidades de infusión de 2,5 a 125 ng/kg/min.
La administración SC e IV de Treprostinil demostró bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.
La vida media de eliminación aparente promedio después de la administración SC osciló entre 1,32 y 1,42 horas después de infusiones durante 6 horas, 4,61 horas después de infusiones durante 72 horas y 2,93 horas después de infusiones que duraron al menos 3 semanas. El volumen medio de distribución de Treprostinil varió entre 1,11 y 1,22 l/kg, y el *clearance* plasmático osciló entre 586,2 y 646,9 ml/kg/h. El *clearance* es menor en sujetos obesos (IMC >30 kg/m^2).
En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando [^{14}C] Treprostinil, el 78,6% y el 13,4% de la dosis SC se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, después de 224 horas. No se observó ningún metabolito principal. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, que abarcaban del 10,2% al 15,5% y representaban el 64,4% de la dosis administrada. Tres de los metabolitos son productos de oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiloctilo, uno es un derivado glucuroconjugado (Treprostinil glucurónido) y uno no está identificado. Solo el 3,7% de la dosis se excretó como Treprostinil inalterado en la orina.
En un estudio farmacocinético crónico de 7 días en 14 voluntarios sanos con dosis de Treprostinil de 2,5 a 15 ng/kg/min administrados por infusión SC, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio alcanzaron niveles máximos 2 veces (01:00 h y 10:00 h, respectivamente) y mínimos 2 veces (07:00 h y 16:00 h, respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente entre un 20% y un 30% más altas que las concentraciones mínimas.
Un estudio *in vitro* demostró que Treprostinil no tiene potencial inhibidor de las isoenzimas microsómicas hepáticas humanas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A).
Además, la administración de Treprostinil no tuvo efecto inductor sobre la proteína microsomal hepática, el contenido de citocromo total (CYP) P450 o sobre las actividades de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con paracetamol (4 g/día) y warfarina (25 mg/día) en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Treprostinil. Un estudio realizado con warfarina no encontró ninguna interacción farmacodinámica ni farmacocinética aparente entre Treprostinil y warfarina.
El metabolismo de Treprostinil involucra principalmente a CYP2C8.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n= 4) o moderada (n= 5), Treprostinil a una dosis de 10 kg/kg/min por vía SC durante 150 minutos presentó un área bajo la curva ($AUC_{0\text{-}24\ h}$) 260% a 510% veces superior, respectivamente, en comparación con los valores observados en sujetos sanos. El *clearance* en pacientes con insuficiencia hepática se redujo hasta en un 80% en comparación con los adultos sanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

TRESUVI® se administra mediante infusión continua SC o IV. Debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes crónicos, incluidas las infecciones graves del torrente sanguíneo, la infusión SC (sin diluir) es el modo preferido de administración y la infusión IV continua se debe reservar para pacientes estabilizados con Treprostinil SC y que se vuelven intolerantes a la vía SC y en quienes estos riesgos se consideran aceptables.
El tratamiento debe ser iniciado y monitoreado por médicos con experiencia en el tratamiento de la HAP.

En adultos

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

El tratamiento debe ser iniciado bajo una estrecha supervisión médica en un entorno capaz de proporcionar cuidados intensivos.
La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1,25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial no es tolerada, la velocidad de infusión se debe reducir a 0,625 ng/kg/min.

Ajustes de dosis

La velocidad de infusión debe aumentarse en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas del tratamiento y luego de 2,5 ng/kg/min por semana.
Los ajustes de dosis se deben realizar de forma individual y bajo supervisión médica para lograr una dosis de mantenimiento en la que los síntomas mejoren y que sea tolerada por el paciente.
La eficacia en los estudios principales de 12 semanas solo se mantuvo si la dosis fue incrementada 3-4 veces en promedio por mes. El objetivo de los ajustes de dosis a lo largo del tratamiento es establecer una dosis con la que mejoren los síntomas de la HAP, al tiempo que se minimicen los efectos farmacológicos excesivos del Treprostinil.
Las reacciones adversas como rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea en general dependen de la dosis de Treprostinil administrada y pueden desaparecer a medida que continúa el tratamiento. Si persisten o se vuelven intolerables para el paciente, la velocidad de infusión se puede reducir para disminuir su intensidad.
Durante las fases de seguimiento de los estudios clínicos, las dosis medias alcanzadas después de 12 meses fueron de 26 ng/kg/min, después de 24 meses de 36 ng/kg/min y después de 48 meses de 42 ng/kg/ min.
En pacientes con obesidad (peso ≥30% del peso corporal ideal) la dosis inicial y los siguientes aumentos de dosis se deben basar en el peso corporal ideal.
La interrupción abrupta o las reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil pueden empeorar los síntomas de HAP. Por ello, se recomienda evitar la interrupción brusca del tratamiento con Treprostinil y reiniciar la infusión lo antes posible después de una reducción o interrupción accidental de la dosis. La estrategia óptima para reiniciar la infusión debe ser determinada caso por caso por personal médico calificado. En la mayoría de los casos, después de una interrupción de unas pocas horas, se puede

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

reiniciar la infusión de Treprostinil utilizando la misma velocidad de infusión. Las interrupciones durante períodos más prolongados pueden requerir que la dosis de Treprostinil sea titulada nuevamente.

Pacientes de edad avanzada
Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes ≥65 años para determinar si responden de manera diferente a los más jóvenes. En un análisis farmacocinético poblacional, el *clearance* plasmático de Treprostinil se redujo un 20%. En general, la elección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, lo que refleja mayor frecuencia de deterioro de las funciones hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otro tratamiento.

Población pediátrica
Hay pocos datos en pacientes <18 años. Los estudios clínicos disponibles no establecen si la eficacia y seguridad del esquema posológico recomendado para adultos se puede extrapolar a niños y adolescentes.

Poblaciones de riesgo
Pacientes con insuficiencia hepática
La exposición plasmática a Treprostinil (AUC) aumenta entre un 260% y un 510% en insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clases A y B), respectivamente. El *clearance* plasmático se redujo hasta un 80% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de aumento de la exposición sistémica, lo que puede reducir la tolerabilidad y dar lugar a un aumento de las reacciones adversas dependientes de la dosis.
La dosis inicial de Treprostinil se debe reducir a 0,625 ng/kg/min y se debe aumentar con precaución.
Pacientes con insuficiencia renal
Como no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, no han sido establecidas recomendaciones para este grupo. Dado que Treprostinil y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal para evitar consecuencias perjudiciales relacionadas con el posible aumento de la exposición sistémica.

Método de transición al tratamiento intravenoso con epoprostenol
Cuando se requiera transición a epoprostenol IV, esta se debe llevar a cabo bajo estricta supervisión médica. Puede ser útil seguir el siguiente esquema sugerido de transición de tratamiento: Las infusiones de Treprostinil primero se deben reducir lentamente en 2,5 ng/kg/min. Después de al menos 1 hora con la nueva dosis de Treprostinil, se puede iniciar el tratamiento con epoprostenol a una dosis máxima de 2 ng/kg/min. Luego, la dosis de Treprostinil se debe disminuir en intervalos posteriores de al menos 2 horas y, al mismo tiempo, la dosis de epoprostenol se debe aumentar gradualmente después de mantener la dosis inicial durante al menos una hora.

Modo de administración
Administración mediante infusión subcutánea continua
TRESUVI® se administra mediante infusión continua por vía SC a través de un catéter SC, utilizando una bomba de infusión ambulatoria.
Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso a una bomba de infusión y equipos de infusión SC de reemplazo en caso de que el equipo presente un mal funcionamiento accidental.
La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar ***TRESUVI®*** sin diluir por vía SC debe:
(1) Ser pequeña y liviana.
(2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,002 ml/h.
(3) Contar con alarmas de obstrucción, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.
(4) Tener una exactitud de suministro de ±6%.
(5) Funcionar por presión positiva (continua o pulsada).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.
Los pacientes deben estar entrenados en el uso y programación de la bomba, y en la conexión y cuidado del equipo de infusión.

Lavar la línea de infusión mientras está conectado al paciente puede provocar una sobredosis accidental.

Las velocidades de perfusión ∇ (ml/h) se calculan utilizando la siguiente fórmula:

∇ (ml/h) = D (ng/kg/min) x P (kg) x [0,00006/concentración de Treprostinil (mg/ml)]

D= dosis prescrita expresada en ng/kg/min
P= peso corporal del paciente expresado en kg

TRESUVI® está disponible en concentraciones de 1, 2,5; 5 y 10 mg/ml.

Para la infusión SC, ***TRESUVI®* se administra sin diluir** a una velocidad de infusión (ml/h) basada en la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la presentación (mg/ml) que se esté utilizando. Durante el uso, se puede administrar una única carga en el depósito (jeringa) de ***TRESUVI®*** sin diluir por hasta 72 horas a 37°C. La velocidad de ***infusión SC*** se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (ml/h)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min) x Peso (kg) x 0,00006*}}{\text{Concentración del frasco ampolla de } \textit{TRESUVI®} \text{ (mg/ml)}}$$

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

Los siguientes son ejemplos de cálculo para la ***infusión SC***:
Ejemplo 1:
Para una persona de 60 kg a la dosis inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min utilizando una concentración de ***TRESUVI®*** de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

Ejemplo 2:
Para una persona de 65 kg a la dosis de 40 ng/kg/min utilizando una concentración de ***TRESUVI®*** de 5 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

La **Tabla 1** proporciona orientación para las velocidades de infusión SC de ***TRESUVI®*** 1 mg/ml para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 42,5 ng/kg/min.

Tabla 1. Ajuste de la velocidad de infusión de la bomba subcutánea (ml/h) para *TRESUVI®* 1 mg/ml

	Peso del paciente (Kg)															
Dosis (ng/kg/min)	**25**	**30**	**35**	**40**	**45**	**50**	**55**	**60**	**65**	**70**	**75**	**80**	**85**	**90**	**95**	**100**
1.25	0.002	0.002	0.003	0.003	0.003	0.004	0.005	0.005	0.005	0.005	0.006	0.006	0.006	0.007	0.007	0.008
2.5	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.011	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015
3.75	0.006	0.007	0.008	0.009	0.010	0.011	0.012	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.021	0.023
5	0.008	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
6.25	0.009	0.011	0.013	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.024	0.026	0.028	0.030	0.032	0.034	0.036	0.038
7.5	0.011	0.014	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045
8.75	0.013	0.016	0.018	0.021	0.024	0.026	0.029	0.032	0.034	0.037	0.039	0.042	0.045	0.047	0.050	0.053
10	0.015	0.018	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
11.25	0.017	0.020	0.024	0.027	0.030	0.034	0.037	0.041	0.044	0.047	0.051	0.054	0.057	0.061	0.064	0.068
12.5	0.019	0.023	0.026	0.030	0.034	0.038	0.041	0.045	0.049	0.053	0.056	0.060	0.064	0.068	0.071	0.075
13.75	0.021	0.025	0.029	0.033	0.037	0.041	0.045	0.050	0.054	0.058	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078	0.083
15	0.023	0.027	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

16.25	0.024	0.029	0.034	0.039	0.044	0.049	0.054	0.059	0.063	0.068	0.073	0.078	0.083	0.088	0.093	0.098
17.5	0.026	0.032	0.037	0.042	0.047	0.053	0.058	0.063	0.068	0.074	0.079	0.084	0.089	0.095	0.100	0.105
18.75	0.028	0.034	0.039	0.045	0.051	0.056	0.062	0.068	0.073	0.079	0.084	0.090	0.096	0.101	0.107	0.113
20	0.030	0.036	0.042	0.048	0.054	0.060	0.066	0.072	0.078	0.084	0.090	0.096	0.102	0.108	0.114	0.120
21.25	0.032	0.038	0.045	0.051	0.057	0.064	0.070	0.077	0.083	0.089	0.096	0.102	0.108	0.115	0.121	0.128
22.5	0.034	0.041	0.047	0.054	0.061	0.068	0.074	0.081	0.088	0.095	0.101	0.108	0.115	0.122	0.128	0.135
23.75	0.036	0.043	0.050	0.057	0.064	0.071	0.078	0.083	0.093	0.100	0.107	0.114	0.121	0.128	0.135	0.143
25	0.038	0.045	0.053	0.060	0.068	0.075	0.083	0.090	0.098	0.105	0.113	0.120	0.128	0.135	0.143	0.150
27.5	0.041	0.050	0.058	0.066	0.074	0.083	0.091	0.099	0.107	0.116	0.124	0.132	0.140	0.149	0.157	0.165
30	0.045	0.054	0.063	0.072	0.081	0.090	0.099	0.108	0.117	0.126	0.135	0.144	0.153	0.162	0.171	0.180
32.5	0.049	0.059	0.068	0.078	0.088	0.098	0.107	0.117	0.127	0.137	0.146	0.156	0.166	0.176	0.185	0.195
35	0.053	0.063	0.074	0.084	0.095	0.105	0.116	0.126	0.137	0.147	0.158	0.168	0.179	0.189	0.200	0.210
37.5	0.056	0.068	0.079	0.090	0.101	0.113	0.124	0.135	0.147	0.158	0.169	0.180	0.191	0.203	0.214	0.225
40	0.060	0.072	0.084	0.096	0.108	0.120	0.132	0.144	0.156	0.168	0.180	0.192	0.204	0.216	0.228	0.240
42.5	0.064	0.077	0.089	0.102	0.115	0.128	0.140	0.153	0.166	0.179	0.191	0.204	0.217	0.230	0.242	0.255

Las áreas sombreadas indican la velocidad de infusión más alta respaldada por una jeringa cambiada cada tres días.
(Una velocidad de infusión de 0,034 ml/h durante 72 horas corresponde a un volumen de 2,448 ml).

Administración mediante infusión intravenosa continua

TRESUVI®* se** administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de infusión ambulatoria. También se puede utilizar una cánula IV periférica temporal, colocada preferentemente en una vena de gran calibre. La administración mediante una infusión IV periférica durante más de unas pocas horas puede estar asociada a mayor riesgo de tromboflebitis (ver ***REACCIONES ADVERSAS).

Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión de reemplazo en caso de que el equipo no funcione correctamente.

En general, la bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar ***TRESUVI®*** diluido debe:

(1) Ser pequeña y liviana.

(2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,05 ml/h. Los flujos habituales oscilarían entre 0,4 ml y 2 ml por hora.

(3) Contar con alarmas de obstrucción/falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.

(4) Tener una exactitud de suministro de ±6% o superior de la dosis por hora.

(5) Funcionar por presión positiva.

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

***TRESUVI®* debe ser diluido con agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable** y se administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central colocado quirúrgicamente, o temporalmente a través de una cánula IV periférica, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración por vía IV.

Cuando se utiliza una bomba de infusión y un depósito adecuados, se debe seleccionar en primer lugar una velocidad de infusión IV para lograr un tiempo predeterminado de infusión. La duración máxima del uso de ***TRESUVI®*** diluido no debe ser superior a 24 horas.

Los depósitos comunes para los sistemas de infusión IV son de 20, 50 o 100 ml. Con la velocidad de infusión IV (ml/h) seleccionada, la dosis (ng/kg/min) y el peso (kg) del paciente, se puede calcular la concentración IV de ***TRESUVI®*** diluido (mg/ml) utilizando la siguiente fórmula:

Paso 1

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

La cantidad de ***TRESUVI®*** necesaria para proporcionar la concentración IV diluida requerida para el tamaño del depósito dado, se puede calcular utilizando la siguiente fórmula:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textbf{\textit{TRESUVI}}^{\textbf{®}} \text{ (ml)} = \frac{\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)}}{\text{Concentración del frasco ampolla de } \textbf{\textit{TRESUVI}}^{\textbf{®}} \text{ (mg/ml)}} \times \text{Volumen total de la solución de Treprostinil diluido en el depósito (ml)}$$

La cantidad calculada de ***TRESUVI®*** se agrega a continuación al depósito junto con el volumen suficiente de diluyente (agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable) para alcanzar el volumen total esperado en el depósito.

Los siguientes son ejemplos de cálculos de ***infusión IV***:

Ejemplo 3:

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

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0{,}00006}{1 \text{ ml/h}} = 0{,}018 \text{ mg/ml (18000 ng/ml)}$$

La cantidad de ***TRESUVI®*** (utilizando la presentación de 1 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,018 mg/ml y un volumen total de 50 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textbf{\textit{TRESUVI}}^{\textbf{®}} \text{ (ml)} = \frac{0{,}018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0{,}9 \text{ ml}$$

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 3 se preparará mediante la adición de 0,9 ml de ***TRESUVI®*** 1mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen 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 IV predeterminada de 2 ml/h y un depósito de 100 ml, la concentración de la solución de Treprostinil diluido IV se calculará de la siguiente manera:

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0{,}00006}{2 \text{ ml/h}} = 0{,}0675 \text{ mg/ml (67500 ng/ml)}$$

La cantidad de ***TRESUVI®*** (utilizando la presentación de 2,5 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textbf{\textit{TRESUVI}}^{\textbf{®}} \text{ (ml)} = \frac{0{,}0675 \text{ mg/ml}}{2{,}5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2{,}7 \text{ ml}$$

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 4 se prepararía mediante la adición de 2,7 ml de ***TRESUVI®*** 2,5 mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La **Tabla 2** proporciona orientación para el volumen (ml) de ***TRESUVI®*** 1 mg/ml a diluir en depósitos de 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocidades de infusión de 0,4; 1 o 2 ml/h, respectivamente) para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 42,5 ng/kg/min.

Tabla 2. Volumen (ml) de *TRESUVI®* 1 mg/ml para diluir en cartuchos o jeringas de 20 ml (velocidad de infusión 0,4 ml/h), 50 ml (velocidad de infusión 1 ml/h), cartucho de 100 ml (velocidad de infusión 2 ml/h)

Dosis (ng/ kg/ min)	Peso del paciente (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1.25	0.094	0.113	0.131	0.150	0.169	0.188	0.206	0.225	0.244	0.263	0.281	0.300	0.319	0.338	0.356	0.375
2.5	0.188	0.225	0.263	0.300	0.338	0.375	0.413	0.450	0.488	0.525	0.563	0.600	0.638	0.675	0.713	0.750
3.75	0.281	0.338	0.394	0.450	0.506	0.563	0.619	0.675	0.731	0.788	0.844	0.900	0.956	1.013	1.069	1.125
5	0.375	0.450	0.525	0.600	0.675	0.750	0.825	0.900	0.975	1.050	1.125	1.200	1.275	1.350	1.425	1.500
6.25	0.469	0.563	0.656	0.750	0.844	0.938	1.031	1.125	1.219	1.313	1.406	1.500	1.594	1.688	1.781	1.875
7.5	0.563	0.675	0.788	0.900	1.013	1.125	1.238	1.350	1.463	1.575	1.688	1.800	1.913	2.025	2.138	2.250
8.75	0.656	0.788	0.919	1.050	1.181	1.313	1.444	1.575	1.706	1.838	1.969	2.100	2.231	2.363	2.494	2.625
10	0.750	0.900	1.050	1.200	1.350	1.500	1.650	1.800	1.950	2.100	2.250	2.400	2.550	2.700	2.850	3.000
11.25	0.844	1.013	1.181	1.350	1.519	1.688	1.856	2.025	2.194	2.363	2.531	2.700	2.869	3.038	3.206	3.375
12.5	0.938	1.125	1.313	1.500	1.688	1.875	2.063	2.250	2.438	2.625	2.813	3.000	3.188	3.375	3.563	3.750
13.75	1.031	1.238	1.444	1.650	1.856	2.063	2.269	2.475	2.681	2.888	3.094	3.300	3.506	3.713	3.919	4.125
15	1.125	1.350	1.575	1.800	2.025	2.250	2.475	2.700	2.925	3.150	3.375	3.600	3.825	4.050	4.275	4.500
16.25	1.219	1.463	1.706	1.950	2.194	2.438	2.681	2.925	3.169	3.413	3.656	3.900	4.144	4.388	4.631	4.875
17.5	1.313	1.575	1.838	2.100	2.363	2.625	2.888	3.150	3.413	3.675	3.938	4.200	4.463	4.725	4.988	5.250
18.75	1.406	1.688	1.969	2.250	2.531	2.813	3.094	3.375	3.656	3.938	4.219	4.500	4.781	5.063	5.344	5.625
20	1.500	1.800	2.100	2.400	2.700	3.000	3.300	3.600	3.900	4.200	4.500	4.800	5.100	5.400	5.700	6.000
21.25	1.594	1.913	2.231	2.550	2.869	3.188	3.506	3.825	4.144	4.463	4.781	5.100	5.419	5.738	6.056	6.375
22.5	1.688	2.025	2.363	2.700	3.038	3.375	3.713	4.050	4.388	4.725	5.063	5.400	5.738	6.075	6.413	6.750
23.75	1.781	2.138	2.494	2.850	3.206	3.563	3.919	4.275	4.631	4.988	5.344	5.700	6.056	6.413	6.769	7.125
25	1.875	2.250	2.625	3.000	3.375	3.750	4.125	4.500	4.875	5.250	5.625	6.000	6.375	6.750	7.125	7.500
27.5	2.063	2.475	2.888	3.300	3.713	4.125	4.538	4.950	5.363	5.775	6.188	6.600	7.013	7.425	7.838	8.250
30	2.250	2.700	3.150	3.600	4.050	4.500	4.950	5.400	5.850	6.300	6.750	7.200	7.650	8.100	8.550	9.000
32.5	2.438	2.925	3.413	3.900	4.388	4.875	5.363	5.850	6.338	6.825	7.313	7.800	8.288	8.775	9.263	9.750
35	2.625	3.150	3.675	4.200	4.725	5.250	5.775	6.300	6.825	7.350	7.875	8.400	8.925	9.450	9.975	10.500
37.5	2.813	3.375	3.938	4.500	5.063	5.625	6.188	6.750	7.313	7.875	8.438	9.000	9.563	10.125	10.688	11.250
40	3.000	3.600	4.200	4.800	5.400	6.000	6.600	7.200	7.800	8.400	9.000	9.600	10.200	10.800	11.400	12.000
42.5	3.188	3.825	4.463	5.100	5.738	6.375	7.013	7.650	8.288	8.925	9.563	10.200	10.838	11.475	12.113	12.750

Capacitación para pacientes que reciben infusión intravenosa continua

El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar de que el paciente esté capacitado y sea responsable para utilizar el equipo de infusión elegido. Se debe continuar la instrucción y supervisión personal hasta que se considere que el paciente es competente para cambiar las infusiones, modificar las velocidades de infusión/dosis según las indicaciones, y responder a las alarmas comunes del equipo. Los pacientes deben ser entrenados en la técnica aséptica adecuada para preparar el depósito de infusión de Treprostinil y conectar la línea de administración. El paciente debe tener a disposición las instrucciones escritas, ya sea del fabricante de la bomba o consejos específicamente adaptados por el médico, incluidas las acciones normales de administración de medicamentos, consejos sobre cómo manejar obstrucciones y otras alarmas de la bomba y datos de contacto en caso de emergencia.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter
Las infusiones IV crónicas de Treprostinil a través de un catéter venoso central permanente están asociadas con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo (ver ***ADVERTENCIAS*** y ***PRECAUCIONES DE USO***). Se debe prestar especial atención a las siguientes recomendaciones para minimizar el riesgo de dichas infecciones:

Principios generales

- Uso de un catéter venoso central (CVC) tunelizado con manguito (*cuff*) y un número mínimo de puertos.
- Inserción del CVC utilizando técnicas de barrera estériles.
- Uso de técnicas asépticas y adecuadas de higiene de manos cuando se inserta, reemplaza, accede, repara el CVC o cuando se examina y/o limpia y cubre el lugar de inserción del catéter.
- Utilización de una gasa estéril (reemplazada cada dos días) o un apósito semipermeable transparente estéril (reemplazado al menos cada siete días) para cubrir el lugar de inserción del catéter.
- El apósito debe ser reemplazado si se humedece, afloja o ensucia o después de examinar el lugar.
- No se deben aplicar pomadas o cremas antibióticas tópicas, ya que pueden promover infecciones fúngicas y bacterianas resistentes a los antimicrobianos.

