

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar REMODULIN de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para REMODULIN.

Aprobación inicial en EE. UU. de REMODULIN® (treprostinil) inyectable para uso subcutáneo o intravenoso: mayo de 2002

### INDICACIONES Y USO

Remodulin es un mimético de la prostaciclina indicado para:

- Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH (por sus siglas en inglés); Grupo 1 de la OMS) para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio. Los estudios que establecieron la efectividad incluyeron pacientes con síntomas y etiologías de la clase funcional II-IV de la NYHA y etiologías de PAH idiopática o hereditaria (58%), PAH asociada con derivaciones sistémicas a pulmonares congénitas (23%) o PAH asociada con enfermedades del tejido conectivo (19%). (1,1)
- Pacientes que requieran transición desde epoprostenol, para reducir la tasa de deterioro clínico. Los riesgos y beneficios de cada medicamento deben considerarse cuidadosamente antes de la transición. (1,2)

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

PAH del grupo 1 de la OMS en pacientes con síntomas de clase II-IV de la NYHA:

- Dosis inicial para pacientes nuevos en la terapia de infusión de prostaciclina: 1.25 ng/kg/min; aumento basado en la respuesta clínica (incrementos de 1.25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego 2.5 ng/kg/min por semana). Evite el cese abrupto. (2.2, 2.4)
- Insuficiencia hepática leve a moderada: Disminuya la dosis inicial a 0.625 ng/kg/min. Insuficiencia hepática grave: No se han realizado estudios. (2.5)

Transición desde epoprostenol:

Aumente la dosis de Remodulin gradualmente a medida que disminuya la dosis de epoprostenol, basándose en la observación constante de la respuesta. (2.7)

### Administración:

La infusión subcutánea continua es el modo preferido. Use la infusión intravenosa (IV) si no se tolera la infusión subcutánea. (2.1, 2.6)

### FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Remodulin se suministra en frascos (viales) de 20 ml que contienen 2 mg (0.1mg/mL), 4 mg (0.2mg/mL), 8 mg (0.4 mg/mL), 20 mg (1mg/mL), 50 mg (2.5 mg/mL), 100 mg (5mg/mL), 200 mg (10 mg/mL), o 400 mg (20 mg/ml) de treprostinil. (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Las infusiones intravenosas crónicas administradas mediante una bomba de infusión externa con un catéter venoso central permanente están asociadas con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo (BSIs por sus siglas en inglés) y sepsis, que pueden ser fatales. (5.1)
- No reduzca abruptamente la dosis ni la suspenda. (5.2)
- Remodulin puede causar hipotensión sintomática. (5.4)
- Remodulin inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de sangrado. (5.5)

### REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más frecuentes (incidencia > 3%) notificadas en los estudios clínicos con Remodulin: dolor y reacción en el lugar de la infusión subcutánea, dolor de cabeza, diarrea, náuseas, dolor de mandíbula, vasodilatación, edema e hipotensión. (6.1)

**Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con United Therapeutics Corp. al 1-866-458-6479 o con la FDA (Administración de alimentos y medicamentos) al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)**

### INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

- Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Remodulin si se agregan o retiran inhibidores o inductores de CYP2C8. (7.1)

**Consulte 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.**

Revisado: 10/2023

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Hipertensión arterial pulmonar
- 1.2 Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición desde epoprostenol

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 General
- 2.2 Dosis inicial para pacientes nuevos en la terapia de infusión de prostaciclina
- 2.3 Dosis inicial para pacientes en transición a una bomba de infusión intravenosa implantable
- 2.4 Ajustes de dosis
- 2.5 Pacientes con insuficiencia hepática
- 2.6 Administración
- 2.7 Pacientes que requieren transición desde epoprostenol

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Riesgo de infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter
- 5.2 Empeoramiento de la PAH tras una suspensión abrupta o una reducción grande repentina de la dosis
- 5.3 Pacientes con insuficiencia hepática o renal
- 5.4 Riesgo de hipotensión sintomática
- 5.5 Riesgo de hemorragia

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de los inhibidores de CYP2C8 sobre treprostinil

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Pacientes con insuficiencia hepática
- 8.7 Pacientes con insuficiencia renal

### 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Ensayos clínicos en hipertensión arterial pulmonar (PAH)
- 14.2 Estudio de transición de Flolan a Remodulin

### 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*Interrupción de la terapia Sobredosis*

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

#### 1.1 Hipertensión arterial pulmonar

Remodulin está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH; Grupo 1 de la OMS) para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio. Los estudios que establecieron la efectividad incluyeron pacientes con síntomas y etiologías de la clase funcional II-IV de la NYHA y etiologías de PAH idiopática o hereditaria (58%), PAH asociada con derivaciones sistémicas a pulmonares congénitas (23%) o PAH asociada con enfermedades del tejido conectivo (19%). ) [consulte Estudios clínicos (14.1)].