Duración de la solución de *TRESUVI®* diluida
- La máxima duración del producto diluido no debe ser superior a 24 horas.

Uso del filtro en línea de 0,2 micrones
- Se debe colocar un filtro de 0,2 micrones entre el tubo de infusión y el conector del catéter y reemplazarlo cada 24 horas en el momento de cambiar el depósito de infusión.

Otras dos recomendaciones que son potencialmente importantes para la prevención de infecciones del torrente sanguíneo por organismos gramnegativos transmitidos por agua se relacionan con el manejo del conector del catéter. La mismas incluyen:

Uso de un sistema conector cerrado de tabique preabierto
- El uso de un sistema cerrado (con conexión con tabique preabierto en lugar de válvula antirretorno), asegura que el lumen del catéter se selle cada vez que se desconecta el sistema de infusión, evitando el riesgo de contaminación microbiana.
- El dispositivo conector cerrado de tabique preabierto debe ser reemplazado cada 7 días.

Sistema de infusión con conexiones Luer lock
Es probable que aumente el riesgo de contaminación con organismos gramnegativos transmitidos por agua si una conexión Luer lock está húmeda en el momento de cambiar la línea de infusión o el sistema cerrado. Por lo tanto:
- Se debe desalentar la natación y la inmersión del sistema de infusión en el lugar de conexión con el conector del catéter.
- En el momento de reemplazar el dispositivo cerrado, no debe haber agua visible en las roscas del conector Luer lock.
- La línea de infusión solo debe desconectarse del dispositivo conector cerrado una vez cada 24 horas en el momento del reemplazo.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a Treprostinil o a alguno de los excipientes.
Hipertensión Arterial Pulmonar relacionada con enfermedad venooclusiva.
Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción grave del ventrículo izquierdo.
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracraneal, lesión u otra condición hemorrágica.
Defectos valvulares congénitos o adquiridos con disfunción miocárdica clínicamente relevante no relacionada con Hipertensión Pulmonar.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Enfermedad coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio ocurrido en los últimos seis meses; insuficiencia cardíaca descompensada que no está bajo una estrecha supervisión médica; arritmias graves; eventos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) ocurridos en los últimos tres meses.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

El tratamiento con Treprostinil puede ser prolongado, por lo que se debe evaluar cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar la administración mediante un catéter y manipular un equipo de infusión.

Treprostinil es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostinil puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica en pacientes que presenten presión arterial sistémica baja. No se recomienda el tratamiento en pacientes con presión arterial sistólica ≤85 mmHg.

Se recomienda monitorear la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier ajuste de dosis con la indicación de interrumpir la infusión si se presentan síntomas de hipotensión o la presión arterial sistólica es ≤85 mmHg.

Se deben evitar la interrupción brusca o reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil ya que pueden empeorar los síntomas de HAP.

Si un paciente desarrolla edema pulmonar durante el tratamiento con Treprostinil, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad venooclusiva pulmonar asociada y se debe suspender el tratamiento.

Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m^2) eliminan Treprostinil más lentamente.

El beneficio del tratamiento SC de Treprostinil no ha sido establecido en pacientes con síntomas de HAP de la Clase Funcional IV de la NYHA.

No se ha estudiado la relación eficacia/seguridad de Treprostinil en la HAP asociada con derivación cardíaca izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por VIH.

En los pacientes con insuficiencia hepática y renal los cambios de dosis se deben hacer con precaución.

Dado que Treprostinil y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, se recomienda precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal para evitar consecuencias perjudiciales relacionadas con el posible aumento de la exposición sistémica.

Se recomienda precaución en situaciones en las que Treprostinil pueda aumentar el riesgo de hemorragia al inhibir la agregación plaquetaria.

Este medicamento contiene 36,8 mg de sodio por frasco ampolla de 10 ml, equivalente al 1,8% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

La administración concomitante de un inhibidor del CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) puede aumentar la exposición, tanto $C_{máx}$ como AUC, a Treprostinil. Es probable que la mayor exposición aumente las reacciones adversas asociadas con la administración de Treprostinil, por lo que se debe considerar la reducción de la dosis.

La administración concomitante de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede disminuir la exposición a Treprostinil. Es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica, por lo que se debe considerar un aumento de la dosis de Treprostinil.

Riesgos de la administración por vía intravenosa

Se han reportado infecciones del torrente sanguíneo y sepsis asociadas al catéter venoso central en pacientes que reciben Treprostinil por infusión IV. Estos riesgos son atribuibles al sistema de administración.

Una encuesta retrospectiva del *Centers for Disease Control* (CDC) de 7 centros de Estados Unidos que utilizaron Treprostinil por vía IV para el tratamiento de la HAP informó una tasa de incidencia de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter de 1,10 eventos por 1000 días de catéter. Los médicos deben conocer la variedad de posibles organismos gramnegativos y grampositivos que pueden infectar a

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

los pacientes con catéteres venosos centrales a largo plazo. Por lo tanto, la infusión SC continua (sin diluir) es el modo preferido de administración.
El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar que el paciente esté completamente capacitado y sea responsable para usar el equipo de infusión elegido.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores

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

Inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs y anticoagulantes

Como Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria, la administración concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs, donantes de óxido nítrico o anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de sangrado. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que reciben anticoagulantes. Debe evitarse el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria en pacientes que reciben anticoagulantes. La infusión SC continua de Treprostinil no tuvo efecto sobre la farmacodinamia y la farmacocinética de una dosis única de 25 mg de warfarina. No hay datos disponibles sobre las posibles interacciones que llevan a un mayor riesgo de sangrado si se utiliza Treprostinil con donantes de óxido nítrico.

Furosemida

El *clearance* plasmático de Treprostinil puede reducirse ligeramente en pacientes tratados con furosemida. Esta interacción probablemente se deba a algunas características metabólicas comunes compartidas por ambos medicamentos (glucuroconjugación del grupo carboxilato).

Inductores/inhibidores del CYP2C8

Gemfibrozil: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de gemfibrozil, un inhibidor del CYP2C8, duplica la exposición, tanto $C_{máx}$ como AUC, a Treprostinil. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por inhibidores de CYP2C8. Si un inhibidor de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil, trimetoprima y deferasirox) se agrega o quita de la medicación que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.
Rifampicina: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de rifampicina, un inductor de la enzima CYP2C8, disminuye la exposición a Treprostinil aproximadamente en un 20%. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por la rifampicina. Si se agrega o quita rifampicina de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.
Los inductores de CYP2C8 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a Treprostinil. Si se agrega o quita un inductor de CYP2C8 de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Bosentán

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 250 mg/día de bosentán y una formulación oral de Treprostinil diolamina, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Sildenafil

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 60 mg/día de sildenafil y una formulación oral de Treprostinil diolamina, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de Treprostinil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo (ver ***Datos preclínicos de seguridad***). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Treprostinil solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil

Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Treprostinil.

Lactancia

Se desconoce si Treprostinil se excreta en la leche humana. Se debe advertir a las mujeres en período de lactancia que estén recibiendo Treprostinil que dejen de amamantar.

Datos preclínicos de seguridad

En estudios de 13 y 26 semanas con infusiones SC continuas de Treprostinil sódico, se observaron reacciones en el lugar de la infusión en ratas y perros (edema/eritema, abultamiento/hinchazón, dolor/sensibilidad al tacto). Se observaron efectos clínicos graves en perros (hipoactividad, emesis, heces blandas y edema en el lugar de la infusión) y muerte (asociada con invaginación intestinal y prolapso rectal) en animales a los que se les administró ≥300 ng/kg/min. En dichos animales se midieron concentraciones medias de Treprostinil plasmático en estado de equilibrio de 7,85 ng/ml. Se pueden alcanzar similares niveles plasmáticos en humanos tratados con infusiones de Treprostinil >50 ng/kg/min.

Dado que no se ha demostrado una exposición continua suficiente a Treprostinil para las dosis estudiadas en los ensayos de reproducción en ratas, estos estudios pueden ser insuficientes con respecto a los posibles efectos sobre la fertilidad, el desarrollo prenatal y posnatal.

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Treprostinil. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostinil.

En resumen, los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

El inicio del tratamiento o los ajustes de dosis pueden ir acompañados de efectos adversos como hipotensión sistémica sintomática o mareos que pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en estudios controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización se clasifican según la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a 1/1000); muy raras (<1/10000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
Trastornos vasculares	Vasodilatación, rubefacción	Muy frecuentes
	Hipotensión	Frecuente
	Sangrado [1]	Frecuente
	Tromboflebitis [2]	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Muy frecuente
	Prurito	Frecuente
	Erupción generalizada (de naturaleza macular o papular)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Dolor de mandíbula	Muy frecuente
	Mialgia, artralgia	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuente
	Dolor óseo	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la infusión, reacción en el lugar de la infusión, sangrado o hematoma	Muy frecuentes
	Edema	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	No conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del torrente sanguíneo asociada al catéter venoso central, sepsis, bacteriemia[3]	No conocida
	Infección en el lugar de infusión, formación de abscesos en el lugar de infusión SC	No conocida
	Celulitis	No conocida
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca de alto gasto	No conocida

1 Ver ***Descripción de reacciones adversas seleccionadas***
2 Se han notificado casos de tromboflebitis asociados con infusión intravenosa periférica.
3 Se han informado casos fatales y potencialmente fatales

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Sangrado

Los episodios hemorrágicos fueron frecuentes en pacientes tratados con anticoagulantes. Debido a su acción sobre la agregación plaquetaria, Treprostinil puede aumentar el riesgo de sangrado, tal como se observó una mayor incidencia de epistaxis y hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, hemorragia de encías y melena) en estudios clínicos controlados. También se reportaron hemoptisis, hematemesis y hematuria, pero estas reacciones ocurrieron con la misma o menor frecuencia que en el grupo placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo de este.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de una sobredosis con Treprostinil son similares a los efectos que limitan los incrementos de dosis e incluyen rubor, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes que presenten síntomas de sobredosis deben reducir o suspender inmediatamente el tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas hasta que hayan desaparecido. El tratamiento debe reiniciarse con precaución bajo control médico y los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar la recurrencia de síntomas no deseados.

No se conoce ningún antídoto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CONSERVACIÓN

Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.
Una vez iniciado el uso del frasco ampolla, conservar a temperatura menor a 30 °C y no utilizar durante más de 30 días.

Infusión SC continua

La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de Treprostinil sin diluir administrado mediante infusión SC subcutánea se mantiene a 37°C hasta 72 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

Infusión IV continua

La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de solución de Treprostinil diluido administrado por infusión IV se mantiene a 37°C hasta 48 horas en cloruro de polivinilo, polipropileno y vidrio cuando se diluye a concentraciones de 0,004 mg/ml. Para minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo, el período máximo de uso de Treprostinil diluido no debe exceder las 24 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

PRESENTACIÓN

TRESUVI®/TREPROSTINIL **1 mg/ml*:*** Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 1 mg/ml de Treprostinil.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
Comercializado por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Elaborado en: LYOCONTRACT GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, Alemania

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
CUIL 27250217728

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

TRESUVI®
TREPROSTINIL 2,5 mg/ml
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Alemana

COMPOSICIÓN
Cada ml de ***TRESUVI®* 2,5 mg/ml** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 2,5 mg. Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.
Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil 25 mg (como Treprostinil sódico).

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina
Código ATC: B01AC21

INDICACIONES
TRESUVI® está indicado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria para mejorar la tolerancia al ejercicio y los síntomas de la enfermedad en pacientes con síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Treprostinil es un análogo de la prostaciclina.
Ejerce un efecto de vasodilatación directa sobre la circulación arterial pulmonar y sistémica, e inhibe la agregación plaquetaria.
En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda y aumentan el gasto cardíaco y el volumen sistólico. El efecto de Treprostinil sobre la frecuencia cardíaca en animales varía con la dosis. No se han observado efectos importantes sobre la conducción cardíaca.
Eficacia clínica en adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar
Estudios clínicos con Treprostinil administrado por vía subcutánea
Dos estudios multicéntricos Fase III, aleatorizados, doble ciego, compararon la infusión subcutánea (SC) continua de Treprostinil con placebo en pacientes con HAP estable. Se incluyeron un total de 469 adultos en ambos estudios: la HAP era idiopática/hereditaria en 270 de los pacientes (grupo de Treprostinil= 134; grupo de placebo= 136), asociada con enfermedades del tejido conectivo, principalmente esclerodermia, en 90 pacientes (grupo de Treprostinil= 41; grupo placebo= 49) y 109 pacientes presentaron HPA asociada a cardiopatía congénita con derivación izquierda-derecha (Treprostinil= 58; placebo= 51). Al inicio del estudio, la distancia media en la prueba de caminata de 6 minutos fue de 326±5 metros en el grupo que recibió la infusión SC de Treprostinil y de 327±6 metros en el grupo placebo. Las dosis de ambos tratamientos se incrementaron progresivamente durante el estudio según los síntomas de HAP y la tolerancia clínica. La dosis media fue 9,3 ng/kg/min en la semana 12 en el grupo de Treprostinil y de 19,1 ng/kg/min en el de placebo. Luego de 12 semanas de tratamiento, la variación media en la distancia de caminata de 6 minutos en comparación con la basal, calculada en la población global de ambos estudios, fue de -2±6,61 metros en los pacientes que recibieron Treprostinil y de -21,8±6,18 metros en los del grupo placebo. Estos resultados reflejaron un efecto medio evaluado por la distancia de caminata de 6 minutos de 19,7 metros (p= 0,0064) en comparación con placebo para la población global de ambos estudios. Los

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cambios medios en comparación con los valores basales en los parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media [PAPm]), presión de la aurícula derecha (PAD), resistencia vascular pulmonar (RVP), índice cardíaco (IC) y saturación venosa de oxígeno (SvO2) demostraron que Treprostinil fue superior al placebo. La mejoría de los signos y síntomas de la Hipertensión Pulmonar (síncope, mareos, dolor torácico, fatiga y disnea) fue estadísticamente significativa (p <0,0001). Además, el índice de disnea-fatiga y el índice de disnea de Borg mejoraron en pacientes tratados con Treprostinil después de 12 semanas (p <0,0001). El análisis de un criterio combinado entre la mejora de la capacidad de ejercicio (distancia de caminata de 6 minutos) de al menos un 10% en comparación con el valor inicial después de 12 semanas, una mejora en al menos una clase de la NYHA en comparación con el valor inicial después de 12 semanas y ausencia de deterioro en el pulmón junto con ausencia de muerte antes de la semana 12 para la población global de ambos estudios demostró que el número de pacientes que respondieron a Treprostinil fue 15,9% (37/233) mientras que 3,4% (8/236) respondieron del grupo placebo. El análisis de subgrupos de la población global mostró un efecto estadísticamente significativo de Treprostinil en comparación con placebo en la distancia de caminata de 6 minutos en la subpoblación de pacientes con HPA idiopática o hereditaria (p= 0,043) pero no en el subgrupo de pacientes con HPA asociada a esclerodermia o cardiopatía congénita.
El resultado observado en el criterio de valoración primario (cambio en la distancia de caminata de 6 minutos después de 12 semanas de tratamiento) fue menor que el observado en los controles históricos con bosentan, iloprost y epoprostenol.
No se ha realizado un estudio que compare directamente Treprostinil y epoprostenol en infusión intravenosa (IV).
No se ha realizado un estudio específico en niños con HAP.
No hay datos de estudios clínicos realizados con comparador activo en pacientes con HAP.

FARMACOCINÉTICA
En humanos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan habitualmente entre las 15 y 18 horas posteriores al inicio de la infusión SC o IV de Treprostinil y son proporcionales a la dosis a velocidades de infusión de 2,5 a 125 ng/kg/min.
La administración SC e IV de Treprostinil demostró bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.
La vida media de eliminación aparente promedio después de la administración SC osciló entre 1,32 y 1,42 horas después de infusiones durante 6 horas, 4,61 horas después de infusiones durante 72 horas y 2,93 horas después de infusiones que duraron al menos 3 semanas. El volumen medio de distribución de Treprostinil varió entre 1,11 y 1,22 l/kg, y el *clearance* plasmático osciló entre 586,2 y 646,9 ml/kg/h. El *clearance* es menor en sujetos obesos (IMC >30 kg/m^2).
En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando [^{14}C] Treprostinil, el 78,6% y el 13,4% de la dosis SC se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, después de 224 horas. No se observó ningún metabolito principal. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, que abarcaban del 10,2% al 15,5% y representaban el 64,4% de la dosis administrada. Tres de los metabolitos son productos de oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiloctilo, uno es un derivado glucuroconjugado (Treprostinil glucurónido) y uno no está identificado. Solo el 3,7% de la dosis se excretó como Treprostinil inalterado en la orina.
En un estudio farmacocinético crónico de 7 días en 14 voluntarios sanos con dosis de Treprostinil de 2,5 a 15 ng/kg/min administrados por infusión SC, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio alcanzaron niveles máximos 2 veces (01:00 h y 10:00 h, respectivamente) y mínimos 2 veces (07:00 h y 16:00 h, respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente entre un 20% y un 30% más altas que las concentraciones mínimas.
Un estudio *in vitro* demostró que Treprostinil no tiene potencial inhibidor de las isoenzimas microsómicas hepáticas humanas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A).
Además, la administración de Treprostinil no tuvo efecto inductor sobre la proteína microsomal hepática, el contenido de citocromo total (CYP) P450 o sobre las actividades de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con paracetamol (4 g/día) y warfarina (25 mg/día) en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Treprostinil. Un estudio realizado con warfarina no encontró ninguna interacción farmacodinámica ni farmacocinética aparente entre Treprostinil y warfarina.
El metabolismo de Treprostinil involucra principalmente a CYP2C8.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n= 4) o moderada (n= 5), Treprostinil a una dosis de 10 kg/kg/min por vía SC durante 150 minutos presentó un área bajo la curva ($AUC_{0\text{-}24\ h}$) 260% a 510% veces superior, respectivamente, en comparación con los valores observados en sujetos sanos. El *clearance* en pacientes con insuficiencia hepática se redujo hasta en un 80% en comparación con los adultos sanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

TRESUVI® se administra mediante infusión continua SC o IV. Debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes crónicos, incluidas las infecciones graves del torrente sanguíneo, la infusión SC (sin diluir) es el modo preferido de administración y la infusión IV continua se debe reservar para pacientes estabilizados con Treprostinil SC y que se vuelven intolerantes a la vía SC y en quienes estos riesgos se consideran aceptables.
El tratamiento debe ser iniciado y monitoreado por médicos con experiencia en el tratamiento de la HAP.

En adultos

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

El tratamiento debe ser iniciado bajo una estrecha supervisión médica en un entorno capaz de proporcionar cuidados intensivos.
La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1,25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial no es tolerada, la velocidad de infusión se debe reducir a 0,625 ng/kg/min.

Ajustes de dosis

La velocidad de infusión debe aumentarse en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas del tratamiento y luego de 2,5 ng/kg/min por semana.
Los ajustes de dosis se deben realizar de forma individual y bajo supervisión médica para lograr una dosis de mantenimiento en la que los síntomas mejoren y que sea tolerada por el paciente.
La eficacia en los estudios principales de 12 semanas solo se mantuvo si la dosis fue incrementada 3-4 veces en promedio por mes. El objetivo de los ajustes de dosis a lo largo del tratamiento es establecer una dosis con la que mejoren los síntomas de la HAP, al tiempo que se minimicen los efectos farmacológicos excesivos del Treprostinil.
Las reacciones adversas como rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea en general dependen de la dosis de Treprostinil administrada y pueden desaparecer a medida que continúa el tratamiento. Si persisten o se vuelven intolerables para el paciente, la velocidad de infusión se puede reducir para disminuir su intensidad.
Durante las fases de seguimiento de los estudios clínicos, las dosis medias alcanzadas después de 12 meses fueron de 26 ng/kg/min, después de 24 meses de 36 ng/kg/min y después de 48 meses de 42 ng/kg/ min.
En pacientes con obesidad (peso >30 % del peso corporal ideal) la dosis inicial y los siguientes aumentos de dosis se deben basar en el peso corporal ideal.
La interrupción abrupta o las reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil pueden empeorar los síntomas de HAP. Por ello, se recomienda evitar la interrupción brusca del tratamiento con Treprostinil y reiniciar la infusión lo antes posible después de una reducción o interrupción accidental de la dosis. La estrategia óptima para reiniciar la infusión debe ser determinada caso por caso por personal médico calificado. En la mayoría de los casos, después de una interrupción de unas pocas horas, se puede

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

reiniciar la infusión de Treprostinil utilizando la misma velocidad de infusión. Las interrupciones durante períodos más prolongados pueden requerir que la dosis de Treprostinil sea titulada nuevamente.

Pacientes de edad avanzada
Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes ≥65 años para determinar si responden de manera diferente a los más jóvenes. En un análisis farmacocinético poblacional, el *clearance* plasmático de Treprostinil se redujo un 20%. En general, la elección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, lo que refleja mayor frecuencia de deterioro de las funciones hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otro tratamiento.

Población pediátrica
Hay pocos datos en pacientes <18 años. Los estudios clínicos disponibles no establecen si la eficacia y seguridad del esquema posológico recomendado para adultos se puede extrapolar a niños y adolescentes.

Poblaciones de riesgo
Pacientes con insuficiencia hepática
La exposición plasmática a Treprostinil (AUC) aumenta entre un 260% y un 510% en insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clases A y B), respectivamente. El *clearance* plasmático se redujo hasta un 80% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de aumento de la exposición sistémica, lo que puede reducir la tolerabilidad y dar lugar a un aumento de las reacciones adversas dependientes de la dosis.
La dosis inicial de Treprostinil se debe reducir a 0,625 ng/kg/min y se debe aumentar con precaución.
Pacientes con insuficiencia renal
Como no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, no han sido establecidas recomendaciones para este grupo. Dado que Treprostinil y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal para evitar consecuencias perjudiciales relacionadas con el posible aumento de la exposición sistémica.

Método de transición al tratamiento intravenoso con epoprostenol
Cuando se requiera transición a epoprostenol IV, esta se debe llevar a cabo bajo estricta supervisión médica. Puede ser útil seguir el siguiente esquema sugerido de transición de tratamiento: Las infusiones de Treprostinil primero se deben reducir lentamente en 2,5 ng/kg/min. Después de al menos 1 hora con la nueva dosis de Treprostinil, se puede iniciar el tratamiento con epoprostenol a una dosis máxima de 2 ng/kg/min. Luego, la dosis de Treprostinil se debe disminuir en intervalos posteriores de al menos 2 horas y, al mismo tiempo, la dosis de epoprostenol se debe aumentar gradualmente después de mantener la dosis inicial durante al menos una hora.

Modo de administración
Administración mediante infusión subcutánea continua
TRESUVI® se administra mediante infusión continua por vía SC a través de un catéter SC, utilizando una bomba de infusión ambulatoria.
Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso a una bomba de infusión y equipos de infusión SC de reemplazo en caso de que el equipo presente un mal funcionamiento accidental.
La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar ***TRESUVI®*** sin diluir por vía SC debe:
(1) Ser pequeña y liviana.
(2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,002 ml/h.
(3) Contar con alarmas de obstrucción, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.
(4) Tener una exactitud de suministro de ±6%.
(5) Funcionar por presión positiva (continua o pulsada).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.
Los pacientes deben estar entrenados en el uso y programación de la bomba, y en la conexión y cuidado del equipo de infusión.

Lavar la línea de infusión mientras está conectado al paciente puede provocar una sobredosis accidental.

Las velocidades de perfusión ∇ (ml/h) se calculan utilizando la siguiente fórmula:

∇ (ml/h) = D (ng/kg/min) x P (kg) x [0,00006/concentración de Treprostinil (mg/ml)]

D= dosis prescrita expresada en ng/kg/min
P= peso corporal del paciente expresado en kg

TRESUVI® está disponible en concentraciones de 1, 2,5; 5 y 10 mg/ml.

Para la infusión SC, ***TRESUVI®* se administra sin diluir** a una velocidad de infusión (ml/h) basada en la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la presentación (mg/ml) que se esté utilizando. Durante el uso, se puede administrar una única carga en el depósito (jeringa) de ***TRESUVI®*** sin diluir por hasta 72 horas a 37°C. La velocidad de ***infusión SC*** se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (ml/h)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min) x Peso (kg) x 0,00006*}}{\text{Concentración del frasco ampolla de } \textit{TRESUVI®} \text{ (mg/ml)}}$$

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

Los siguientes son ejemplos de cálculo para la ***infusión SC***:
Ejemplo 1:
Para una persona de 60 kg a la dosis inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min utilizando una concentración de ***TRESUVI®*** de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

Ejemplo 2:
Para una persona de 65 kg a la dosis de 40 ng/kg/min utilizando una concentración de ***TRESUVI®*** de 5 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

La **Tabla 1** proporciona orientación para las velocidades de infusión SC de ***TRESUVI®*** 2,5 mg/ml para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 42,5 ng/kg/min.

Tabla 1. Ajuste de la velocidad de infusión de la bomba subcutánea (ml/h) para *TRESUVI®* 2,5 mg/ml

	Peso del paciente (Kg)															
Dosis (ng/kg/min)	**25**	**30**	**35**	**40**	**45**	**50**	**55**	**60**	**65**	**70**	**75**	**80**	**85**	**90**	**95**	**100**
5	0.003	0.004	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.010	0.011	0.011	0.012
6.25	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.011	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015
7.5	0.005	0.005	0.006	0.007	0.008	0.009	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018
8.75	0.005	0.006	0.007	0.008	0.009	0.011	0.012	0.013	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.021
10	0.006	0.007	0.008	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024
11.25	0.007	0.008	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.016	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024	0.026	0.027
12.5	0.008	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
13.75	0.008	0.010	0.012	0.013	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.026	0.028	0.030	0.031	0.033
15	0.009	0.011	0.013	0.014	0.016	0.018	0.020	0.022	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.032	0.034	0.036
16.25	0.010	0.012	0.014	0.016	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.033	0.035	0.037	0.039
17.5	0.011	0.013	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.040	0.042
18.75	0.011	0.014	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

20	0.012	0.014	0.017	0.019	0.022	0.024	0.026	0.029	0.031	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048
21.25	0.013	0.015	0.018	0.020	0.023	0.026	0.028	0.031	0.033	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	0.051
22.5	0.014	0.016	0.019	0.022	0.024	0.027	0.030	0.032	0.035	0.038	0.041	0.043	0.046	0.049	0.051	0.054
23.75	0.014	0.017	0.020	0.023	0.026	0.029	0.031	0.034	0.037	0.040	0.043	0.046	0.048	0.051	0.054	0.057
25	0.015	0.018	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
27.5	0.017	0.020	0.023	0.026	0.030	0.033	0.036	0.040	0.043	0.046	0.050	0.053	0.056	0.059	0.063	0.066
30	0.018	0.022	0.025	0.029	0.032	0.036	0.040	0.043	0.047	0.050	0.054	0.058	0.061	0.065	0.068	0.072
32.5	0.020	0.023	0.027	0.031	0.035	0.039	0.043	0.047	0.051	0.055	0.059	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078
35	0.021	0.025	0.029	0.034	0.038	0.042	0.046	0.050	0.055	0.059	0.063	0.067	0.071	0.076	0.080	0.084
37.5	0.023	0.027	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090
40	0.024	0.029	0.034	0.038	0.043	0.048	0.053	0.058	0.062	0.067	0.072	0.077	0.082	0.086	0.091	0.096
42.5	0.026	0.031	0.036	0.041	0.046	0.051	0.056	0.061	0.066	0.071	0.077	0.082	0.087	0.092	0.097	0.102

Las áreas sombreadas indican la velocidad de infusión más alta respaldada por una jeringa cambiada cada tres días.
(Una velocidad de infusión de 0,034 ml/h durante 72 horas corresponde a un volumen de 2,448 ml).

Administración mediante infusión intravenosa continua

TRESUVI®* se** administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de infusión ambulatoria. También se puede utilizar una cánula IV periférica temporal, colocada preferentemente en una vena de gran calibre. La administración mediante una infusión IV periférica durante más de unas pocas horas puede estar asociada a mayor riesgo de tromboflebitis (ver ***REACCIONES ADVERSAS).

Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión de reemplazo en caso de que el equipo no funcione correctamente.

En general, la bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar ***TRESUVI®*** diluido debe:

(1) Ser pequeña y liviana.

(2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,05 ml/h. Los flujos habituales oscilarían entre 0,4 ml y 2 ml por hora.

(3) Contar con alarmas de obstrucción/falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.

(4) Tener una exactitud de suministro de ±6% o superior de la dosis por hora.

(5) Funcionar por presión positiva.

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

***TRESUVI®* debe ser diluido con agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable** y se administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central colocado quirúrgicamente, o temporalmente a través de una cánula IV periférica, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración por vía IV.

Cuando se utiliza una bomba de infusión y un depósito adecuados, se debe seleccionar en primer lugar una velocidad de infusión IV para lograr un tiempo predeterminado de infusión. La duración máxima del uso de ***TRESUVI®*** diluido no debe ser superior a 24 horas.

Los depósitos comunes para los sistemas de infusión IV son de 20, 50 o 100 ml. Con la velocidad de infusión IV (ml/h) seleccionada, la dosis (ng/kg/min) y el peso (kg) del paciente, se puede calcular la concentración IV de ***TRESUVI®*** diluido (mg/ml) utilizando la siguiente fórmula:

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ diluido (mg/ml)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min) x Peso (kg) x 0,00006}}{\text{Velocidad de infusión intravenosa (ml/h)}}$$

La cantidad de ***TRESUVI®*** necesaria para proporcionar la concentración IV diluida requerida para el tamaño del depósito dado, se puede calcular utilizando la siguiente fórmula:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (ml)} = \frac{\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)}}{\text{Concentración del frasco ampolla de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (mg/ml)}} \times \text{Volumen total de la solución de Treprostinil diluido en el depósito (ml)}$$

La cantidad calculada de ***TRESUVI®*** se agrega a continuación al depósito junto con el volumen suficiente de diluyente (agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable) para alcanzar el volumen total esperado en el depósito.

Los siguientes son ejemplos de cálculos de ***infusión IV***:

Ejemplo 3:

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

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0{,}00006}{1 \text{ ml/h}} = 0{,}018 \text{ mg/ml (18000 ng/ml)}$$

La cantidad de ***TRESUVI®*** (utilizando la presentación de 1 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,018 mg/ml y un volumen total de 50 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (ml)} = \frac{0{,}018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0{,}9 \text{ ml}$$

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 3 se preparará mediante la adición de 0,9 ml de ***TRESUVI®*** 1mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen 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 IV predeterminada de 2 ml/h y un depósito de 100 ml, la concentración de la solución de Treprostinil diluido IV se calculará de la siguiente manera:

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0{,}00006}{2 \text{ ml/h}} = 0{,}0675 \text{ mg/ml (67500 ng/ml)}$$

La cantidad de ***TRESUVI®*** (utilizando la presentación de 2,5 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (ml)} = \frac{0{,}0675 \text{ mg/ml}}{2{,}5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2{,}7 \text{ ml}$$

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 4 se prepararía mediante la adición de 2,7 ml de ***TRESUVI®*** 2,5 mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La **Tabla 2** proporciona orientación para el volumen (ml) de ***TRESUVI®*** 2,5 mg/ml a diluir en depósitos de 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocidades de infusión de 0,4; 1 o 2 ml/h, respectivamente) para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 42,5 ng/kg/min.

Tabla 2. Volumen (ml) de *TRESUVI®* 2,5 mg/ml para diluir en cartuchos o jeringas de 20 ml (velocidad de infusión 0,4 ml/h), 50 ml (velocidad de infusión 1 ml/h), cartucho de 100 ml (velocidad de infusión 2 ml/h)

Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (Kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0.150	0.180	0.210	0.240	0.270	0.300	0.330	0.360	0.390	0.420	0.450	0.480	0.510	0.540	0.570	0.60
6.25	0.188	0.225	0.263	0.300	0.338	0.375	0.413	0.450	0.488	0.525	0.563	0.600	0.638	0.675	0.7125	0.75
7.5	0.225	0.270	0.315	0.360	0.405	0.450	0.495	0.540	0.585	0.630	0.675	0.720	0.765	0.810	0.855	0.900
8.75	0.263	0.315	0.368	0.420	0.473	0.525	0.578	0.630	0.683	0.735	0.788	0.840	0.893	0.945	0.998	1.050
10	0.300	0.360	0.420	0.480	0.540	0.600	0.660	0.720	0.780	0.840	0.900	0.960	1.020	1.080	1.140	1.200
11.25	0.334	0.405	0.473	0.540	0.608	0.675	0.743	0.810	0.878	0.945	1.013	1.080	1.148	1.215	1.283	1.350
12.5	0.375	0.450	0.525	0.600	0.675	0.750	0.825	0.900	0.975	1.050	1.125	1.200	1.275	1.350	1.425	1.500
13.75	0.413	0.495	0.578	0.660	0.743	0.825	0.908	0.990	1.073	1.155	1.238	1.320	1.403	1.485	1.568	1.650
15	0.450	0.540	0.630	0.720	0.810	0.900	0.990	1.080	1.170	1.260	1.350	1.440	1.530	1.620	1.710	1.800
16.25	0.488	0.585	0.683	0.780	0.878	0.975	1.073	1.170	1.268	1.365	1.463	1.560	1.658	1.755	1.853	1.950
17.5	0.525	0.630	0.735	0.840	0.945	1.050	1.155	1.260	1.365	1.470	1.575	1.680	1.785	1.890	1.995	2.100
18.75	0.563	0.675	0.788	0.900	1.013	1.125	1.238	1.350	1.463	1.575	1.688	1.800	1.913	2.025	2.138	2.250
20	0.600	0.720	0.840	0.960	1.080	1.200	1.320	1.440	1.560	1.680	1.800	1.920	2.040	2.160	2.280	2.400
21.25	0.638	0.765	0.893	1.020	1.148	1.275	1.403	1.530	1.658	1.785	1.913	2.040	2.168	2.295	2.423	2.550
22.5	0.675	0.810	0.945	1.080	1.215	1.350	1.485	1.620	1.755	1.890	2.025	2.160	2.295	2.430	2.565	2.700
23.75	0.713	0.855	0.998	1.140	1.283	1.425	1.568	1.710	1.853	1.995	2.138	2.280	2.423	2.565	2.708	2.850
25	0.750	0.900	1.050	1.200	1.350	1.500	1.650	1.800	1.950	2.100	2.250	2.400	2.550	2.700	2.850	3.000
27.5	0.825	0.990	1.155	1.320	1.485	1.650	1.815	1.980	2.145	2.310	2.475	2.640	2.805	2.970	3.135	3.300
30	0.900	1.080	1.260	1.440	1.620	1.800	1.980	2.160	2.340	2.520	2.700	2.880	3.060	3.240	3.420	3.600
32.5	0.975	1.170	1.365	1.560	1.755	1.950	2.145	2.340	2.535	2.730	2.925	3.120	3.315	3.510	3.705	3.900
35	1.050	1.260	1.470	1.680	1.890	2.100	2.310	2.520	2.730	2.940	3.150	3.360	3.570	3.780	3.990	4.200
37.5	1.125	1.350	1.575	1.800	2.025	2.250	2.475	2.700	2.925	3.150	3.375	3.600	3.825	4.050	4.275	4.500
40	1.200	1.440	1.680	1.920	2.160	2.400	2.640	2.880	3.120	3.360	3.600	3.840	4.080	4.320	4.560	4.800
42.5	1.275	1.530	1.785	2.040	2.295	2.550	2.805	3.060	3.315	3.570	3.825	4.080	4.335	4.590	4.845	5.100

Capacitación para pacientes que reciben infusión intravenosa continua

El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar de que el paciente esté capacitado y sea responsable para utilizar el equipo de infusión elegido. Se debe continuar la instrucción y supervisión personal hasta que se considere que el paciente es competente para cambiar las infusiones, modificar las velocidades de infusión/dosis según las indicaciones, y responder a las alarmas comunes del equipo. Los pacientes deben ser entrenados en la técnica aséptica adecuada para preparar el depósito de infusión de Treprostinil y conectar la línea de administración. El paciente debe tener a disposición las instrucciones escritas, ya sea del fabricante de la bomba o consejos específicamente adaptados por el médico, incluidas las acciones normales de administración de medicamentos, consejos sobre cómo manejar obstrucciones y otras alarmas de la bomba y datos de contacto en caso de emergencia.

Minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter

Las infusiones IV crónicas de Treprostinil a través de un catéter venoso central permanente están asociadas con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo (ver ***ADVERTENCIAS*** y ***PRECAUCIONES DE USO***). Se debe prestar especial atención a las siguientes recomendaciones para minimizar el riesgo de dichas infecciones:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Principios generales

- Uso de un catéter venoso central (CVC) tunelizado con manguito (*cuff*) y con un número mínimo de puertos.
- Inserción del CVC utilizando técnicas de barrera estériles.
- Uso de técnicas asépticas y adecuadas de higiene de manos cuando se inserta, reemplaza, accede, repara el CVC o cuando se examina y/o limpia y cubre el lugar de inserción del catéter.
- Utilización de una gasa estéril (reemplazada cada dos días) o un apósito semipermeable transparente estéril (reemplazado al menos cada siete días) para cubrir el lugar de inserción del catéter.
- El apósito debe ser reemplazado si se humedece, afloja o ensucia o después de examinar el lugar.
- No se deben aplicar pomadas o cremas antibióticas tópicas, ya que pueden promover infecciones fúngicas y bacterianas resistentes a los antimicrobianos.

Duración de la solución de *TRESUVI®* diluida

- La máxima duración del producto diluido no debe ser superior a 24 horas.

Uso del filtro en línea de 0,2 micrones

- Se debe colocar un filtro de 0,2 micrones entre el tubo de infusión y el conector del catéter y reemplazarlo cada 24 horas en el momento de cambiar el depósito de infusión.

Otras dos recomendaciones que son potencialmente importantes para la prevención de infecciones del torrente sanguíneo por organismos gramnegativos transmitidos por agua se relacionan con el manejo del conector del catéter. La mismas incluyen:

Uso de un sistema conector cerrado de tabique preabierto

- El uso de un sistema cerrado (con conexión con tabique preabierto en lugar de válvula antirretorno), asegura que el lumen del catéter se selle cada vez que se desconecta el sistema de infusión, evitando el riesgo de contaminación microbiana.
- El dispositivo conector cerrado de tabique preabierto debe ser reemplazado cada 7 días.

Sistema de infusión con conexiones Luer lock

Es probable que aumente el riesgo de contaminación con organismos gramnegativos transmitidos por agua si una conexión Luer lock está húmeda en el momento de cambiar la línea de infusión o el sistema cerrado. Por lo tanto:

- Se debe desalentar la natación y la inmersión del sistema de infusión en el lugar de conexión con el conector del catéter.
- En el momento de reemplazar el dispositivo cerrado, no debe haber agua visible en las roscas del conector Luer lock.
- La línea de infusión solo debe desconectarse del dispositivo conector cerrado una vez cada 24 horas en el momento del reemplazo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Treprostinil o a alguno de los excipientes.
Hipertensión Arterial Pulmonar relacionada con enfermedad venooclusiva.
Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción grave del ventrículo izquierdo.
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracraneal, lesión u otra condición hemorrágica.
Defectos valvulares congénitos o adquiridos con disfunción miocárdica clínicamente relevante no relacionada con Hipertensión Pulmonar.
Enfermedad coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio ocurrido en los últimos seis meses; insuficiencia cardíaca descompensada que no está bajo una estrecha supervisión médica; arritmias graves; eventos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) ocurridos en los últimos tres meses.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

El tratamiento con Treprostinil puede ser prolongado, por lo que se debe evaluar cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar la administración mediante un catéter y manipular un equipo de infusión.

Treprostinil es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostinil puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica en pacientes que presenten presión arterial sistémica baja. No se recomienda el tratamiento en pacientes con presión arterial sistólica ≤85 mmHg.

Se recomienda monitorear la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier ajuste de dosis con la indicación de interrumpir la infusión si se presentan síntomas de hipotensión o la presión arterial sistólica es ≤85 mmHg.

Se deben evitar la interrupción brusca o reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil ya que pueden empeorar los síntomas de HAP.

Si un paciente desarrolla edema pulmonar durante el tratamiento con Treprostinil, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad venooclusiva pulmonar asociada y se debe suspender el tratamiento.

Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m^2) eliminan Treprostinil más lentamente.

El beneficio del tratamiento SC de Treprostinil no ha sido establecido en pacientes con síntomas de HAP de la Clase Funcional IV de la NYHA.

No se ha estudiado la relación eficacia/seguridad de Treprostinil en la HAP asociada con derivación cardíaca izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por VIH.

En los pacientes con insuficiencia hepática y renal los cambios de dosis se deben hacer con precaución.

Dado que Treprostinil y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, se recomienda precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal para evitar consecuencias perjudiciales relacionadas con el posible aumento de la exposición sistémica.

Se recomienda precaución en situaciones en las que Treprostinil pueda aumentar el riesgo de hemorragia al inhibir la agregación plaquetaria.