#### 1.2 Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición desde epoprostenol

En pacientes con PAH que requieran transición desde epoprostenol, Remodulin está indicado para disminuir la tasa de deterioro clínico. Considere los riesgos y beneficios de cada medicamento antes de hacer la transición.

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 General

Remodulin se puede administrar con o sin dilución adicional antes de la administración con diluyente estéril para Remodulin o un diluyente similar de glicina de pH alto aprobado (por ejemplo, diluyente estéril para Flolan o diluyente estéril para epoprostenol), agua estéril para inyección o inyección de cloruro de sodio al 0.9%. Consulte la Tabla 1 a continuación para conocer los límites de tiempo de almacenamiento y administración de los diferentes diluyentes.

Se ha demostrado que Remodulin diluido es estable a temperatura ambiente cuando se almacena hasta 14 días usando diluyente de glicina de pH alto en concentraciones tan bajas como 0.004 mg/ml (4,000 ng/ml).

**Tabla 1: Selección del Diluyente**

Diluyente	Límites de almacenamiento	Límites de administración
Ninguno	Consulte la sección 16	16 semanas a 40°C
Diluyentes estériles para Remodulin, Flolan, o epoprostenol	14 días a temperatura ambiente	48 horas a 40°C
Agua estéril para inyección Cloruro de sodio al 0.9% para inyección	4 horas a temperatura ambiente o 24 horas refrigerado	48 horas a 40°C

#### 2.2 Dosis inicial para pacientes nuevos en la terapia de infusión de prostaciclina

Remodulin está indicado para uso subcutáneo (SC) o intravenoso (IV) solo como infusión continua. Remodulin se infunde preferiblemente por vía subcutánea, pero puede administrarse mediante una vía intravenosa central si no se tolera la vía subcutánea debido a un dolor o una reacción en el lugar graves. La tasa de infusión se inicia a 1.25 ng/kg/min. Si esta dosis inicial no se puede tolerar debido a efectos sistémicos, reduzca la tasa de infusión a 0.625 ng/kg/min.

#### 2.3 Dosis inicial para pacientes en transición a una bomba de infusión intravenosa implantable

La dosis inicial de Remodulin debe ser la misma que la dosis actual que recibe el paciente con la bomba de infusión externa en el momento de la transición.

## 2.4 Ajustes de dosis

El objetivo de los ajustes de dosis crónicas es establecer una dosis en la que mejoren los síntomas de PAH, mientras se minimizan los efectos farmacológicos excesivos de Remodulin (dolor de cabeza, náuseas, emesis, inquietud, ansiedad, y dolor o reacción en el lugar de la infusión).

La tasa de infusión debe aumentarse en incrementos de 1.25 ng/kg/min por semana durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y luego 2.5 ng/kg/min por semana durante el resto de la duración de la infusión, dependiendo de la respuesta clínica. Los ajustes de dosis se pueden realizar con más frecuencia si se toleran. Evite el cese abrupto de la infusión [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. El reinicio de una infusión de Remodulin dentro de unas horas después de una interrupción se puede hacer usando la misma tasa de dosis. Las interrupciones durante períodos más prolongados pueden requerir que se vuelva a titular la dosis de Remodulin.

## 2.5 Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, disminuya la dosis inicial de Remodulin a 0.625 ng/kg/min de peso corporal ideal. Remodulin no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*, *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

## 2.6 Administración

Inspeccione los productos farmacéuticos parenterales en busca de partículas y decoloración antes de la administración siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Si observa partículas o decoloración, no lo use.