Este medicamento contiene 37,3 mg de sodio por frasco ampolla de 10 ml, equivalente al 1,9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

La administración concomitante de un inhibidor CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) puede aumentar la exposición, tanto $C_{máx}$ como AUC, a Treprostinil. Es probable que la mayor exposición aumente las reacciones adversas asociadas con la administración de Treprostinil, por lo que se debe considerar la reducción de la dosis.

La administración concomitante de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede disminuir la exposición a Treprostinil. Es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica, por lo que se debe considerar un aumento de la dosis de Treprostinil.

Riesgos de la administración por vía intravenosa

Se han reportado infecciones del torrente sanguíneo y sepsis asociadas al catéter venoso central en pacientes que reciben Treprostinil por infusión IV. Estos riesgos son atribuibles al sistema de administración.

Una encuesta retrospectiva del *Centers for Disease Control* (CD) de 7 centros de Estados Unidos que utilizaron Treprostinil por vía IV para el tratamiento de la HAP informó una tasa de incidencia de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter de 1,10 eventos por 1000 días de catéter. Los médicos deben conocer la variedad de posibles organismos gramnegativos y grampositivos que pueden infectar a los pacientes con catéteres venosos centrales a largo plazo. Por lo tanto, la infusión SC continua (sin diluir) es el modo preferido de administración.

El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar que el paciente esté completamente capacitado y sea responsable para usar el equipo de infusión elegido.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores

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

Inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs y anticoagulantes

Como Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria, la administración concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs, donantes de óxido nítrico o anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de sangrado. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que reciben anticoagulantes. Debe evitarse el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria en pacientes que reciben anticoagulantes. La infusión SC continua de Treprostinil no tuvo efecto sobre la farmacodinamia y la farmacocinética de una dosis única de 25 mg de warfarina. No hay datos disponibles sobre las posibles interacciones que llevan a un mayor riesgo de sangrado si se utiliza Treprostinil con donantes de óxido nítrico.

Furosemida

El *clearance* plasmático de Treprostinil puede reducirse ligeramente en pacientes tratados con furosemida. Esta interacción probablemente se deba a algunas características metabólicas comunes compartidas por ambos medicamentos (glucuroconjugación del grupo carboxilato).

Inductores/inhibidores del CYP2C8

Gemfibrozil: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de gemfibrozil, un inhibidor del CYP2C8, duplica la exposición, tanto $C_{máx}$ como AUC, a Treprostinil. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por inhibidores de CYP2C8. Si un inhibidor de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil, trimetoprima y deferasirox) se agrega o quita de la medicación que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Rifampicina: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de rifampicina, un inductor de la enzima CYP2C8, disminuye la exposición a Treprostinil aproximadamente en un 20%. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por la rifampicina. Si se agrega o quita rifampicina de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Los inductores de CYP2C8 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a Treprostinil. Si se agrega o quita un inductor de CYP2C8 de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Bosentán

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 250 mg/día de bosentán y una formulación oral de Treprostinil diolamina, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Sildenafil

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 60 mg/día de sildenafil y una formulación oral de Treprostinil diolamina, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de Treprostinil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo (ver ***Datos preclínicos de seguridad***). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Treprostinil solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Mujeres en edad fértil
Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Treprostinil.
Lactancia
Se desconoce si Treprostinil se excreta en la leche humana. Se debe advertir a las mujeres en período de lactancia que estén recibiendo Treprostinil que dejen de amamantar.
Datos preclínicos de seguridad
En estudios de 13 y 26 semanas con infusiones SC continuas de Treprostinil sódico, se observaron reacciones en el lugar de la infusión en ratas y perros (edema/eritema, abultamiento/hinchazón, dolor/sensibilidad al tacto). Se observaron efectos clínicos graves en perros (hipoactividad, emesis, heces blandas y edema en el lugar de la infusión) y muerte (asociada con invaginación intestinal y prolapso rectal) en animales a los que se les administró ≥300 ng/kg/min. En dichos animales se midieron concentraciones medias de Treprostinil plasmático en estado de equilibrio de 7,85 ng/ml. Se pueden alcanzar similares niveles plasmáticos en humanos tratados con infusiones de Treprostinil >50 ng/kg/min.
Dado que no se ha demostrado una exposición continua suficiente a Treprostinil para las dosis estudiadas en los ensayos de reproducción en ratas, estos estudios pueden ser insuficientes con respecto a los posibles efectos sobre la fertilidad, el desarrollo prenatal y posnatal.
No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Treprostinil. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostinil.
En resumen, los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.
Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias
El inicio del tratamiento o los ajustes de dosis pueden ir acompañados de efectos adversos como hipotensión sistémica sintomática o mareos que pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas observadas en estudios controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización se clasifican según la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000); muy raras (<1/10000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
Trastornos vasculares	Vasodilatación, rubefacción	Muy frecuentes
	Hipotensión	Frecuente
	Sangrado [1]	Frecuente
	Tromboflebitis [2]	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Muy frecuente
	Prurito	Frecuente
	Erupción generalizada (de naturaleza macular o papular)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Dolor de mandíbula	Muy frecuente
	Mialgia, artralgia	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuente

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Dolor óseo	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la infusión, reacción en el lugar de la infusión, sangrado o hematoma	Muy frecuentes
	Edema	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	No conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del torrente sanguíneo asociada al catéter venoso central, sepsis, bacteriemia[3]	No conocida
	Infección en el lugar de infusión, formación de abscesos en el lugar de infusión SC	No conocida
	Celulitis	No conocida
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca de alto gasto	No conocida

1 Ver ***Descripción de reacciones adversas seleccionadas***
2 Se han notificado casos de tromboflebitis asociados con infusión intravenosa periférica.
3 Se han informado casos fatales y potencialmente fatales

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Sangrado

Los episodios hemorrágicos fueron frecuentes en pacientes tratados con anticoagulantes. Debido a su acción sobre la agregación plaquetaria, Treprostinil puede aumentar el riesgo de sangrado, tal como se observó una mayor incidencia de epistaxis y hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, hemorragia de encías y melena) en estudios clínicos controlados. También se reportaron hemoptisis, hematemesis y hematuria, pero estas reacciones ocurrieron con la misma o menor frecuencia que en el grupo placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo de este.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de una sobredosis con Treprostinil son similares a los efectos que limitan los incrementos de dosis e incluyen rubor, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes que presenten síntomas de sobredosis deben reducir o suspender inmediatamente el tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas hasta que hayan desaparecido. El tratamiento debe reiniciarse con precaución bajo control médico y los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar la recurrencia de síntomas no deseados.

No se conoce ningún antídoto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.

Una vez iniciado el uso del frasco ampolla, conservar a temperatura menor a 30 °C y no utilizar durante más de 30 días.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Infusión SC continua
La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de Treprostinil sin diluir administrado mediante infusión SC subcutánea se mantiene a 37°C hasta 72 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.
Infusión IV continua
La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de solución de Treprostinil diluido administrado por infusión IV se mantiene a 37°C hasta 48 horas en cloruro de polivinilo, polipropileno y vidrio cuando se diluye a concentraciones de 0,004 mg/ml. Para minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo, el período máximo de uso de Treprostinil diluido no debe exceder las 24 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

PRESENTACIÓN

TRESUVI®/TREPROSTINIL **2,5 mg/ml:** Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 2,5 mg/ml de Treprostinil.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
Comercializado por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Elaborado en: LYOCONTRACT GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, Alemania

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
CUIL 27250217728

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

TRESUVI®
TREPROSTINIL 5 mg/ml
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Alemana

COMPOSICIÓN
Cada ml de ***TRESUVI®* 5 mg/ml** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 5 mg. Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.
Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil 50 mg (como Treprostinil sódico).

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina
Código ATC: B01AC21

INDICACIONES
TRESUVI® está indicado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria para mejorar la tolerancia al ejercicio y los síntomas de la enfermedad en pacientes con síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Treprostinil es un análogo de la prostaciclina.
Ejerce un efecto de vasodilatación directa sobre la circulación arterial pulmonar y sistémica, e inhibe la agregación plaquetaria.
En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda y aumentan el gasto cardíaco y el volumen sistólico. El efecto de Treprostinil sobre la frecuencia cardíaca en animales varía con la dosis. No se han observado efectos importantes sobre la conducción cardíaca.
Eficacia clínica en adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar
Estudios clínicos con Treprostinil administrado por vía subcutánea
Dos estudios multicéntricos Fase III, aleatorizados, doble ciego, compararon la infusión subcutánea (SC) continua de Treprostinil con placebo en pacientes con HAP estable. Se incluyeron un total de 469 adultos en ambos estudios: la HAP era idiopática/hereditaria en 270 de los pacientes (grupo de Treprostinil= 134; grupo de placebo= 136), asociada con enfermedades del tejido conectivo, principalmente esclerodermia, en 90 pacientes (grupo de Treprostinil= 41; grupo placebo= 49) y 109 pacientes presentaron HPA asociada a cardiopatía congénita con derivación izquierda-derecha (Treprostinil= 58; placebo= 51). Al inicio del estudio, la distancia media en la prueba de caminata de 6 minutos fue de 326±5 metros en el grupo que recibió la infusión SC de Treprostinil y de 327±6 metros en el grupo placebo. Las dosis de ambos tratamientos se incrementaron progresivamente durante el estudio según los síntomas de HAP y la tolerancia clínica. La dosis media fue 9,3 ng/kg/min en la semana 12 en el grupo de Treprostinil y de 19,1 ng/kg/min en el de placebo. Luego de 12 semanas de tratamiento, la variación media en la distancia de caminata de 6 minutos en comparación con la basal, calculada en la población global de ambos estudios, fue de -2±6,61 metros en los pacientes que recibieron Treprostinil y de -21,8±6,18 metros en los del grupo placebo. Estos resultados reflejaron un efecto medio evaluado por la distancia de caminata de 6 minutos de 19,7 metros (p= 0,0064) en comparación con placebo para la población global de ambos estudios. Los

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cambios medios en comparación con los valores basales en los parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media [PAPm]), presión de la aurícula derecha (PAD), resistencia vascular pulmonar (RVP), índice cardíaco (IC) y saturación venosa de oxígeno (SvO2) demostraron que Treprostinil fue superior al placebo. La mejoría de los signos y síntomas de la Hipertensión Pulmonar (síncope, mareos, dolor torácico, fatiga y disnea) fue estadísticamente significativa (p <0,0001). Además, el índice de disnea-fatiga y el índice de disnea de Borg mejoraron en pacientes tratados con Treprostinil después de 12 semanas (p <0,0001). El análisis de un criterio combinado entre la mejora de la capacidad de ejercicio (distancia de caminata de 6 minutos) de al menos un 10% en comparación con el valor inicial después de 12 semanas, una mejora en al menos una clase de la NYHA en comparación con el valor inicial después de 12 semanas y ausencia de deterioro en el pulmón junto con ausencia de muerte antes de la semana 12 para la población global de ambos estudios demostró que el número de pacientes que respondieron a Treprostinil fue 15,9% (37/233) mientras que 3,4% (8/236) respondieron del grupo placebo. El análisis de subgrupos de la población global mostró un efecto estadísticamente significativo de Treprostinil en comparación con placebo en la distancia de caminata de 6 minutos en la subpoblación de pacientes con HPA idiopática o hereditaria (p= 0,043) pero no en el subgrupo de pacientes con HPA asociada a esclerodermia o cardiopatía congénita.
El resultado observado en el criterio de valoración primario (cambio en la distancia de caminata de 6 minutos después de 12 semanas de tratamiento) fue menor que el observado en los controles históricos con bosentan, iloprost y epoprostenol.
No se ha realizado un estudio que compare directamente Treprostinil y epoprostenol en infusión intravenosa (IV).
No se ha realizado un estudio específico en niños con HAP.
No hay datos de estudios clínicos realizados con comparador activo en pacientes con HAP.

FARMACOCINÉTICA
En humanos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan habitualmente entre las 15 y 18 horas posteriores al inicio de la infusión SC o IV de Treprostinil y son proporcionales a la dosis a velocidades de infusión de 2,5 a 125 ng/kg/min.
La administración SC e IV de Treprostinil demostró bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.
La vida media de eliminación aparente promedio después de la administración SC osciló entre 1,32 y 1,42 horas después de infusiones durante 6 horas, 4,61 horas después de infusiones durante 72 horas y 2,93 horas después de infusiones que duraron al menos 3 semanas. El volumen medio de distribución de Treprostinil varió entre 1,11 y 1,22 l/kg, y el *clearance* plasmático osciló entre 586,2 y 646,9 ml/kg/h. El *clearance* es menor en sujetos obesos (IMC>30 kg/m^2).
En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando [^{14}C] Treprostinil, el 78,6% y el 13,4% de la dosis SC se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, después de 224 horas. No se observó ningún metabolito principal. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, que abarcaban del 10,2% al 15,5% y representaban el 64,4% de la dosis administrada. Tres de los metabolitos son productos de oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiloctilo, uno es un derivado glucuroconjugado (Treprostinil glucurónido) y uno no está identificado. Solo el 3,7% de la dosis se excretó como Treprostinil inalterado en la orina.
En un estudio farmacocinético crónico de 7 días en 14 voluntarios sanos con dosis de Treprostinil de 2,5 a 15 ng/kg/min administrados por infusión SC, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio alcanzaron niveles máximos 2 veces (01:00 h y 10:00 h, respectivamente) y mínimos 2 veces (07:00 h y 16:00 h, respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente entre un 20% y un 30% más altas que las concentraciones mínimas.
Un estudio *in vitro* demostró que Treprostinil no tiene potencial inhibidor de las isoenzimas microsómicas hepáticas humanas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A).
Además, la administración de Treprostinil no tuvo efecto inductor sobre la proteína microsomal hepática, el contenido de citocromo total (CYP) P450 o sobre las actividades de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con paracetamol (4 g/día) y warfarina (25 mg/día) en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Treprostinil. Un estudio realizado con warfarina no encontró ninguna interacción farmacodinámica ni farmacocinética aparente entre Treprostinil y warfarina.
El metabolismo de Treprostinil involucra principalmente a CYP2C8.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n= 4) o moderada (n= 5), Treprostinil a una dosis de 10 kg/kg/min por vía SC durante 150 minutos presentó un área bajo la curva ($AUC_{0\text{-}24\ h}$) 260% a 510% veces superior, respectivamente, en comparación con los valores observados en sujetos sanos. El *clearance* en pacientes con insuficiencia hepática se redujo hasta en un 80% en comparación con los adultos sanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

TRESUVI® se administra mediante infusión continua SC o IV. Debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes crónicos, incluidas las infecciones graves del torrente sanguíneo, la infusión SC (sin diluir) es el modo preferido de administración y la infusión IV continua se debe reservar para pacientes estabilizados con Treprostinil SC y que se vuelven intolerantes a la vía SC y en quienes estos riesgos se consideran aceptables.
El tratamiento debe ser iniciado y monitoreado por médicos con experiencia en el tratamiento de la HAP.

En adultos

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

El tratamiento debe ser iniciado bajo una estrecha supervisión médica en un entorno capaz de proporcionar cuidados intensivos.
La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1,25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial no es tolerada, la velocidad de infusión se debe reducir a 0,625 ng/kg/min.

Ajustes de dosis

La velocidad de infusión debe aumentarse en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas del tratamiento y luego de 2,5 ng/kg/min por semana.
Los ajustes de dosis se deben realizar de forma individual y bajo supervisión médica para lograr una dosis de mantenimiento en la que los síntomas mejoren y que sea tolerada por el paciente.
La eficacia en los estudios principales de 12 semanas solo se mantuvo si la dosis fue incrementada 3-4 veces en promedio por mes. El objetivo de los ajustes de dosis a lo largo del tratamiento es establecer una dosis con la que mejoren los síntomas de la HAP, al tiempo que se minimicen los efectos farmacológicos excesivos del Treprostinil.
Las reacciones adversas como rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea en general dependen de la dosis de Treprostinil administrada y pueden desaparecer a medida que continúa el tratamiento. Si persisten o se vuelven intolerables para el paciente, la velocidad de infusión se puede reducir para disminuir su intensidad.
Durante las fases de seguimiento de los estudios clínicos, las dosis medias alcanzadas después de 12 meses fueron de 26 ng/kg/min, después de 24 meses de 36 ng/kg/min y después de 48 meses de 42 ng/kg/ min.
En pacientes con obesidad (peso ≥30% del peso corporal ideal) la dosis inicial y los siguientes aumentos de dosis se deben basar en el peso corporal ideal.
La interrupción abrupta o las reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil pueden empeorar los síntomas de HAP. Por ello, se recomienda evitar la interrupción brusca del tratamiento con Treprostinil y reiniciar la infusión lo antes posible después de una reducción o interrupción accidental de la dosis. La estrategia óptima para reiniciar la infusión debe ser determinada caso por caso por personal médico calificado. En la mayoría de los casos, después de una interrupción de unas pocas horas, se puede

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

reiniciar la infusión de Treprostinil utilizando la misma velocidad de infusión. Las interrupciones durante períodos más prolongados pueden requerir que la dosis de Treprostinil sea titulada nuevamente.

Pacientes de edad avanzada
Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes ≥65 años para determinar si responden de manera diferente a los más jóvenes. En un análisis farmacocinético poblacional, el *clearance* plasmático de Treprostinil se redujo un 20%. En general, la elección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, lo que refleja mayor frecuencia de deterioro de las funciones hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otro tratamiento.

Población pediátrica
Hay pocos datos en pacientes <18 años. Los estudios clínicos disponibles no establecen si la eficacia y seguridad del esquema posológico recomendado para adultos se puede extrapolar a niños y adolescentes.

Poblaciones de riesgo
Pacientes con insuficiencia hepática
La exposición plasmática a Treprostinil (AUC) aumenta entre un 260% y un 510% en insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clases A y B), respectivamente. El *clearance* plasmático se redujo hasta un 80% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de aumento de la exposición sistémica, lo que puede reducir la tolerabilidad y dar lugar a un aumento de las reacciones adversas dependientes de la dosis.
La dosis inicial de Treprostinil se debe reducir a 0,625 ng/kg/min y se debe aumentar con precaución.
Pacientes con insuficiencia renal
Como no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, no han sido establecidas recomendaciones para este grupo. Dado que Treprostinil y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal para evitar consecuencias perjudiciales relacionadas con el posible aumento de la exposición sistémica.

Método de transición al tratamiento intravenoso con epoprostenol
Cuando se requiera transición a epoprostenol IV, esta se debe llevar a cabo bajo estricta supervisión médica. Puede ser útil seguir el siguiente esquema sugerido de transición de tratamiento: Las infusiones de Treprostinil primero se deben reducir lentamente en 2,5 ng/kg/min. Después de al menos 1 hora con la nueva dosis de Treprostinil, se puede iniciar el tratamiento con epoprostenol a una dosis máxima de 2 ng/kg/min. Luego, la dosis de Treprostinil se debe disminuir en intervalos posteriores de al menos 2 horas y, al mismo tiempo, la dosis de epoprostenol se debe aumentar gradualmente después de mantener la dosis inicial durante al menos una hora.

Modo de administración
Administración mediante infusión subcutánea continua
TRESUVI® se administra mediante infusión continua por vía SC a través de un catéter SC, utilizando una bomba de infusión ambulatoria.
Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso a una bomba de infusión y equipos de infusión SC de reemplazo en caso de que el equipo presente un mal funcionamiento accidental.
La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar ***TRESUVI®*** sin diluir por vía SC debe:
(1) Ser pequeña y liviana.
(2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,002 ml/h.
(3) Contar con alarmas de obstrucción, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.
(4) Tener una exactitud de suministro de ±6%.
(5) Funcionar por presión positiva (continua o pulsada).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.
Los pacientes deben estar entrenados en el uso y programación de la bomba, y en la conexión y cuidado del equipo de infusión.

Lavar la línea de infusión mientras está conectado al paciente puede provocar una sobredosis accidental.

Las velocidades de perfusión ∇ (ml/h) se calculan utilizando la siguiente fórmula:

∇ (ml/h) = D (ng/kg/min) x P (kg) x [0,00006/concentración de Treprostinil (mg/ml)]

D= dosis prescrita expresada en ng/kg/min
P= peso corporal del paciente expresado en kg

TRESUVI® está disponible en concentraciones de 1, 2,5; 5 y 10 mg/ml.

Para la infusión SC, ***TRESUVI®* se administra sin diluir** a una velocidad de infusión (ml/h) basada en la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la presentación (mg/ml) que se esté utilizando. Durante el uso, se puede administrar una única carga en el depósito (jeringa) de ***TRESUVI®*** sin diluir por hasta 72 horas a 37°C. La velocidad de ***infusión SC*** se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (ml/h)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min) x Peso (kg) x 0,00006*}}{\text{Concentración del frasco ampolla de } \textit{TRESUVI®} \text{ (mg/ml)}}$$

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

Los siguientes son ejemplos de cálculo para la ***infusión SC***:
Ejemplo 1:
Para una persona de 60 kg a la dosis inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min utilizando una concentración de ***TRESUVI®*** de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

Ejemplo 2:
Para una persona de 65 kg a la dosis de 40 ng/kg/min utilizando una concentración de ***TRESUVI®*** de 5 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

La **Tabla 1** proporciona orientación para las velocidades de infusión SC de ***TRESUVI®*** 5 mg/ml para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 80 ng/kg/min.

Tabla 1. Ajuste de la velocidad de infusión de la bomba subcutánea (ml/h) para *TRESUVI®* 5 mg/ml

	Peso del paciente (Kg)													
Dosis (ng/kg/min)	**35**	**40**	**45**	**50**	**55**	**60**	**65**	**70**	**75**	**80**	**85**	**90**	**95**	**100**
10	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.010	0.011	0.011	0.012
12.5	0.005	0.006	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.011	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015
15	0.006	0.007	0.008	0.009	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018
17.5	0.007	0.008	0.009	0.011	0.012	0.013	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.021
20	0.008	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024
22.5	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.016	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024	0.026	0.027
25	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
27.5	0.012	0.013	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.026	0.028	0.030	0.031	0.033
30	0.013	0.014	0.016	0.018	0.020	0.022	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.032	0.034	0.036
32.5	0.014	0.016	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.033	0.035	0.037	0.039
35	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.040	0.042
37.5	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

40	0.017	0.019	0.022	0.024	0.026	0.029	0.031	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048
42.5	0.018	0.020	0.023	0.026	0.028	0.031	0.033	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	0.051
45	0.019	0.022	0.024	0.027	0.030	0.032	0.035	0.038	0.041	0.043	0.046	0.049	0.051	0.054
47.5	0.020	0.023	0.026	0.029	0.031	0.034	0.037	0.040	0.043	0.046	0.048	0.051	0.054	0.057
50	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
55	0.023	0.026	0.030	0.033	0.036	0.040	0.043	0.046	0.050	0.053	0.056	0.059	0.063	0.066
60	0.025	0.029	0.032	0.036	0.040	0.043	0.047	0.050	0.054	0.058	0.061	0.065	0.068	0.072
65	0.027	0.031	0.035	0.039	0.043	0.047	0.051	0.055	0.059	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078
70	0.029	0.034	0.038	0.042	0.046	0.050	0.055	0.059	0.063	0.067	0.071	0.076	0.080	0.084
75	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090
80	0.034	0.038	0.043	0.048	0.053	0.058	0.062	0.067	0.072	0.077	0.082	0.086	0.091	0.096

Las áreas sombreadas indican la velocidad de infusión más alta respaldada por una jeringa cambiada cada tres días.
(Una velocidad de infusión de 0,034 ml/h durante 72 horas corresponde a un volumen de 2,448 ml).

Administración mediante infusión intravenosa continua

TRESUVI®* se** administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de infusión ambulatoria. También se puede utilizar una cánula IV periférica temporal, colocada preferentemente en una vena de gran calibre. La administración mediante una infusión IV periférica durante más de unas pocas horas puede estar asociada a mayor riesgo de tromboflebitis (ver ***REACCIONES ADVERSAS).

Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión de reemplazo en caso de que el equipo no funcione correctamente.

En general, la bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar ***TRESUVI®*** diluido debe:

(1) Ser pequeña y liviana.

(2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,05 ml/h. Los flujos habituales oscilarían entre 0,4 ml y 2 ml por hora.

(3) Contar con alarmas de obstrucción/falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.

(4) Tener una exactitud de suministro de ±6% o superior de la dosis por hora.

(5) Funcionar por presión positiva.

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

***TRESUVI®* debe ser diluido con agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable** y se administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central colocado quirúrgicamente, o temporalmente a través de una cánula IV periférica, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración por vía IV.

Cuando se utiliza una bomba de infusión y un depósito adecuados, se debe seleccionar en primer lugar una velocidad de infusión IV para lograr un tiempo predeterminado de infusión. La duración máxima del uso de ***TRESUVI®*** diluido no debe ser superior a 24 horas.

Los depósitos comunes para los sistemas de infusión IV son de 20, 50 o 100 ml. Con la velocidad de infusión IV (ml/h) seleccionada, la dosis (ng/kg/min) y el peso (kg) del paciente, se puede calcular la concentración IV de ***TRESUVI®*** diluido (mg/ml) utilizando la siguiente fórmula:

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ diluido (mg/ml)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min) x Peso (kg) x 0,00006}}{\text{Velocidad de infusión intravenosa (ml/h)}}$$

La cantidad de ***TRESUVI®*** necesaria para proporcionar la concentración IV diluida requerida para el tamaño del depósito dado, se puede calcular utilizando la siguiente fórmula:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (ml)} = \frac{\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)}}{\text{Concentración del frasco ampolla de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (mg/ml)}} \times \text{Volumen total de la solución de Treprostinil diluido en el depósito (ml)}$$

La cantidad calculada de ***TRESUVI®*** se agrega a continuación al depósito junto con el volumen suficiente de diluyente (agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable), para alcanzar el volumen total esperado en el depósito.

Los siguientes son ejemplos de cálculos de ***infusión IV***:

Ejemplo 3:

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

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)} = \frac{\text{5 ng/kg/min x 60 kg x 0,00006}}{\text{1 ml/h}} = \text{0,018 mg/ml (18000 ng/ml)}$$

La cantidad de ***TRESUVI®*** (utilizando la presentación de 1 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,018 mg/ml y un volumen total de 50 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (ml)} = \frac{\text{0,018 mg/ml}}{\text{1 mg/ml}} \times \text{50 ml} = \text{0,9 ml}$$

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 3 se preparará mediante la adición de 0,9 ml de ***TRESUVI®*** 1mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen 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 IV predeterminada de 2 ml/h y un depósito de 100 ml, la concentración de la solución de Treprostinil diluido IV se calculará de la siguiente manera:

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)} = \frac{\text{30 ng/kg/min x 75 kg x 0,00006}}{\text{2 ml/h}} = \text{0,0675 mg/ml (67500 ng/ml)}$$

La cantidad de ***TRESUVI®*** (utilizando la presentación de 2,5 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (ml)} = \frac{\text{0,0675 mg/ml}}{\text{2,5 mg/ml}} \times \text{100 ml} = \text{2,7 ml}$$

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 4 se prepararía mediante la adición de 2,7 ml de ***TRESUVI®*** 2,5 mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La **Tabla 2** proporciona orientación para el volumen (ml) de ***TRESUVI®*** 5 mg/ml a diluir en depósitos de 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocidades de infusión de 0,4; 1 o 2 ml/h, respectivamente) para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 80 ng/kg/min.

Tabla 2. Volumen (ml) de *TRESUVI®* 5 mg/ml para diluir en cartuchos o jeringas de 20 ml (velocidad de infusión 0,4 ml/h), 50 ml (velocidad de infusión 1 ml/h), cartucho de 100 ml (velocidad de infusión 2 ml/h)

Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0.150	0.180	0.210	0.240	0.270	0.300	0.330	0.360	0.390	0.420	0.450	0.480	0.510	0.540	0.570	0.600
12.5	0.188	0.225	0.263	0.300	0.338	0.375	0.413	0.450	0.488	0.525	0.563	0.600	0.638	0.675	0.713	0.750
15	0.225	0.270	0.315	0.360	0.405	0.450	0.495	0.540	0.585	0.630	0.675	0.720	0.765	0.810	0.855	0.900
17.5	0.263	0.315	0.368	0.420	0.473	0.525	0.578	0.630	0.683	0.735	0.788	0.840	0.893	0.945	0.998	1.050
20	0.300	0.360	0.420	0.480	0.540	0.600	0.660	0.720	0.780	0.840	0.900	0.960	1.020	1.080	1.140	1.200
22.5	0.338	0.405	0.473	0.540	0.608	0.675	0.743	0.810	0.878	0.945	1.013	1.080	1.148	1.215	1.283	1.350
25	0.375	0.450	0.525	0.600	0.675	0.750	0.825	0.900	0.975	1.050	1.125	1.200	1.275	1.350	1.425	1.500
27.5	0.413	0.495	0.578	0.660	0.743	0.825	0.908	0.990	1.073	1.155	1.238	1.320	1.403	1.485	1.568	1.650
30	0.450	0.540	0.630	0.720	0.810	0.900	0.990	1.080	1.170	1.260	1.350	1.440	1.530	1.620	1.710	1.800
32.5	0.488	0.585	0.683	0.780	0.878	0.975	1.073	1.170	1.268	1.365	1.463	1.560	1.658	1.755	1.853	1.950
35	0.525	0.630	0.735	0.840	0.945	1.050	1.155	1.260	1.365	1.470	1.575	1.680	1.785	1.890	1.995	2.100
37.5	0.563	0.675	0.788	0.900	1.013	1.125	1.238	1.350	1.463	1.575	1.688	1.800	1.913	2.025	2.138	2.250
40	0.600	0.720	0.840	0.960	1.080	1.200	1.320	1.440	1.560	1.680	1.800	1.920	2.040	2.160	2.280	2.400
42.5	0.638	0.765	0.893	1.020	1.148	1.275	1.403	1.530	1.658	1.785	1.913	2.040	2.168	2.295	2.423	2.550
45	0.675	0.810	0.945	1.080	1.215	1.350	1.485	1.620	1.755	1.890	2.025	2.160	2.295	2.430	2.565	2.700
47.5	0.713	0.855	0.998	1.140	1.283	1.425	1.568	1.710	1.853	1.995	2.138	2.280	2.423	2.565	2.708	2.850
50	0.750	0.900	1.050	1.200	1.350	1.500	1.650	1.800	1.950	2.100	2.250	2.400	2.550	2.700	2.850	3.000
55	0.825	0.990	1.155	1.320	1.485	1.650	1.815	1.980	2.145	2.310	2.475	2.640	2.805	2.970	3.135	3.300
60	0.900	1.080	1.260	1.440	1.620	1.800	1.980	2.160	2.340	2.520	2.700	2.880	3.060	3.240	3.420	3.600
65	0.975	1.170	1.365	1.560	1.755	1.950	2.145	2.340	2.535	2.730	2.925	3.120	3.315	3.510	3.705	3.900
70	1.050	1.260	1.470	1.680	1.890	2.100	2.310	2.520	2.730	2.940	3.150	3.360	3.570	3.780	3.990	4.200
75	1.125	1.350	1.575	1.800	2.025	2.250	2.475	2.700	2.925	3.150	3.375	3.600	3.825	4.050	4.275	4.500
80	1.200	1.440	1.680	1.920	2.160	2.400	2.640	2.880	3.120	3.360	3.600	3.840	4.080	4.320	4.560	4.800

Capacitación para pacientes que reciben infusión intravenosa continua

El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar de que el paciente esté capacitado y sea responsable para utilizar el equipo de infusión elegido. Se debe continuar la instrucción y supervisión personal hasta que se considere que el paciente es competente para cambiar las infusiones, modificar las velocidades de infusión/dosis según las indicaciones, y responder a las alarmas comunes del equipo. Los pacientes deben ser entrenados en la técnica aséptica adecuada para preparar el depósito de infusión de Treprostinil y conectar la línea de administración. El paciente debe tener a disposición las instrucciones escritas, ya sea del fabricante de la bomba o consejos específicamente adaptados por el médico, incluidas las acciones normales de administración de medicamentos, consejos sobre cómo manejar obstrucciones y otras alarmas de la bomba y datos de contacto en caso de emergencia.

Minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter

Las infusiones IV crónicas de Treprostinil a través de un catéter venoso central permanente están asociadas con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo (ver ***ADVERTENCIAS*** y ***PRECAUCIONES DE USO***). Se debe prestar especial atención a las siguientes recomendaciones para minimizar el riesgo de dichas infecciones:

Principios generales

- Uso de un catéter venoso central (CVC) tunelizado con manguito (*cuff*) y un número mínimo de puertos.
- Inserción del CVC utilizando una técnica de barrera estériles.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Uso de técnicas asépticas y adecuadas de higiene de manos cuando se inserta, reemplaza, accede, repara el CVC o cuando se examina y/o limpia y cubre el lugar de inserción del catéter.
- Utilización de una gasa estéril (reemplazada cada dos días) o un apósito semipermeable transparente estéril (reemplazado al menos cada siete días) para cubrir el lugar de inserción del catéter.
- El apósito debe ser reemplazado si se humedece, afloja o ensucia o después de examinar el lugar.
- No se deben aplicar pomadas o cremas antibióticas tópicas, ya que pueden promover infecciones fúngicas y bacterianas resistentes a los antimicrobianos.

Duración de la solución de *TRESUVI®* diluida
- La máxima duración del producto diluido no debe ser superior a 24 horas.

Uso del filtro en línea de 0,2 micrones
- Se debe colocar un filtro de 0,2 micrones entre el tubo de infusión y el conector del catéter y reemplazarlo cada 24 horas en el momento de cambiar el depósito de infusión.

Otras dos recomendaciones que son potencialmente importantes para la prevención de infecciones del torrente sanguíneo por organismos gramnegativos transmitidos por agua se relacionan con el manejo del conector del catéter. La mismas incluyen:

Uso de un sistema conector cerrado de tabique preabierto
- El uso de un sistema cerrado (con conexión con tabique preabierto en lugar de válvula antirretorno), asegura que el lumen del catéter se selle cada vez que se desconecta el sistema de infusión, evitando el riesgo de contaminación microbiana.
- El dispositivo conector cerrado de tabique preabierto debe ser reemplazado cada 7 días.

Sistema de infusión con conexiones Luer lock
Es probable que aumente el riesgo de contaminación con organismos gramnegativos transmitidos por agua si una conexión Luer lock está húmeda en el momento de cambiar la línea de infusión o el sistema cerrado. Por lo tanto:
- Se debe desalentar la natación y la inmersión del sistema de infusión en el lugar de conexión con el conector del catéter.
- En el momento de reemplazar el dispositivo cerrado, no debe haber agua visible en las roscas del conector Luer lock.
- La línea de infusión solo debe desconectarse del dispositivo conector cerrado una vez cada 24 horas en el momento del reemplazo.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a Treprostinil o a alguno de los excipientes.
Hipertensión Arterial Pulmonar relacionada con enfermedad venooclusiva.
Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción grave del ventrículo izquierdo.
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracraneal, lesión u otra condición hemorrágica.
Defectos valvulares congénitos o adquiridos con disfunción miocárdica clínicamente relevante no relacionada con Hipertensión Pulmonar.
Enfermedad coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio ocurrido en los últimos seis meses; insuficiencia cardíaca descompensada que no está bajo una estrecha supervisión médica; arritmias graves; eventos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) ocurridos en los últimos tres meses.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

El tratamiento con Treprostinil puede ser prolongado, por lo que se debe evaluar cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar la administración mediante un catéter y manipular un equipo de infusión.

Treprostinil es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostinil puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica en pacientes que presenten presión arterial sistémica baja. No se recomienda el tratamiento en pacientes con presión arterial sistólica ≤85 mmHg.

Se recomienda monitorear la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier ajuste de dosis con la indicación de interrumpir la infusión si se presentan síntomas de hipotensión o la presión arterial sistólica es ≤85 mmHg.

Se deben evitar la interrupción brusca o reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil ya que pueden empeorar los síntomas de HAP.

Si un paciente desarrolla edema pulmonar durante el tratamiento con Treprostinil, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad venooclusiva pulmonar asociada y se debe suspender el tratamiento.

Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m^2) eliminan Treprostinil más lentamente.

El beneficio del tratamiento SC de Treprostinil no ha sido establecido en pacientes con síntomas de HAP de la Clase Funcional IV de la NYHA.

No se ha estudiado la relación eficacia/seguridad de Treprostinil en la HAP asociada con derivación cardíaca izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por VIH.

En los pacientes con insuficiencia hepática y renal los cambios de dosis se deben hacer con precaución.

Dado que Treprostinil y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, se recomienda precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal para evitar consecuencias perjudiciales relacionadas con el posible aumento de la exposición sistémica.

Se recomienda precaución en situaciones en las que Treprostinil pueda aumentar el riesgo de hemorragia al inhibir la agregación plaquetaria.

Este medicamento contiene 39,1 mg de sodio por frasco ampolla de 10 ml, equivalente al 2,0% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

La administración concomitante de un inhibidor del CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) puede aumentar la exposición, tanto $C_{máx}$ como AUC, a Treprostinil. Es probable que la mayor exposición aumente las reacciones adversas asociadas con la administración de Treprostinil, por lo que se debe considerar la reducción de la dosis.

La administración concomitante de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede disminuir la exposición a Treprostinil. Es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica, por lo que se debe considerar un aumento de la dosis de Treprostinil.

Riesgos de la administración por vía intravenosa

Se han reportado infecciones del torrente sanguíneo y sepsis asociadas al catéter venoso central en pacientes que reciben Treprostinil por infusión IV. Estos riesgos son atribuibles al sistema de administración.

Una encuesta retrospectiva del *Centers for Disease Control* (CDC) de 7 centros de Estados Unidos que utilizaron Treprostinil por vía IV para el tratamiento de la HAP informó una tasa de incidencia de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter de 1,10 eventos por 1000 días de catéter. Los médicos deben conocer la variedad de posibles organismos gramnegativos y grampositivos que pueden infectar a los pacientes con catéteres venosos centrales a largo plazo. Por lo tanto, la infusión SC continua (sin diluir) es el modo preferido de administración.

El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar que el paciente esté completamente capacitado y sea responsable para usar el equipo de infusión elegido.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores

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

Inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs y anticoagulantes

Como Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria, la administración concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs, donantes de óxido nítrico o anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de sangrado. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que reciben anticoagulantes. Debe evitarse el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria en pacientes que reciben anticoagulantes. La infusión SC continua de Treprostinil no tuvo efecto sobre la farmacodinamia y la farmacocinética de una dosis única de 25 mg de warfarina. No hay datos disponibles sobre las posibles interacciones que llevan a un mayor riesgo de sangrado si se utiliza Treprostinil con donantes de óxido nítrico.

Furosemida

El *clearance* plasmático de Treprostinil puede reducirse ligeramente en pacientes tratados con furosemida. Esta interacción probablemente se deba a algunas características metabólicas comunes compartidas por ambos medicamentos (glucuroconjugación del grupo carboxilato).

Inductores/inhibidores del CYP2C8

Gemfibrozil: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de gemfibrozil, un inhibidor del CYP2C8, duplica la exposición, tanto $C_{máx}$ como AUC, a Treprostinil. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Teprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por inhibidores de CYP2C8. Si un inhibidor de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil, trimetoprima y deferasirox) se agrega o quita de la medicación que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Rifampicina: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de rifampicina, un inductor de la enzima CYP2C8, disminuye la exposición a Treprostinil aproximadamente en un 20%. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por la rifampicina. Si se agrega o quita rifampicina de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Los inductores de CYP2C8 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a Treprostinil. Si se agrega o quita un inductor de CYP2C8 de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Bosentán

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 250 mg/día de bosentán y una formulación oral de Treprostinil diolamina, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Sildenafil

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 60 mg/día de sildenafil y una formulación oral de Treprostinil diolamina, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de Treprostinil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo (ver ***Datos preclínicos de seguridad***). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Treprostinil solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Mujeres en edad fértil
Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Treprostinil.
Lactancia
Se desconoce si Treprostinil se excreta en la leche humana. Se debe advertir a las mujeres en período de lactancia que estén recibiendo Treprostinil que dejen de amamantar.
Datos preclínicos de seguridad
En estudios de 13 y 26 semanas con infusiones SC continuas de Treprostinil sódico, se observaron reacciones en el lugar de la infusión en ratas y perros (edema/eritema, abultamiento/hinchazón, dolor/sensibilidad al tacto). Se observaron efectos clínicos graves en perros (hipoactividad, emesis, heces blandas y edema en el lugar de la infusión) y muerte (asociada con invaginación intestinal y prolapso rectal) en animales a los que se les administró ≥300 ng/kg/min. En dichos animales se midieron concentraciones medias de Treprostinil plasmático en estado de equilibrio de 7,85 ng/ml. Se pueden alcanzar similares niveles plasmáticos en humanos tratados con infusiones de Treprostinil >50 ng/kg/min.
Dado que no se ha demostrado una exposición continua suficiente a Treprostinil para las dosis estudiadas en los ensayos de reproducción en ratas, estos estudios pueden ser insuficientes con respecto a los posibles efectos sobre la fertilidad, el desarrollo prenatal y posnatal.
No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Treprostinil. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostinil.
En resumen, los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.
Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias
El inicio del tratamiento o los ajustes de dosis pueden ir acompañados de efectos adversos como hipotensión sistémica sintomática o mareos que pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas observadas en estudios controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización se clasifican según la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000); muy raras (<1/10000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
Trastornos vasculares	Vasodilatación, rubefacción	Muy frecuentes
	Hipotensión	Frecuente
	Sangrado[1]	Frecuente
	Tromboflebitis [2]	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Muy frecuente
	Prurito	Frecuente
	Erupción generalizada (de naturaleza macular o papular)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Dolor de mandíbula	Muy frecuente
	Mialgia, artralgia	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuente

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Dolor óseo	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la infusión, reacción en el lugar de la infusión, sangrado o hematoma	Muy frecuentes
	Edema	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	No conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del torrente sanguíneo asociada al catéter venoso central, sepsis, bacteriemia[3]	No conocida
	Infección en el lugar de infusión, formación de abscesos en el lugar de infusión SC	No conocida
	Celulitis	No conocida
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca de alto gasto	No conocida

1 Ver ***Descripción de reacciones adversas seleccionadas***
2 Se han notificado casos de tromboflebitis asociados con infusión intravenosa periférica.
3 Se han informado casos fatales y potencialmente fatales

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Sangrado

Los episodios hemorrágicos fueron frecuentes en pacientes tratados con anticoagulantes. Debido a su acción sobre la agregación plaquetaria, Treprostinil puede aumentar el riesgo de sangrado, tal como se observó una mayor incidencia de epistaxis y hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, hemorragia de encías y melena) en estudios clínicos controlados. También se reportaron hemoptisis, hematemesis y hematuria, pero estas reacciones ocurrieron con la misma o menor frecuencia que en el grupo placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo de este.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de una sobredosis con Treprostinil son similares a los efectos que limitan los incrementos de dosis e incluyen rubor, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes que presenten síntomas de sobredosis deben reducir o suspender inmediatamente el tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas hasta que hayan desaparecido. El tratamiento debe reiniciarse con precaución bajo control médico y los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar la recurrencia de síntomas no deseados.

No se conoce ningún antídoto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.