### Preparación

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

Para la administración de *Remodulin sin diluir*, la tasa se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Infusión sin diluir}}{\text{Tasa (ml/hora)}} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0.00006^*}{\text{Concentración del frasco de Remodulin (mg/ml)}}$$

\*Factor de conversión de 0.00006 = 60 min/hora x 0.000001 mg/ng

Para la administración de *Remodulin diluido*, la concentración se calcula usando la siguiente fórmula:

### *Paso 1*

$$\frac{\text{Concentración de Remodulin diluido (mg/mL)}}{\text{Tasa de Infusión (ml/hora)}} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0.00006}{\text{Tasa de Infusión (ml/hora)}}$$

El volumen de Remodulin inyectable necesario para obtener la concentración de Remodulin diluida requerida para el tamaño de depósito dado se puede calcular usando la siguiente fórmula:

## Paso 2

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

El volumen calculado de Remodulin inyectable se agrega al depósito junto con el volumen suficiente de diluyente para conseguir el volumen total deseado en el depósito.

### Infusión subcutánea

Remodulin se administra por vía subcutánea mediante infusión continua, a través de un catéter subcutáneo, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración subcutánea de medicamentos. La bomba de infusión debe:

(1) ser ajustable a aproximadamente 0.002 ml/hora, (2) tener alarmas de oclusión/falta de administración, de batería baja, de error de programación y de mal funcionamiento del motor, (3) tener una exactitud de administración de  $\pm 6\%$  o mejor, (4) ser accionada por presión positiva, y (5) tener un depósito hecho de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio. Alternativamente, use una bomba de infusión autorizada para su uso con Remodulin. Para evitar posibles interrupciones en la administración del medicamento, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión de respaldo y equipos de infusión subcutánea.

### Infusión intravenosa

#### *Bomba de infusión intravenosa externa:*

Remodulin se administra por vía intravenosa mediante infusión continua a través de un catéter venoso central permanente, colocado quirúrgicamente, utilizando una bomba de infusión externa diseñada para la administración de medicamentos por vía intravenosa. Si es clínicamente necesario, se puede utilizar una cánula intravenosa periférica temporal, preferiblemente colocada en una vena grande, para la administración a corto plazo de Remodulin. El uso de una infusión intravenosa periférica durante más de unas pocas horas aumenta el riesgo de tromboflebitis. La bomba de infusión utilizada para administrar Remodulin debe: (1) tener alarmas de oclusión/falta de administración, de batería baja, de error de programación y de mal funcionamiento del motor, (2) tener una exactitud de administración de  $\pm 6\%$  o mejor, (3) ser accionada por presión positiva, y (4) tener un depósito hecho de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio. Alternativamente, use una bomba de infusión autorizada para su uso con Remodulin. Para evitar posibles interrupciones en la administración de medicamento, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión de respaldo y equipos de infusión.

Deben utilizarse equipos de infusión con un filtro en línea de tamaño de poro de 0.22- o 0.2-micrones.

#### *Bomba de infusión intravenosa implantable:*

Utilice una bomba de infusión intravenosa implantable aprobada para su uso con Remodulin, como el Sistema implantable para Remodulin® (ISR por sus siglas en inglés). Consulte el manual del fabricante de la bomba para obtener instrucciones específicas sobre la preparación, programación, implantación y relleno.

## **2.7 Pacientes que requieren transición desde epoprostenol**

La transición de epoprostenol a Remodulin se logra iniciando la infusión de Remodulin y aumentándola, mientras que simultáneamente se reduce la dosis de epoprostenol intravenoso. La transición a Remodulin debe realizarse en un hospital con observación constante de la respuesta (p. ej., distancia de caminata y signos y síntomas de progresión de la enfermedad).

Inicie Remodulin a una dosis recomendada del 10% de la dosis actual de epoprostenol y luego aumente a medida que disminuye la dosis de epoprostenol (consulte la Tabla 2 para conocer las titulaciones de dosis recomendadas).

Los pacientes se titulan individualmente a una dosis que permite la transición de la terapia con epoprostenol a Remodulin mientras se equilibran los eventos adversos que limitan la prostaciclina. Trate primero los aumentos en los síntomas de PAH del paciente con aumentos en la dosis de Remodulin. Trate los efectos secundarios normalmente asociados con la prostaciclina y los análogos de la prostaciclina primero disminuyendo la dosis de epoprostenol.