Una vez iniciado el uso del frasco ampolla, conservar a temperatura menor a 30 °C y no utilizar durante más de 30 días.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Infusión SC continua
La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de Treprostinil sin diluir administrado mediante infusión SC subcutánea se mantiene a 37°C hasta 72 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.
Infusión IV continua
La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de solución de Treprostinil diluido administrado por infusión IV se mantiene a 37°C hasta 48 horas en cloruro de polivinilo, polipropileno y vidrio cuando se diluye a concentraciones de 0,004 mg/ml. Para minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo, el período máximo de uso de Treprostinil diluido no debe exceder las 24 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

PRESENTACIÓN

TRESUVI®/TREPROSTINIL 5 mg/ml: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 5 mg/ml de Treprostinil.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
Comercializado por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Elaborado en: LYOCONTRACT GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, Alemania

FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
CUIL 27250217728

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

TRESUVI®
TREPROSTINIL 10 mg/ml
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Alemana

COMPOSICIÓN
Cada ml de ***TRESUVI®* 10 mg/ml** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 10 mg. Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.
Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil 100 mg (como Treprostinil sódico).

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina
Código ATC: B01AC21

INDICACIONES
TRESUVI® está indicado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria para mejorar la tolerancia al ejercicio y los síntomas de la enfermedad en pacientes con síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Treprostinil es un análogo de la prostaciclina.
Ejerce un efecto de vasodilatación directa sobre la circulación arterial pulmonar y sistémica, e inhibe la agregación plaquetaria.
En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda y aumentan el gasto cardíaco y el volumen sistólico. El efecto de Treprostinil sobre la frecuencia cardíaca en animales varía con la dosis. No se han observado efectos importantes sobre la conducción cardíaca.
Eficacia clínica en adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar
Estudios clínicos con Treprostinil administrado por vía subcutánea
Dos estudios multicéntricos Fase III, aleatorizados, doble ciego, compararon la infusión subcutánea (SC) continua de Treprostinil con placebo en pacientes con HAP estable. Se incluyeron un total de 469 adultos en ambos estudios: la HAP era idiopática/hereditaria en 270 de los pacientes (grupo de Treprostinil= 134; grupo de placebo= 136), asociada con enfermedades del tejido conectivo, principalmente esclerodermia, en 90 pacientes (grupo de Treprostinil= 41; grupo placebo= 49) y 109 pacientes presentaron HPA asociada a cardiopatía congénita con derivación izquierda-derecha (Treprostinil= 58; placebo= 51). Al inicio del estudio, la distancia media en la prueba de caminata de 6 minutos fue de 326±5 metros en el grupo que recibió la infusión SC de Treprostinil y de 327±6 metros en el grupo placebo. Las dosis de ambos tratamientos se incrementaron progresivamente durante el estudio según los síntomas de HAP y la tolerancia clínica. La dosis media fue 9,3 ng/kg/min en la semana 12 en el grupo de Treprostinil y de 19,1 ng/kg/min en el de placebo. Luego de 12 semanas de tratamiento, la variación media en la distancia de caminata de 6 minutos en comparación con la basal, calculada en la población global de ambos estudios, fue de -2±6,61 metros en los pacientes que recibieron Treprostinil y de -21,8±6,18 metros en los del grupo placebo. Estos resultados reflejaron un efecto medio evaluado por la distancia de caminata de 6 minutos de 19,7 metros (p= 0,0064) en comparación con placebo para la población global de ambos estudios. Los

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cambios medios en comparación con los valores basales en los parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media [PAPm]), presión de la aurícula derecha (PAD), resistencia vascular pulmonar (RVP), índice cardíaco (IC) y saturación venosa de oxígeno (SvO2) demostraron que Treprostinil fue superior al placebo. La mejoría de los signos y síntomas de la Hipertensión Pulmonar (síncope, mareos, dolor torácico, fatiga y disnea) fue estadísticamente significativa (p <0,0001). Además, el índice de disnea-fatiga y el índice de disnea de Borg mejoraron en pacientes tratados con Treprostinil después de 12 semanas (p <0,0001). El análisis de un criterio combinado entre la mejora de la capacidad de ejercicio (distancia de caminata de 6 minutos) de al menos un 10% en comparación con el valor inicial después de 12 semanas, una mejora en al menos una clase de la NYHA en comparación con el valor inicial después de 12 semanas y ausencia de deterioro en el pulmón junto con ausencia de muerte antes de la semana 12 para la población global de ambos estudios demostró que el número de pacientes que respondieron a Treprostinil fue 15,9% (37/233) mientras que 3,4% (8/236) respondieron del grupo placebo. El análisis de subgrupos de la población global mostró un efecto estadísticamente significativo de Treprostinil en comparación con placebo en la distancia de caminata de 6 minutos en la subpoblación de pacientes con HPA idiopática o hereditaria (p= 0,043) pero no en el subgrupo de pacientes con HPA asociada a esclerodermia o cardiopatía congénita.
El resultado observado en el criterio de valoración primario (cambio en la distancia de caminata de 6 minutos después de 12 semanas de tratamiento) fue menor que el observado en los controles históricos con bosentan, iloprost y epoprostenol.
No se ha realizado un estudio que compare directamente Treprostinil y epoprostenol en infusión intravenosa (IV).
No se ha realizado un estudio específico en niños con HAP.
No hay datos de estudios clínicos realizados con comparador activo en pacientes con HAP.

FARMACOCINÉTICA
En humanos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan habitualmente entre las 15 y 18 horas posteriores al inicio de la infusión SC o IV de Treprostinil y son proporcionales a la dosis a velocidades de infusión de 2,5 a 125 ng/kg/min.
La administración SC e IV de Treprostinil demostró bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.
La vida media de eliminación aparente promedio después de la administración SC osciló entre 1,32 y 1,42 horas después de infusiones durante 6 horas, 4,61 horas después de infusiones durante 72 horas y 2,93 horas después de infusiones que duraron al menos 3 semanas. El volumen medio de distribución de Treprostinil varió entre 1,11 y 1,22 l/kg, y el *clearance* plasmático osciló entre 586,2 y 646,9 ml/kg/h. El *clearance* es menor en sujetos obesos (IMC >30 kg/m^2).
En un estudio realizado en voluntarios sanos utilizando [^{14}C] Treprostinil, el 78,6% y el 13,4% de la dosis SC se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, después de 224 horas. No se observó ningún metabolito principal. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, que abarcaban del 10,2% al 15,5% y representaban el 64,4% de la dosis administrada. Tres de los metabolitos son productos de oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiloctilo, uno es un derivado glucuroconjugado (Treprostinil glucurónido) y uno no está identificado. Solo el 3,7% de la dosis se excretó como Treprostinil inalterado en la orina.
En un estudio farmacocinético crónico de 7 días en 14 voluntarios sanos con dosis de Treprostinil de 2,5 a 15 ng/kg/min administradas por infusión SC, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio alcanzaron niveles máximos 2 veces (01:00 h y 10:00 h, respectivamente) y mínimos 2 veces (07:00 h y 16:00 h, respectivamente). Las concentraciones máximas fueron aproximadamente entre un 20% y un 30% más altas que las concentraciones mínimas.
Un estudio *in vitro* demostró que Treprostinil no tiene potencial inhibidor de las isoenzimas microsómicas hepáticas humanas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A).
Además, la administración de Treprostinil no tuvo efecto inductor sobre la proteína microsomal hepática, el contenido de citocromo total (CYP) P450 o sobre las actividades de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con paracetamol (4 g/día) y warfarina (25 mg/día) en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Treprostinil. Un estudio realizado con warfarina no encontró ninguna interacción farmacodinámica ni farmacocinética aparente entre Treprostinil y warfarina.
El metabolismo de Treprostinil involucra principalmente a CYP2C8.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n= 4) o moderada (n= 5), Treprostinil a una dosis de 10 kg/kg/min por vía SC durante 150 minutos presentó un área bajo la curva ($AUC_{0\text{-}24\ h}$) 260% a 510% veces superior, respectivamente, en comparación con los valores observados en sujetos sanos. El *clearance* en pacientes con insuficiencia hepática se redujo hasta en un 80% en comparación con los adultos sanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

TRESUVI® se administra mediante infusión continua SC o IV. Debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes crónicos, incluidas las infecciones graves del torrente sanguíneo, la infusión SC (sin diluir) es el modo preferido de administración y la infusión IV continua se debe reservar para pacientes estabilizados con Treprostinil SC y que se vuelven intolerantes a la vía SC y en quienes estos riesgos se consideran aceptables.
El tratamiento debe ser iniciado y monitoreado por médicos con experiencia en el tratamiento de la HAP.

En adultos

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

El tratamiento debe ser iniciado bajo una estrecha supervisión médica en un entorno capaz de proporcionar cuidados intensivos.
La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1,25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial no es tolerada, la velocidad de infusión se debe reducir a 0,625 ng/kg/min.

Ajustes de dosis

La velocidad de infusión debe aumentarse en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas del tratamiento y luego de 2,5 ng/kg/min por semana.
Los ajustes de dosis se deben realizar de forma individual y bajo supervisión médica para lograr una dosis de mantenimiento en la que los síntomas mejoren y que sea tolerada por el paciente.
La eficacia en los estudios principales de 12 semanas solo se mantuvo si la dosis fue incrementada 3-4 veces en promedio por mes. El objetivo de los ajustes de dosis a lo largo del tratamiento es establecer una dosis con la que mejoren los síntomas de la HAP, al tiempo que se minimicen los efectos farmacológicos excesivos del Treprostinil.
Las reacciones adversas como rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea en general dependen de la dosis de Treprostinil administrada y pueden desaparecer a medida que continúa el tratamiento. Si persisten o se vuelven intolerables para el paciente, la velocidad de infusión se puede reducir para disminuir su intensidad.
Durante las fases de seguimiento de los estudios clínicos, las dosis medias alcanzadas después de 12 meses fueron de 26 ng/kg/min, después de 24 meses de 36 ng/kg/min y después de 48 meses de 42 ng/kg/ min.
En pacientes con obesidad (peso ≥30% del peso corporal ideal) la dosis inicial y los siguientes aumentos de dosis se deben basar en el peso corporal ideal.
La interrupción abrupta o las reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil pueden empeorar los síntomas de HAP. Por ello, se recomienda evitar la interrupción brusca del tratamiento con Treprostinil y reiniciar la infusión lo antes posible después de una reducción o interrupción accidental de la dosis. La estrategia óptima para reiniciar la infusión debe ser determinada caso por caso por personal médico calificado. En la mayoría de los casos, después de una interrupción de unas pocas horas, se puede

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

reiniciar la infusión de Treprostinil utilizando la misma velocidad de infusión. Las interrupciones durante períodos más prolongados pueden requerir que la dosis de Treprostinil sea titulada nuevamente.

Pacientes de edad avanzada
Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes ≥65 años para determinar si responden de manera diferente a los más jóvenes. En un análisis farmacocinético poblacional, el *clearance* plasmático de Treprostinil se redujo un 20%. En general, la elección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, lo que refleja mayor frecuencia de deterioro de las funciones hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento.

Población pediátrica
Hay pocos datos en pacientes <18 años. Los estudios clínicos disponibles no establecen si la eficacia y seguridad del esquema posológico recomendado para adultos se puede extrapolar a niños y adolescentes.

Poblaciones de riesgo
Pacientes con insuficiencia hepática
La exposición plasmática a Treprostinil (AUC) aumenta entre un 260% y un 510% en insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clases A y B), respectivamente. El *clearance* plasmático se redujo hasta un 80% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de aumento de la exposición sistémica, lo que puede reducir la tolerabilidad y dar lugar a un aumento de las reacciones adversas dependientes de la dosis.
La dosis inicial de Treprostinil se debe reducir a 0,625 ng/kg/min y se debe aumentar con precaución.
Pacientes con insuficiencia renal
Como no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, no han sido establecidas recomendaciones para este grupo. Dado que Treprostinil y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal para evitar consecuencias perjudiciales relacionadas con el posible aumento de la exposición sistémica.

Método de transición al tratamiento intravenoso con epoprostenol
Cuando se requiera transición a epoprostenol IV, esta se debe llevar a cabo bajo estricta supervisión médica. Puede ser útil seguir el siguiente esquema sugerido de transición de tratamiento: Las infusiones de Treprostinil primero se deben reducir lentamente en 2,5 ng/kg/min. Después de al menos 1 hora con la nueva dosis de Treprostinil, se puede iniciar el tratamiento con epoprostenol a una dosis máxima de 2 ng/kg/min. Luego, la dosis de Treprostinil se debe disminuir en intervalos posteriores de al menos 2 horas y, al mismo tiempo, la dosis de epoprostenol se debe aumentar gradualmente después de mantener la dosis inicial durante al menos una hora.

Modo de administración
Administración mediante infusión subcutánea continua
TRESUVI® se administra mediante infusión continua por vía SC a través de un catéter SC utilizando una bomba de infusión ambulatoria.
Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso a una bomba de infusión y equipos de infusión SC de reemplazo en caso de que el equipo presente un mal funcionamiento accidental.
La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar ***TRESUVI®*** sin diluir por vía SC debe:
(1) Ser pequeña y liviana.
(2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,002 ml/h.
(3) Contar con alarmas de obstrucción, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.
(4) Tener una exactitud de suministro de ±6%.
(5) Funcionar por presión positiva (continua o pulsada).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.
Los pacientes deben estar entrenados en el uso y programación de la bomba, y en la conexión y cuidado del equipo de infusión.

Lavar la línea de infusión mientras está conectado al paciente puede provocar una sobredosis accidental.

Las velocidades de perfusión ∇ (ml/h) se calculan utilizando la siguiente fórmula:

∇ (ml/h) = D (ng/kg/min) x P (kg) x [0,00006/concentración de Treprostinil (mg/ml)]

D= dosis prescrita expresada en ng/kg/min
P= peso corporal del paciente expresado en kg

TRESUVI® está disponible en concentraciones de 1, 2,5; 5 y 10 mg/ml.

Para la infusión SC, ***TRESUVI®* se administra sin diluir** a una velocidad de infusión (ml/h) basada en la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la presentación (mg/ml) que se esté utilizando. Durante el uso, se puede administrar una única carga en el depósito (jeringa) de ***TRESUVI®*** sin diluir por hasta 72 horas a 37°C. La velocidad de ***infusión SC*** se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (ml/h)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min) x Peso (kg) x 0,00006*}}{\text{Concentración del frasco ampolla de } \textit{TRESUVI}^{\circledR} \text{ (mg/ml)}}$$

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

Los siguientes son ejemplos de cálculo para la ***infusión SC***:
Ejemplo 1:
Para una persona de 60 kg a la dosis inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min utilizando una concentración de ***TRESUVI®*** de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

Ejemplo 2:
Para una persona de 65 kg a la dosis de 40 ng/kg/min utilizando una concentración de ***TRESUVI®*** de 5 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

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

La **Tabla 1** proporciona orientación para las velocidades de infusión SC de ***TRESUVI®*** 10 mg/ml para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 155 ng/kg/min.

Tabla 1. Ajuste de la velocidad de infusión de la bomba subcutánea (ml/h) para *TRESUVI®* 10 mg/ml

	Peso del paciente (Kg)													
Dosis (ng/kg/min)	**35**	**40**	**45**	**50**	**55**	**60**	**65**	**70**	**75**	**80**	**85**	**90**	**95**	**100**
50	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
55	0.012	0.013	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.026	0.028	0.030	0.031	0.033
60	0.013	0.014	0.016	0.018	0.020	0.022	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.032	0.034	0.036
65	0.014	0.016	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.033	0.035	0.037	0.039
70	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.040	0.042
75	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045
80	0.017	0.019	0.022	0.024	0.026	0.029	0.031	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048
85	0.018	0.020	0.023	0.026	0.028	0.031	0.033	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	0.051
90	0.019	0.022	0.024	0.027	0.030	0.032	0.035	0.038	0.041	0.043	0.046	0.049	0.051	0.054
95	0.020	0.023	0.026	0.029	0.031	0.034	0.037	0.040	0.043	0.046	0.048	0.051	0.054	0.057
100	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
105	0.022	0.025	0.028	0.032	0.035	0.038	0.041	0.044	0.047	0.050	0.054	0.057	0.060	0.063

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

110	0.023	0.026	0.030	0.033	0.036	0.040	0.043	0.046	0.050	0.053	0.056	0.059	0.063	0.066
115	0.024	0.028	0.031	0.035	0.038	0.041	0.045	0.048	0.052	0.055	0.059	0.062	0.066	0.069
120	0.025	0.029	0.032	0.036	0.040	0.043	0.047	0.050	0.054	0.058	0.061	0.065	0.068	0.072
125	0.026	0.030	0.034	0.038	0.041	0.045	0.049	0.053	0.056	0.060	0.064	0.068	0.071	0.075
130	0.027	0.031	0.035	0.039	0.043	0.047	0.051	0.055	0.059	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078
135	0.028	0.032	0.036	0.041	0.045	0.049	0.053	0.057	0.061	0.065	0.069	0.073	0.077	0.081
140	0.029	0.034	0.038	0.042	0.046	0.050	0.055	0.059	0.063	0.067	0.071	0.076	0.080	0.084
145	0.030	0.035	0.039	0.044	0.048	0.052	0.057	0.061	0.065	0.070	0.074	0.078	0.083	0.087
150	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090
155	0.033	0.037	0.042	0.047	0.051	0.056	0.060	0.065	0.070	0.074	0.079	0.084	0.088	0.093

Las áreas sombreadas indican la velocidad de infusión más alta respaldada por una jeringa cambiada cada tres días.
(Una velocidad de infusión de 0,034 ml/h durante 72 horas corresponde a un volumen de 2,448 ml).

Administración mediante infusión intravenosa continua

TRESUVI®* se** administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de infusión ambulatoria. También se puede utilizar una cánula IV periférica temporal, colocada preferentemente en una vena de gran calibre. La administración mediante una infusión IV periférica durante más de unas pocas horas puede estar asociada a mayor riesgo de tromboflebitis (ver ***REACCIONES ADVERSAS).

Para evitar posibles interrupciones en la administración, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión de reemplazo en caso de que el equipo no funcione correctamente.

En general, la bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar ***TRESUVI®*** diluido debe:

(1) Ser pequeña y liviana.

(2) Ser ajustable a incrementos de velocidades de infusión de aproximadamente 0,05 ml/h. Los flujos habituales oscilarían entre 0,4 ml y 2 ml por hora.

(3) Contar con alarmas de obstrucción/falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor.

(4) Tener una exactitud de suministro de ±6% o superior de la dosis por hora.

(5) Funcionar por presión positiva.

El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

***TRESUVI®* debe ser diluido con agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable** y se administra por vía IV mediante infusión continua a través de un catéter venoso central colocado quirúrgicamente, o temporalmente a través de una cánula IV periférica, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración por vía IV.

Cuando se utiliza una bomba de infusión y un depósito adecuados, se debe seleccionar en primer lugar una velocidad de infusión IV para lograr un tiempo predeterminado de infusión. La duración máxima del uso de ***TRESUVI®*** diluido no debe ser superior a 24 horas.

Los depósitos comunes para los sistemas de infusión IV son de 20, 50 o 100 ml. Con la velocidad de infusión IV (ml/h) seleccionada, la dosis (ng/kg/min) y el peso (kg) del paciente, se puede calcular la concentración IV de ***TRESUVI®*** diluido (mg/ml) utilizando la siguiente fórmula:

Paso 1

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

La cantidad de ***TRESUVI®*** necesaria para proporcionar la concentración IV diluida requerida para el tamaño del depósito dado, se puede calcular utilizando la siguiente fórmula:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (ml)} = \frac{\text{Concentración intravenosa de } \textbf{Treprostinil} \text{ diluido (mg/ml)}}{\text{Concentración del frasco ampolla de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (mg/ml)}} \times \text{Volumen total de la solución de } \textbf{Treprostinil} \text{ diluido en el depósito (ml)}$$

La cantidad calculada de ***TRESUVI®*** se agrega a continuación al depósito junto con el volumen suficiente de diluyente (agua estéril para inyectable o NaCl 0,9% para inyectable) para alcanzar el volumen total esperado en el depósito.

Los siguientes son ejemplos de cálculos de ***infusión IV***:

Ejemplo 3:

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

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0{,}00006}{1 \text{ ml/h}} = 0{,}018 \text{ mg/ml (18000 ng/ml)}$$

La cantidad de ***TRESUVI®*** (utilizando la presentación de 1 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,018 mg/ml y un volumen total de 50 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (ml)} = \frac{0{,}018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0{,}9 \text{ ml}$$

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 3 se preparará mediante la adición de 0,9 ml de ***TRESUVI®*** 1mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen 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 IV predeterminada de 2 ml/h y un depósito de 100 ml, la concentración de la solución de Treprostinil diluido IV se calculará de la siguiente manera:

Paso 1

$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0{,}00006}{2 \text{ ml/h}} = 0{,}0675 \text{ mg/ml (67500 ng/ml)}$$

La cantidad de ***TRESUVI®*** (utilizando la presentación de 2,5 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

$$\text{Cantidad de } \textit{TRESUVI}^{®} \text{ (ml)} = \frac{0{,}0675 \text{ mg/ml}}{2{,}5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2{,}7 \text{ ml}$$

Por lo tanto, la concentración IV de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 4 se prepararía mediante la adición de 2,7 ml de ***TRESUVI®*** 2,5 mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La **Tabla 2** proporciona orientación para el volumen (ml) de ***TRESUVI®*** 10 mg/ml a diluir en depósitos de 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocidades de infusión de 0,4; 1 o 2 ml/h, respectivamente) para pacientes con diferentes pesos corporales correspondientes a dosis de hasta 100 ng/kg/min.

Tabla 2. Volumen (ml) de *TRESUVI®* 10 mg/ml para diluir en cartuchos o jeringas de 20 ml (velocidad de infusión 0,4 ml/h), 50 ml (velocidad de infusión 1 ml/h), cartucho de 100 ml (velocidad de infusión 2 ml/h)

Dosis (ng/kg/min)	Peso del paciente (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0.375	0.450	0.525	0.600	0.675	0.750	0.825	0.900	0.975	1.050	1.125	1.200	1.275	1.350	1.425	1.500
55	0.413	0.495	0.578	0.660	0.743	0.825	0.908	0.990	1.073	1.155	1.238	1.320	1.403	1.485	1.568	1.650
60	0.450	0.540	0.630	0.720	0.810	0.900	0.990	1.080	1.170	1.260	1.350	1.440	1.530	1.620	1.710	1.800
65	0.488	0.585	0.683	0.780	0.878	0.975	1.073	1.170	1.268	1.365	1.463	1.560	1.658	1.755	1.853	1.950
70	0.525	0.630	0.735	0.840	0.945	1.050	1.155	1.260	1.365	1.470	1.575	1.680	1.785	1.890	1.995	2.100
75	0.563	0.675	0.788	0.900	1.013	1.125	1.238	1.350	1.463	1.575	1.688	1.800	1.913	2.025	2.138	2.250
80	0.600	0.720	0.840	0.960	1.080	1.200	1.320	1.440	1.560	1.680	1.800	1.920	2.040	2.160	2.280	2.400
85	0.638	0.765	0.893	1.020	1.148	1.275	1.403	1.530	1.658	1.785	1.913	2.040	2.168	2.295	2.423	2.550
90	0.675	0.810	0.945	1.080	1.215	1.350	1.485	1.620	1.755	1.890	2.025	2.160	2.295	2.430	2.565	2.700
95	0.713	0.855	0.998	1.140	1.283	1.425	1.568	1.710	1.853	1.995	2.138	2.280	2.423	2.565	2.708	2.850
100	0.750	0.900	1.050	1.200	1.350	1.500	1.650	1.800	1.950	2.100	2.250	2.400	2.550	2.700	2.850	3.000

Capacitación para pacientes que reciben infusión intravenosa continua

El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar de que el paciente esté capacitado y sea responsable para utilizar el equipo de infusión elegido. Se debe continuar la instrucción y supervisión personal hasta que se considere que el paciente es competente para cambiar las infusiones, modificar las velocidades de infusión/dosis según las indicaciones, y responder a las alarmas comunes del equipo. Los pacientes deben ser entrenados en la técnica aséptica adecuada para preparar el depósito de infusión de Treprostinil y conectar la línea de administración. El paciente debe tener a disposición las instrucciones escritas, ya sea del fabricante de la bomba o consejos específicamente adaptados por el médico, incluidas las acciones normales de administración de medicamentos, consejos sobre cómo manejar obstrucciones y otras alarmas de la bomba, y datos de contacto en caso de emergencia.

Minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter

Las infusiones IV crónicas de Treprostinil a través de un catéter venoso central permanente están asociadas con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo (ver ***ADVERTENCIAS*** y ***PRECAUCIONES DE USO***). Se debe prestar especial atención a las siguientes recomendaciones para minimizar el riesgo de dichas infecciones:

Principios generales

- Uso de un catéter venoso central (CVC) tunelizado con manguito (*cuff*) y un número mínimo de puertos.
- Inserción del CVC utilizando técnicas de barrera estériles.
- Uso de técnicas asépticas y adecuada de higiene de manos cuando se inserta, reemplaza, accede, repara el CVC o cuando se examina y/o limpia y cubre el lugar de inserción del catéter.
- Utilización de una gasa estéril (reemplazada cada dos días) o un apósito semipermeable transparente estéril (reemplazado al menos cada siete días) para cubrir el lugar de inserción del catéter.
- El apósito debe ser reemplazado si se humedece, afloja o ensucia o después de examinar el lugar.
- No se deben aplicar pomadas o cremas antibióticas tópicas, ya que pueden promover infecciones fúngicas y bacterianas resistentes a los antimicrobianos.

Duración de la solución de *TRESUVI®* diluida

- La máxima duración del producto diluido no debe ser superior a 24 horas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Uso del filtro en línea de 0,2 micrones
- Se debe colocar un filtro de 0,2 micrones entre el tubo de infusión y el conector del catéter y reemplazarlo cada 24 horas en el momento de cambiar el depósito de infusión.

Otras dos recomendaciones que son potencialmente importantes para la prevención de infecciones del torrente sanguíneo por organismos gramnegativos transmitidos por agua se relacionan con el manejo del conector del catéter. La mismas incluyen:

Uso de un sistema conector cerrado de tabique preabierto
- El uso de un sistema cerrado (con conexión con tabique preabierto en lugar de válvula antirretorno), asegura que el lumen del catéter se selle cada vez que se desconecta el sistema de infusión, evitando el riesgo de contaminación microbiana.
- El dispositivo conector cerrado de tabique preabierto debe ser reemplazado cada 7 días.

Sistema de infusión con conexiones Luer lock
Es probable que aumente el riesgo de contaminación con organismos gramnegativos transmitidos por agua si una conexión Luer lock está húmeda en el momento de cambiar la línea de infusión o el sistema cerrado. Por lo tanto:
- Se debe desalentar la natación y la inmersión del sistema de infusión en el lugar de conexión con el conector del catéter.
- En el momento de reemplazar el dispositivo cerrado, no debe haber agua visible en las roscas del conector Luer lock.
- La línea de infusión solo debe desconectarse del dispositivo conector cerrado una vez cada 24 horas en el momento del reemplazo.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a Treprostinil o a alguno de los excipientes.
Hipertensión Arterial Pulmonar relacionada con enfermedad venooclusiva.
Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción grave del ventrículo izquierdo.
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
Úlcera gastrointestinal activa, hemorragia intracraneal, lesión u otra condición hemorrágica.
Defectos valvulares congénitos o adquiridos con disfunción miocárdica clínicamente relevante no relacionada con Hipertensión Pulmonar.
Enfermedad coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio ocurrido en los últimos seis meses; insuficiencia cardíaca descompensada que no está bajo una estrecha supervisión médica; arritmias graves; eventos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) ocurridos en los últimos tres meses.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO
El tratamiento con Treprostinil puede ser prolongado, por lo que se debe evaluar cuidadosamente la capacidad del paciente para aceptar la administración mediante un catéter y manipular un equipo de infusión.
Treprostinil es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostinil puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica en pacientes que presenten presión arterial sistémica baja. No se recomienda el tratamiento en pacientes con presión arterial sistólica ≤85 mmHg.
Se recomienda monitorear la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier ajuste de dosis con la indicación de interrumpir la infusión si se presentan síntomas de hipotensión o la presión arterial sistólica es ≤85 mmHg.
Se deben evitar la interrupción brusca o reducciones importantes repentinas de la dosis de Treprostinil ya que pueden empeorar los síntomas de HAP.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si un paciente desarrolla edema pulmonar durante el tratamiento con Treprostinil, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad venooclusiva pulmonar asociada y se debe suspender el tratamiento.
Los pacientes obesos (IMC >30 kg/m^2) eliminan Treprostinil más lentamente.
El beneficio del tratamiento SC de Treprostinil no ha sido establecido en pacientes con síntomas de HAP de la Clase Funcional IV de la NYHA.
No se ha estudiado la relación eficacia/seguridad de Treprostinil en la HAP asociada con derivación cardíaca izquierda-derecha, hipertensión portal o infección por VIH.
En los pacientes con insuficiencia hepática y renal los cambios de dosis se deben hacer con precaución.
Dado que Treprostinil y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, se recomienda precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal para evitar consecuencias perjudiciales relacionadas con el posible aumento de la exposición sistémica.

Se recomienda precaución en situaciones en las que Treprostinil pueda aumentar el riesgo de hemorragia al inhibir la agregación plaquetaria.

Este medicamento contiene 37,4 mg de sodio por frasco ampolla de 10 ml, equivalente al 1,9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.
La administración concomitante de un inhibidor del CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) puede aumentar la exposición, tanto $C_{máx}$ como AUC, a Treprostinil. Es probable que la mayor exposición aumente las reacciones adversas asociadas con la administración de Treprostinil, por lo que se debe considerar la reducción de la dosis.
La administración concomitante de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede disminuir la exposición a Treprostinil. Es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica, por lo que se debe considerar un aumento de la dosis de Treprostinil.

Riesgos de la administración por vía intravenosa

Se han reportado infecciones del torrente sanguíneo y sepsis asociadas al catéter venoso central en pacientes que reciben Treprostinil por infusión IV. Estos riesgos son atribuibles al sistema de administración.
Una encuesta retrospectiva del *Centers for Disease Control* (CDC) de 7 centros de Estados Unidos que utilizaron Treprostinil por vía IV para el tratamiento de la HAP informó una tasa de incidencia de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter de 1,10 eventos por 1000 días de catéter. Los médicos deben conocer la variedad de posibles organismos gramnegativos y grampositivos que pueden infectar a los pacientes con catéteres venosos centrales a largo plazo. Por lo tanto, la infusión SC continua (sin diluir) es el modo preferido de administración.
El equipo clínico responsable del tratamiento se debe asegurar que el paciente esté capacitado y sea responsable para usar el equipo de infusión elegido.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores

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

Inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs y anticoagulantes

Como Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria, la administración concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo AINEs, donantes de óxido nítrico o anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de sangrado. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que reciben anticoagulantes. Debe evitarse el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria en pacientes que reciben anticoagulantes. La infusión SC continua de Treprostinil no tuvo efecto sobre la farmacodinamia y la farmacocinética de una dosis única de 25 mg de warfarina. No hay datos disponibles sobre las posibles

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

interacciones que llevan a un mayor riesgo de sangrado si se utiliza Treprostinil con donantes de óxido nítrico.

Furosemida

El *clearance* plasmático de Treprostinil puede reducirse ligeramente en pacientes tratados con furosemida. Esta interacción probablemente se deba a algunas características metabólicas comunes compartidas por ambos medicamentos (glucuroconjugación del grupo carboxilato).

Inductores/inhibidores del CYP2C8

Gemfibrozil: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de gemfibrozil, un inhibidor del CYP2C8, duplica la exposición, tanto $C_{máx}$ como AUC, a Treprostinil. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por inhibidores de CYP2C8. Si un inhibidor de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil, trimetoprima y deferasirox) se agrega o quita de la medicación que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Rifampicina: Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de Treprostinil diolamina indicaron que la administración concomitante de rifampicina, un inductor de la enzima CYP2C8, disminuye la exposición a Treprostinil aproximadamente en un 20%. No se ha determinado si la seguridad y eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral (SC o IV) son alteradas por la rifampicina. Si se agrega o quita rifampicina de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Los inductores de CYP2C8 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a Treprostinil. Si se agrega o quita un inductor de CYP2C8 de los medicamentos que recibe el paciente después del período de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de Treprostinil.

Bosentán

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 250 mg/día de bosentán y una formulación oral de Treprostinil diolamina, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Sildenafil

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con 60 mg/día de sildenafil y una formulación oral de Treprostinil diolamina, no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ambos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de Treprostinil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo (ver ***Datos preclínicos de seguridad***). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Treprostinil solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil

Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Treprostinil.

Lactancia

Se desconoce si Treprostinil se excreta en la leche humana. Se debe advertir a las mujeres en período de lactancia que estén recibiendo Treprostinil que dejen de amamantar.

Datos preclínicos de seguridad

En estudios de 13 y 26 semanas con infusiones SC continuas de Treprostinil sódico, se observaron reacciones en el lugar de la infusión en ratas y perros (edema/eritema, abultamiento/hinchazón, dolor/sensibilidad al tacto). Se observaron efectos clínicos graves en perros (hipoactividad, emesis, heces blandas y edema en el lugar de la infusión) y muerte (asociada con invaginación intestinal y prolapso rectal) en animales a los que se les administró ≥300 ng/kg/min. En dichos animales se midieron concentraciones

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

medias de Treprostinil plasmático en estado de equilibrio de 7,85 ng/ml. Se pueden alcanzar similares niveles plasmáticos en humanos tratados con infusiones de Treprostinil >50 ng/kg/min.
Dado que no se ha demostrado una exposición continua suficiente a Treprostinil para las dosis estudiadas en los ensayos de reproducción en ratas, estos estudios pueden ser insuficientes con respecto a los posibles efectos sobre la fertilidad, el desarrollo prenatal y posnatal.
No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Treprostinil. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostinil.
En resumen, los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

El inicio del tratamiento o los ajustes de dosis pueden ir acompañados de efectos adversos como hipotensión sistémica sintomática o mareos que pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en estudios controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización se clasifican según la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000); muy raras (<1/10000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
Trastornos vasculares	Vasodilatación, rubefacción	Muy frecuentes
	Hipotensión	Frecuente
	Sangrado[1]	Frecuente
	Tromboflebitis[2]	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Muy frecuente
	Prurito	Frecuente
	Erupción generalizada (de naturaleza macular o papular)	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Dolor de mandíbula	Muy frecuente
	Mialgia, artralgia	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuente
	Dolor óseo	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la infusión, reacción en el lugar de la infusión, sangrado o hematoma	Muy frecuentes
	Edema	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	No conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del torrente sanguíneo asociada al catéter venoso central, sepsis, bacteriemia[3]	No conocida
	Infección en el lugar de infusión, formación de abscesos en el lugar de infusión SC	No conocida

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Celulitis	No conocida
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca de alto gasto	No conocida

1 Ver ***Descripción de reacciones adversas seleccionadas***
2 Se han notificado casos de tromboflebitis asociados con infusión intravenosa periférica.
3 Se han informado casos fatales y potencialmente fatales

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Sangrado

Los episodios hemorrágicos fueron frecuentes en pacientes tratados con anticoagulantes. Debido a su acción sobre la agregación plaquetaria, Treprostinil puede aumentar el riesgo de sangrado, tal como se observó una mayor incidencia de epistaxis y hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, hemorragia de encías y melena) en estudios clínicos controlados. También se reportaron hemoptisis, hematemesis y hematuria, pero estas reacciones ocurrieron con la misma o menor frecuencia que en el grupo placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo de este.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de una sobredosis con Treprostinil son similares a los efectos que limitan los incrementos de dosis e incluyen rubor, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes que presenten síntomas de sobredosis deben reducir o suspender inmediatamente el tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas hasta que hayan desaparecido. El tratamiento debe reiniciarse con precaución bajo control médico y los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar la recurrencia de síntomas no deseados.
No se conoce ningún antídoto.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.
Una vez iniciado el uso del frasco ampolla, conservar a temperatura menor a 30 °C y no utilizar durante más de 30 días.

Infusión SC continua

La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de Treprostinil sin diluir administrado mediante infusión SC subcutánea se mantiene a 37°C hasta 72 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

Infusión IV continua

La estabilidad química, física y microbiológica de una única jeringa de solución de Treprostinil diluido administrado por infusión IV se mantiene a 37°C hasta 48 horas en cloruro de polivinilo, polipropileno y vidrio cuando se diluye a concentraciones de 0,004 mg/ml. Para minimizar el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo, el período máximo de uso de Treprostinil diluido no debe exceder las 24 horas. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento después de la primera apertura son responsabilidad del usuario.

PRESENTACIÓN

TRESUVI®/TREPROSTINIL **10 mg/ml:** Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 10 mg/ml de Treprostinil.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
Comercializado por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Elaborado en: LYOCONTRACT GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, Alemania

anmat
FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
CUIL 27250217728

anmat
LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TRESUVI®
Treprostinil 1 mg /ml
Solución inyectable

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

TRESUVI®
TREPROSTINIL 1mg/ml
Solución inyectable

Industria Alemana

Vía de administración endovenosa/subcutánea

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil (como Treprostinil sódico) 10 mg

Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA

Certificado N°:

Lote:
Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, C.A.B.A., Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

---

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

TRESUVI®
TREPROSTINIL 2,5 MG/ML
Solución inyectable

Industria Alemana

Vía de administración endovenosa/subcutánea

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil (como Treprostinil sódico) 25 mg.

Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA

Certificado N°:

Lote:
Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, C.A.B.A., Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

---

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

TRESUVI®
TREPROSTINIL 5 MG/ML
Solución inyectable

Industria Alemana

Vía de administración endovenosa/subcutánea

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil (como Treprostinil sódico) 50 mg.

Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA

Certificado N°:

Lote:
Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, C.A.B.A., Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

---

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

TRESUVI®
TREPROSTINIL 10 MG/ML
Solución inyectable

Industria Alemana

Vía de administración endovenosa/subcutánea

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene Treprostinil (como Treprostinil sódico) 100 mg.

Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA

Certificado N°:

Lote:
Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, C.A.B.A., Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE TRESUVI® 1 mg/ml

TRESUVI®
TREPROSTINIL 1 mg/ml
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Alemana

Vía de administración endovenosa/subcutánea

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 10 mg de Treprostinil.

COMPOSICIÓN
Cada ml de ***TRESUVI® 1 mg/ml*** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 1 mg. Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.
Una vez iniciado el uso del frasco ampolla, conservar a temperatura menor a 30 °C y no utilizar durante más de 30 días.
Durante la infusión SC continua, debe utilizarse una única jeringa de Treprostinil sin diluir en un plazo de 72 horas.
Durante la infusión IV continua, debe utilizarse una única jeringa de Treprostinil diluido en un plazo de 24 horas.

FECHA DE APERTURA:

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Lote: Vto:

Elaborado en: LYOCONTRACT GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, A
Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824
Argentina.
Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

anmat
CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054

anmat
LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047051932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE TRESUVI® 2,5 mg/ml

TRESUVI®
TREPROSTINIL 2,5 mg/ml
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Alemana

Vía de administración endovenosa/subcutánea

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 25 mg de Treprostinil.

COMPOSICIÓN
Cada ml de ***TRESUVI®* 2,5 mg/ml** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 2,5 mg. Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.
Una vez iniciado el uso del frasco ampolla, conservar a temperatura menor a 30 °C y no utilizar durante más de 30 días.
Durante la infusión SC continua, debe utilizarse una única jeringa de Treprostinil sin diluir en un plazo de 72 horas.
Durante la infusión IV continua, debe utilizarse una única jeringa de Treprostinil diluido en un plazo de 24 horas.

FECHA DE APERTURA:

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:
Lote: Vto:

Elaborado en: LYOCONTRACT GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, Alemania.
Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824 [illegible] na de Buenos Aires, Argentina.
Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE TRESUVI® 5 mg/ml

TRESUVI®
TREPROSTINIL 5 mg/ml
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Alemana

Vía de administración endovenosa/subcutánea

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 50 mg de Treprostinil.

COMPOSICIÓN
Cada ml de ***TRESUVI®* 5 mg/ml** contiene: Treprostinil (como Treprostinil sódico) 5 mg. Excipientes: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN
Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.
Una vez iniciado el uso del frasco ampolla, conservar a temperatura menor a 30 °C y no utilizar durante más de 30 días.
Durante la infusión SC continua, debe utilizarse una única jeringa de Treprostinil sin diluir en un plazo de 72 horas.
Durante la infusión IV continua, debe utilizarse una única jeringa de Treprostinil diluido en un plazo de 24 horas.

FECHA DE APERTURA:

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:
Lote: Vto:

Elaborado en: LYOCONTRACT GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, A
Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824
Argentina.
Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

anmat
CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054

anmat
LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047051932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TRESUVI®
TREPROSTINIL 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml y 10 mg/ml
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Alemana

Lea esta guía de *TRESUVI*® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta guía.

1. ¿Qué es *TRESUVI*® y para qué se utiliza?

¿Qué es *TRESUVI*®?

El principio activo de ***TRESUVI***® es Treprostinil.
Treprostinil pertenece a un grupo de medicamentos que actúan de forma similar a las prostaciclinas naturales. Las prostaciclinas son compuestos similares a las hormonas que disminuyen la presión arterial al relajar los vasos sanguíneos, generando que éstos se ensanchen y permitiendo que la sangre fluya más fácilmente. Las prostaciclinas también actúan evitando la formación de coágulos en la sangre.

¿Para qué se utiliza *TRESUVI*®?

TRESUVI® se utiliza para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria en pacientes con síntomas moderados. La Hipertensión Arterial Pulmonar es una enfermedad en la que la presión en los vasos sanguíneos entre el corazón y los pulmones está elevada causando dificultad para respirar, mareos, cansancio, desmayo, palpitaciones, latidos cardíacos irregulares, tos seca, dolor de pecho e hinchazón de tobillos y pies.

TRESUVI® se administra inicialmente como infusión subcutánea continua (debajo de la piel). Algunos pacientes pueden empezar a no tolerar la administración subcutánea debido al dolor y la hinchazón en el lugar. Su médico decidirá si pueden administrarle ***TRESUVI***® mediante infusión intravenosa continua (directamente en una vena). Esto requerirá la inserción de un catéter venoso central generalmente en el cuello, el pecho o la ingle.

¿Cómo actúa *TRESUVI*®?

TRESUVI® disminuye la presión arterial de la arteria pulmonar al mejorar el flujo sanguíneo y reducir la cantidad de trabajo del corazón. La mejora del flujo sanguíneo lleva a un mejor suministro de oxígeno al cuerpo y reduce la tensión en el corazón, por lo que funciona de manera más eficaz. ***TRESUVI***® mejora los síntomas asociados con la HAP y la capacidad de ejercicio en pacientes con actividad limitada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *TRESUVI®*?