**Tabla 2: Cambios de dosis recomendados en la transición**

<b>Paso</b>	<b>Dosis de epoprostenol</b>	<b>Dosis de Remodulin</b>
1	Sin cambio	10% de la dosis inicial de epoprostenol
2	80% de la dosis inicial de epoprostenol	30% de la dosis inicial de epoprostenol
3	60% de la dosis inicial de epoprostenol	50% de la dosis inicial de epoprostenol
4	40% de la dosis inicial de epoprostenol	70% de la dosis inicial de epoprostenol
5	20% de la dosis inicial de epoprostenol	90% de la dosis inicial de epoprostenol
6	5% de la dosis inicial de epoprostenol	110% de la dosis inicial de epoprostenol
7	0	110% de la dosis inicial de epoprostenol + 5-10% de aumentos adicionales según sea necesario

### **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Frasco de 20 ml que contiene 2 mg de treprostínil (0.1 mg por ml).

Frasco de 20 ml que contiene 4 mg de treprostínil (0.2 mg por ml).

Frasco de 20 ml que contiene 8 mg de treprostínil (0.4 mg por ml).

Frasco de 20 ml que contiene 20 mg de treprostínil (1 mg por ml).

Frasco de 20 ml que contiene 50 mg de treprostínil (2.5 mg por ml).

Frasco de 20 ml que contiene 100 mg de treprostínil (5 mg por ml).

Frasco de 20 ml que contiene 200 mg de treprostínil (10 mg por ml).

Frasco de 20 ml que contiene 400 mg de treprostínil (20 mg por ml).

### **4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna

### **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **5.1 Riesgo de infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter**

Las infusiones intravenosas crónicas de Remodulin administradas mediante una bomba de infusión externa con un catéter venoso central permanente están asociadas con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo (BSIs) y sepsis, que pueden ser fatales. Por tanto, la infusión subcutánea continua es el modo de administración preferido.

En un estudio abierto de treprostinil intravenoso (n = 47) utilizando una bomba de infusión externa, hubo siete infecciones de la línea relacionadas con el catéter durante aproximadamente 35 pacientes-año, o aproximadamente 1 evento de BSI por 5 años de uso. Una encuesta de los CDC de siete sitios que usaron treprostinil IV para el tratamiento de la PAH encontró aproximadamente 1 evento de BSI (definido como cualquier hemocultivo positivo) por cada 3 años de uso. La administración de Remodulin IV con un diluyente de glicina de pH alto se ha asociado con una menor incidencia de BSI en comparación con diluyentes neutros (agua estéril, cloruro de sodio al 0.9%) cuando se usa junto con las pautas de cuidado del catéter.

En un ensayo abierto de una bomba implantable (n = 60), hubo dos infecciones del torrente sanguíneo (BSI) relacionadas con el procedimiento de implante durante aproximadamente 265 pacientes-año.

## **5.2 Empeoramiento de la PAH tras una suspensión brusca o una reducción grande y repentina de la dosis**

Evite la suspensión abrupta o las reducciones grandes repentinas de la dosis de Remodulin, que pueden provocar un empeoramiento de los síntomas de PAH.

## **5.3 Pacientes con insuficiencia hepática**

Titule Remodulin lentamente en pacientes con insuficiencia hepática, porque estos pacientes probablemente estarán expuestos a concentraciones sistémicas mayores en comparación con los pacientes con función hepática normal [*consulte Dosificación y administración (2.5), Uso en poblaciones específicas (8.6), y Farmacología clínica (12.3)*].

## **5.4 Riesgo de hipotensión sintomática**

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

## **5.5 Riesgo de hemorragia**

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

# **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte del etiquetado: Infecciones asociadas con la administración intravenosa [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

## **6.1 Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

## **Eventos adversos con Remodulin administrado por vía subcutánea**

Los pacientes que recibieron Remodulin como una infusión subcutánea informaron una amplia gama de eventos adversos, muchos potencialmente relacionados con la enfermedad subyacente (disnea, fatiga, dolor torácico, insuficiencia cardíaca del ventrículo derecho y palidez). Durante los ensayos clínicos con infusión subcutánea de Remodulin, el dolor y la reacción en el lugar de la infusión fueron los eventos adversos más comunes entre los tratados con Remodulin. La reacción en el lugar de la infusión se definió como cualquier evento adverso local distinto del dolor o sangrado/hematomas en el lugar de la infusión e incluyó síntomas como eritema, induración, o erupción cutánea. En ocasiones, las reacciones en el lugar de la infusión fueron graves y podrían provocar la discontinuación del tratamiento.