No utilice *TRESUVI®*:
- Si es alérgico a Treprostinil o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver **ítem 6**).
- Si le han diagnosticado una enfermedad denominada "enfermedad venooclusiva pulmonar", en la que los vasos sanguíneos que llevan sangre a través de los pulmones se inflaman y obstruyen, provocando una presión más alta en los vasos sanguíneos entre el corazón y los pulmones.
- Si tiene una enfermedad hepática grave.
- Si tiene un problema cardíaco, por ejemplo:
  - Ha tenido un ataque cardíaco (infarto de miocardio) en los últimos seis meses.
  - Cambios graves en la frecuencia cardíaca.
  - Enfermedad coronaria grave o angina inestable.
  - Le han diagnosticado una afectación cardíaca, como una válvula cardíaca defectuosa que hace que el corazón funcione mal.
  - Cualquier enfermedad del corazón que no esté siendo tratada o no esté bajo estricta observación médica.
- Si tiene alto riesgo de sangrado, por ejemplo, úlceras activas de estómago, lesiones u otras enfermedades hemorrágicas.
- Si ha tenido un accidente cerebrovascular en los últimos 3 meses o cualquier otra interrupción del suministro de sangre al cerebro

Advertencias y precauciones
Antes de tomar ***TRESUVI®***, informe a su médico si:
- Tiene una enfermedad hepática.
- Tiene una enfermedad renal.
- Le informaron que tiene obesidad (IMC superior a 30 kg/m^2).
- Tiene infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana).
- Tiene presión arterial alta en las venas del hígado (hipertensión portal).
- Tiene un defecto congénito en su corazón que afecta la forma en que su sangre fluye a través de él.
- Está siguiendo una dieta baja en sodio

Durante su tratamiento con *TRESUVI®*, informe a su médico:
- Si su presión arterial disminuye (hipotensión)
- Si presenta un rápido aumento de la falta de aire o tos persistente (esto puede estar relacionado con la congestión de los pulmones o el asma u otra afección), **consulte a su médico inmediatamente**.
- Si tiene sangrado excesivo, ya que Treprostinil puede aumentar el riesgo de sangrado al evitar que se formen coágulos en su sangre.
- Si tiene fiebre mientras recibe Treprostinil por vía intravenosa o si el lugar de la infusión intravenosa está enrojecido, hinchado y/o le duele al tacto, ya que podría ser un signo de infección.

Niños y adolescentes
Se dispone de datos limitados en niños y adolescentes.

Uso de otros medicamentos y *TRESUVI®*
Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría utilizar cualquier otro medicamento. Informe a su médico si está utilizando:
- Antihipertensivos u otros vasodilatadores (utilizados para reducir la presión arterial).
- Diuréticos (utilizados para aumentar el volumen de orina) incluida furosemida.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Anticoagulantes (utilizados para evitar la formación de coágulos en la sangre) como warfarina, heparina o medicamentos en base a óxido nítrico.
- Cualquier medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno)
- Medicamentos que pueden aumentar o disminuir el efecto de Treprostinil (por ejemplo, gemfibrozil, rifampicina, trimetoprima, deferasirox, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan)**.** Es posible que su médico necesite ajustar su dosis de ***TRESUVI®***.

Embarazo y lactancia
No se recomienda ***TRESUVI®*** si está embarazada, planea quedar embarazada o cree que podría estarlo, a menos que su médico lo considere necesario. No se ha establecido la seguridad de este medicamento durante el embarazo.

Se recomienda especialmente la utilización de métodos anticonceptivos durante el tratamiento con ***TRESUVI®***.

No se recomienda ***TRESUVI®*** durante la lactancia, a menos que su médico lo considere necesario. Debe dejar de amamantar si le indican el tratamiento con ***TRESUVI®***, ya que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento

Conducción de vehículos y uso de maquinaria
TRESUVI® puede causar mareos o desmayos al disminuir la presión arterial. Por ello, no conduzca vehículos ni utilice maquinaria y consulte a su médico.

***TRESUVI®* contiene sodio**
Informe a su médico si está realizando una dieta baja en sodio, ya que tendrá en cuenta que un frasco ampolla de ***TRESUVI®*** contiene las siguientes cantidades de sodio:

***TRESUVI®* 1 mg/ml solución inyectable**:
Este medicamento contiene 36,8 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada frasco ampolla de 10 ml, equivalente al 1,8 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

***TRESUVI®* 2,5 mg/ml solución inyectable**:
Este medicamento contiene 37,3 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada frasco ampolla de 10 ml, equivalente al 1,9 % de la ingesta diaria máxima recomendada para un adulto.

***TRESUVI®* 5 mg/ml solución inyectable**:
Este medicamento contiene 39,1 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada frasco ampolla de 10 ml, equivalente al 2,0 % de la ingesta diaria máxima recomendada para un adulto.

***TRESUVI®* 10 mg/ml solución inyectable**:
Este medicamento contiene 37,4 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada frasco ampolla de 10 ml, equivalente al 1,9 % de la ingesta diaria máxima recomendada para un adulto.

3. ¿Cómo utilizar *TRESUVI®*?

Utilice este medicamento exactamente como su médico le indicó. Si tiene dudas¸ consulte a su médico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TRESUVI® se administra como infusión continua, ya sea:
- por vía subcutánea (debajo de la piel) a través de una pequeña cánula que se coloca en su abdomen o muslo;
o,
- por vía intravenosa a través de un catéter que normalmente se coloca en el cuello, el pecho o la ingle.

En ambos casos, ***TRESUVI®*** se administrará mediante una bomba de infusión portátil.

Antes de iniciar el tratamiento, su médico le mostrará y explicará cómo preparar ***TRESUVI®*** y qué velocidad debe tener la bomba de infusión para administrarle Treprostinil. También le informará cómo usar la bomba correctamente, qué debe hacer si deja de funcionar y a quién debe contactar en caso de emergencia.

El enjuague de la línea de infusión mientras está conectado puede causar una sobredosis accidental.

TRESUVI® se diluye cuando se administra por vía intravenosa:
Para infusión intravenosa únicamente: solo debe diluir la solución de Treprostinil con agua para inyectable estéril o con cloruro de sodio al 0,9% para inyectable (según lo indique su médico) si se administra como una infusión intravenosa continua.

Pacientes adultos
TRESUVI® está disponible como solución inyectable de 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml o 10 mg/ml. Su médico determinará la velocidad de infusión y la dosis adecuadas para usted.

Pacientes con sobrepeso
Si tiene sobrepeso (pesa un 30% o más que su peso corporal ideal), su médico determinará las dosis iniciales y siguientes en función de su peso corporal ideal. Consulte también en el ***ítem 2***, ***Advertencias y precauciones***.

Pacientes de edad avanzada
Su médico determinará la velocidad de infusión y la dosis adecuadas para usted.

Uso en niños y adolescentes
Se dispone de datos limitados para niños y adolescentes.

Ajuste de dosis
La velocidad de infusión se puede disminuir o aumentar de forma individual bajo supervisión médica.

El objetivo de ajustar la velocidad de infusión es establecer una velocidad de mantenimiento que mejore los síntomas de la HAP y minimice los efectos indeseables.

Si sus síntomas aumentan, o necesita reposo absoluto, o si cualquier actividad física le produce malestar y sus síntomas aparecen en reposo, no aumente la dosis sin que se lo indique su médico. Es posible que este medicamento no sea suficiente para tratar su enfermedad y que se requiera otro tratamiento.

¿Cómo se pueden prevenir las infecciones del torrente sanguíneo durante el tratamiento con *TRESUVI®* por vía intravenosa?
Al igual que con cualquier tratamiento por vía intravenosa a largo plazo, existe el riesgo de contraer infecciones del torrente sanguíneo. Su médico le enseñará cómo evitarlo.

Si recibe más *TRESUVI®* del que debe
Si accidentalmente usted ha recibido más ***TRESUVI®*** del que debe, puede experimentar náuseas, vómitos, diarrea, presión arterial baja (mareos, aturdimiento o desmayos), enrojecimiento de la piel y/o dolor de cabeza.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Consulte inmediatamente a su médico y/o concurra al hospital. Su médico puede disminuir o interrumpir la dosis hasta que los síntomas hayan desaparecido. El tratamiento con ***TRESUVI®*** debe reiniciarse con precaución bajo control médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

Si interrumpe el tratamiento con *TRESUVI®*
Utilice siempre ***TRESUVI®*** según las indicaciones de su médico. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo indique.
La interrupción abrupta o las reducciones repentinas de la dosis de Treprostinil puede provocar que empeoren los síntomas de Hipertensión Arterial Pulmonar.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de *TRESUVI®*?

Al igual que todos los medicamentos, ***TRESUVI®*** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Ensanchamiento (dilatación) de los vasos sanguíneos con enrojecimiento de la piel
- Dolor o sensibilidad alrededor del lugar de infusión
- Decoloración de la piel o hematomas alrededor del lugar de infusión
- Dolor de cabeza
- Erupción en la piel
- Náuseas
- Diarrea
- Dolor de mandíbula

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Mareos
- Vómitos
- Aturdimiento o desmayo causado por la presión arterial baja
- Picazón de la piel
- Hinchazón de pies, tobillos, piernas o retención de líquidos
- Episodios de sangrado como hemorragias nasales, tos con sangre, sangre en la orina, sangrado de las encías, sangre en las heces
- Dolor en las articulaciones
- Dolor muscular
- Dolor en las piernas y/o brazos

Otros posibles efectos adversos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Infección en el lugar de infusión
- Absceso en el lugar de Infusión
- Disminución de plaquetas en la sangre (trombocitopenia)
- Sangrado en el lugar de infusión
- Infección del tejido debajo de la piel (celulitis)
- Dolor de huesos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Erupciones en la piel con cambios de coloración o protuberancias elevadas
- Insuficiencia cardíaca con bombeo elevado de sangre que provoca dificultad para respirar, fatiga, hinchazón de piernas y abdomen debido a la acumulación de líquido, tos persistente

Efectos adversos adicionales asociados con la vía de administración intravenosa (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Inflamación de la vena (tromboflebitis)
- Infección bacteriana del torrente sanguíneo (bacteriemia)* (consulte ***ítem 3***)
- Septicemia (infección bacteriana grave de la sangre)

* Se han informado casos de infección bacteriana del torrente sanguíneo potencialmente mortales o fatales.

Notificación de efectos adversos

Si presenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no se mencionan en esta guía.

Al informar los efectos adversos, puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de *TRESUVI®*

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si el frasco ampolla está dañado, con decoloración u otros signos de deterioro.

Conservar los frascos ampolla sin abrir a temperatura ambiente menor a 30°C.

Se debe utilizar o desechar un frasco ampolla de ***TRESUVI®*** a los 30 días de la primera apertura.

Durante la infusión subcutánea continua, se debe utilizar una única jeringa de ***TRESUVI®*** sin diluir en un plazo de 72 horas.

Durante la infusión intravenosa continua, se debe utilizar una única jeringa de ***TRESUVI®*** diluido dentro de las 24 horas.

Cualquier solución diluida restante debe desecharse.

6. Información adicional de *TRESUVI® inyectable*

Composición de *TRESUVI®*

El principio activo es Treprostinil (como Treprostinil sódico) 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml y 10 mg/ml.

Los demás componentes son: metacresol, citrato trisódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

Presentación de *TRESUVI®*

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml con 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml o 10 mg/ml de Treprostinil.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.aro llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente
Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551
www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
Comercializado por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: LYOCONTRACT GmbH, Pulverwiese 1, Ilsenburg, Alemania.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
CUIL 27250217728

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

17 de marzo de 2022

DISPOSICIÓN N° 2042

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59612

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2001-000254-21-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TREPROSTINIL 1 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 1,056 mg - SOLUCION INYECTABLE	669268
TREPROSTINIL 10 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 10,56 mg - SOLUCION INYECTABLE	669255
TREPROSTINIL 2,5 mg/l COMO TREPROSTINIL SODICO 2,64 mg - SOLUCION INYECTABLE	669239
TREPROSTINIL 5 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 5,28 mg - SOLUCION INYECTABLE	669242

SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

Buenos Aires, 17 DE MARZO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 2042

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59612

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TRESUVI

Nombre Genérico (IFA/s): TREPROSTINIL

Concentración: 2,5 mg/l

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TREPROSTINIL 2,5 mg/l COMO TREPROSTINIL SODICO 2,64 mg

Excipiente (s)
METACRESOL 3 mg
CITRATO TRISODICO DIHIDRATO 6,3 mg
CLORURO DE SODIO 5,3 mg
ACIDO CLORHIDRICO (PARA AJUSTE DE pH)
HIDROXIDO DE SODIO (para ajuste de pH)
AGUA PARA INYECTABLE CSP

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO, PRECINTO ALU Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 10 ML DE SOLUCIÓN CON 2,5 MG/ML DE TREPROSTINIL

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 10 ML CON 25 MG DE TREPROSTINIL

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: UNA VEZ INICIADO EL USO DEL FRASCO AMPOLLA, CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30 °C Y NO UTILIZAR DURANTE MÁS DE 30 DÍAS.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: LA ESTABILIDAD QUÍMICA, FÍSICA Y

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

MICROBIOLÓGICA DE UNA ÚNICA JERINGA DE TREPROSTINIL SIN DILUIR ADMINISTRADO MEDIANTE INFUSIÓN SC SUBCUTÁNEA SE MANTIENE A 37°C HASTA 72 HORAS.

LA ESTABILIDAD QUÍMICA, FÍSICA Y MICROBIOLÓGICA DE UNA ÚNICA JERINGA DE SOLUCIÓN DE TREPROSTINIL DILUIDO ADMINISTRADO POR INFUSIÓN IV SE MANTIENE A 37°C HASTA 48 HORAS EN CLORURO DE POLIVINILO, POLIPROPILENO Y VIDRIO CUANDO SE DILUYE A CONCENTRACIONES DE 0,004 MG/ML. PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO, EL PERÍODO MÁXIMO DE USO DE TREPROSTINIL DILUIDO NO DEBE EXCEDER LAS 24 HORAS.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AC21

Acción terapéutica: Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: TRESUVI está indicado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria para mejorar la tolerancia al ejercicio y los síntomas de la enfermedad en pacientes con síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LYOCONTRACT GMBH	PULVERWIESE 1, 38871 ILSENBURG		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b)Acondicionamiento primario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LYOCONTRACT GMBH	PULVERWIESE 1, 38871 ILSENBURG		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
G.L. PHARMA GMBH	ARNETHGASSE 3, 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
G.L. PHARMA GMBH	GANSTERERGASSE 12, 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
G.L. PHARMA GMBH	GANSTERERGASSE 9-13, 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
KWIZDA PHARMADISTRIBUTION GMBH	ACHAUER STR. 2, 2333 LEOPOLDSDORF		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)

Nombre comercial: TRESUVI

Nombre Genérico (IFA/s): TREPROSTINIL

Concentración: 5 mg/ml

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TREPROSTINIL 5 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 5,28 mg

Excipiente (s)
METACRESOL 3 mg
CITRATO TRISODICO DIHIDRATO 6,3 mg
CLORURO DE SODIO 5,3 mg
ACIDO CLORHIDRICO (PARA AJUSTE DE pH)
HIDROXIDO DE SODIO (para ajuste de pH)
AGUA PARA INYECTABLE CSP

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO, PRECINTO ALU Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 10 ML DE SOLUCIÓN CON 5 MG/ML DE TREPROSTINIL

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 10 ML CON 50 MG DE TREPROSTINIL

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: UNA VEZ INICIADO EL USO DEL FRASCO AMPOLLA, CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30 °C Y NO UTILIZAR DURANTE MÁS DE 30 DÍAS.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: LA ESTABILIDAD QUÍMICA, FÍSICA Y MICROBIOLÓGICA DE UNA ÚNICA JERINGA DE TREPROSTINIL SIN DILUIR ADMINISTRADO MEDIANTE INFUSIÓN SC SUBCUTÁNEA SE MANTIENE A 37°C HASTA 72 HORAS.

LA ESTABILIDAD QUÍMICA, FÍSICA Y MICROBIOLÓGICA DE UNA ÚNICA JERINGA DE SOLUCIÓN DE TREPROSTINIL DILUIDO ADMINISTRADO POR INFUSIÓN IV SE MANTIENE A 37°C HASTA 48 HORAS EN CLORURO DE POLIVINILO, POLIPROPILENO Y VIDRIO CUANDO SE DILUYE A CONCENTRACIONES DE 0,004 MG/ML. PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO, EL PERÍODO MÁXIMO DE USO DE TREPROSTINIL DILUIDO NO DEBE EXCEDER LAS 24 HORAS

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AC21

Acción terapéutica: Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: TRESUVI está indicado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria para mejorar la tolerancia al ejercicio y los síntomas de la enfermedad en pacientes con síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LYOCONTRACT GMBH	PULVERWIESE 1, 38871 ILSENBURG		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b)Acondicionamiento primario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LYOCONTRACT GMBH	PULVERWIESE 1, 38871 ILSENBURG		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
G.L. PHARMA GMBH	ARNETHGASSE 3, 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
G.L. PHARMA GMBH	GANSTERERGASSE 12, 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
G.L. PHARMA GMBH	GANSTERERGASSE 9-13 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
KWIZDA PHARMADISTRIBUTION GMBH	ACHAUER STR. 2, 2333 LEOPOLDSDORF		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)

Nombre comercial: TRESUVI

Nombre Genérico (IFA/s): TREPROSTINIL

Concentración: 10 mg/ml

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TREPROSTINIL 10 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 10,56 mg

Excipiente (s)
METACRESOL 3 mg
CITRATO TRISODICO DIHIDRATO 6,3 mg
CLORURO DE SODIO 4 mg
ACIDO CLORHIDRICO (PARA AJUSTE DE pH)
HIDROXIDO DE SODIO (para ajuste de pH)
AGUA PARA INYECTABLE CSP

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO, PRECINTO ALU Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 10 ML DE SOLUCIÓN CON 10 MG/ML DE TREPROSTINIL

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 10 ML CON 100 MG DE TREPROSTINIL

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: UNA VEZ INICIADO EL USO DEL FRASCO AMPOLLA, CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30 °C Y NO UTILIZAR DURANTE MÁS DE 30 DÍAS.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: LA ESTABILIDAD QUÍMICA, FÍSICA Y MICROBIOLÓGICA DE UNA ÚNICA JERINGA DE TREPROSTINIL SIN DILUIR ADMINISTRADO MEDIANTE INFUSIÓN SC SUBCUTÁNEA SE MANTIENE A 37°C HASTA 72 HORAS.

LA ESTABILIDAD QUÍMICA, FÍSICA Y MICROBIOLÓGICA DE UNA ÚNICA JERINGA DE SOLUCIÓN DE TREPROSTINIL DILUIDO ADMINISTRADO POR INFUSIÓN IV SE MANTIENE A 37°C HASTA 48 HORAS EN CLORURO DE POLIVINILO, POLIPROPILENO Y VIDRIO CUANDO SE DILUYE A CONCENTRACIONES DE 0,004 MG/ML. PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO, EL PERÍODO MÁXIMO DE USO DE TREPROSTINIL DILUIDO NO DEBE EXCEDER LAS 24 HORAS.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AC21

Acción terapéutica: Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: TRESUVI está indicado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria para mejorar la tolerancia al ejercicio y los síntomas de la enfermedad en pacientes con síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LYOCONTRACT GMBH	PULVERWIESE 1, 38871 ILSENBURG		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b)Acondicionamiento primario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LYOCONTRACT GMBH	PULVERWIESE 1, 38871 ILSENBURG		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
G.L. PHARMA GMBH	ARNETHGASSE 3, 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
G.L. PHARMA GMBH	GANSTERERGASSE 12, 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
G.L. PHARMA GMBH	GANSTERERGASSE 9-13 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
KWIZDA PHARMADISTRIBUTION GMBH	ACHAUER STR. 2, 2333 LEOPOLDSDORF		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)

Nombre comercial: TRESUVI

Nombre Genérico (IFA/s): TREPROSTINIL

Concentración: 1 mg/ml

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TREPROSTINIL 1 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 1,056 mg

Excipiente (s)
METACRESOL 3 mg
CITRATO TRISODICO DIHIDRATO 6,3 mg
CLORURO DE SODIO 5,3 mg
ACIDO CLORHIDRICO (PARA AJUSTE DE pH)
HIDROXIDO DE SODIO (para ajuste de pH)
AGUA PARA INYECTABLE CSP

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO, PRECINTO ALU Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 10 ML DE SOLUCIÓN CON 1 MG/ML DE TREPROSTINIL

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 10 ML CON 10 MG DE TREPROSTINIL

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: UNA VEZ INICIADO EL USO DEL FRASCO AMPOLLA, CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30 °C Y NO UTILIZAR DURANTE MÁS DE 30 DÍAS.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: LA ESTABILIDAD QUÍMICA, FÍSICA Y MICROBIOLÓGICA DE UNA ÚNICA JERINGA DE TREPROSTINIL SIN DILUIR ADMINISTRADO MEDIANTE INFUSIÓN SC SUBCUTÁNEA SE MANTIENE A 37°C HASTA 72 HORAS.

LA ESTABILIDAD QUÍMICA, FÍSICA Y MICROBIOLÓGICA DE UNA ÚNICA JERINGA DE SOLUCIÓN DE TREPROSTINIL DILUIDO ADMINISTRADO POR INFUSIÓN IV SE MANTIENE A 37°C HASTA 48 HORAS EN CLORURO DE POLIVINILO, POLIPROPILENO Y VIDRIO CUANDO SE DILUYE A CONCENTRACIONES DE 0,004 MG/ML. PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO, EL PERÍODO MÁXIMO DE USO DE TREPROSTINIL DILUIDO NO DEBE EXCEDER LAS 24 HORAS.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AC21

Acción terapéutica: Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluido heparina

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: TRESUVI está indicado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria para mejorar la tolerancia al ejercicio y los síntomas de la enfermedad en pacientes con síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LYOCONTRACT GMBH	PULVERWIESE 1, 38871 ILSENBURG		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LYOCONTRACT GMBH	PULVERWIESE 1, 38871 ILSENBURG		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
G.L. PHARMA GMBH	ARNETHGASSE 3, 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
G.L. PHARMA GMBH	GANSTERERGASSE 12, 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
G.L. PHARMA GMBH	GANSTERERGASSE 9-13 1160 WIEN		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)
KWIZDA PHARMADISTRIBUTION GMBH	ACHAUER STR. 2, 2333 LEOPOLDSDORF		AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: AUSTRIA (REPÚBLICA DE AUSTRIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Expediente Nº: 1-0047-2001-000254-21-0

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-