**Tabla 3: Porcentajes de sujetos que informaron eventos adversos de reacción o dolor en el lugar de la infusión subcutánea**

	Reacción		Dolor	
	Placebo	Remodulin	Placebo	Remodulin
Grave	1	38	2	39
Requirieron narcóticos <sup>a</sup>	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	1	32
Condujo a la discontinuación	0	3	0	7

<sup>a</sup>basado en las prescripciones de narcóticos, no en su uso real

<sup>b</sup>los medicamentos utilizados para tratar el dolor en el lugar de la infusión no se distinguieron de los utilizados para tratar las reacciones en el lugar de la infusión

Otros eventos adversos incluyeron diarrea, dolor de mandíbula, edema, vasodilatación, y náuseas, y generalmente se considera que están relacionados con los efectos farmacológicos de Remodulin, ya sea que se administre por vía subcutánea o intravenosa.

### Reacciones adversas durante la dosificación crónica

La Tabla 4 enumera las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de al menos un 3% más frecuente en pacientes tratados con Remodulin subcutáneo que con placebo en ensayos controlados en PAH.

**Tabla 4: Reacciones adversas en estudios controlados de 12 semanas de Remodulin subcutáneo y al menos un 3% más frecuentes que con placebo**

Reacción adversa	Remodulin (N=236) Porcentaje de pacientes	Placebo (N=233) Porcentaje de pacientes
Dolor en el lugar de la infusión	85	27
Reacción en el lugar de la infusión	83	27
Dolor de cabeza	27	23
Diarrea	25	16
Náusea	22	18
Erupción cutánea	14	11
Dolor de mandíbula	13	5
Vasodilatación	11	5
Edema	9	3

Se incluyen las reacciones adversas notificadas (al menos un 3% más frecuentes con el medicamento que con el placebo) con la excepción de las que son demasiado generales para ser informativas y las que no se pueden atribuir plausiblemente al uso del medicamento, porque estaban asociadas con la enfermedad que se está tratando o son muy comunes en la población tratada.

Si bien se produjo hipotensión en ambos grupos, el evento se experimentó con el doble de frecuencia en el grupo de Remodulin en comparación con el grupo de placebo (4% en el grupo de tratamiento con Remodulin versus 2% en el grupo controlado con placebo). Como potente vasodilatador, es posible la hipotensión con la administración de Remodulin.

También se estudió la seguridad de Remodulin en un ensayo abierto con extensión a largo plazo en el que se administró la dosis a 860 pacientes durante una duración media de 1.6 años, con una exposición máxima de 4.6 años. El veintinueve (29%) por ciento alcanzó una dosis de al menos 40 ng/kg/min (máx: 290 ng/kg/min). El perfil de seguridad durante este estudio de dosificación crónica fue similar al observado en el estudio controlado con placebo de 12 semanas, excepto por las siguientes sospechas de reacciones adversas al medicamento (que ocurren en al menos el 3% de los pacientes): anorexia, vómitos, infección en el lugar de la infusión, astenia, y dolor abdominal.

## **Eventos adversos atribuibles al sistema de administración de medicamentos**

En estudios controlados de Remodulin administrado por vía subcutánea, no hubo informes de infección relacionada con el sistema de administración de medicamentos. Se notificaron 187 complicaciones del sistema de infusión en el 28% de los pacientes (23% Remodulin, 33% placebo); 173 (93%) estaban relacionados con la bomba y 14 (7%) con el equipo de infusión. Ocho de estos pacientes (4 Remodulin, 4 placebo) informaron eventos adversos no graves como resultado de complicaciones del sistema de infusión. Los eventos adversos resultantes de problemas con los sistemas de administración generalmente se relacionaron con síntomas de exceso de Remodulin (p. ej., náuseas) o el regreso de los síntomas de PAH (p. ej., disnea). Estos eventos fueron resueltos generalmente corrigiendo el problema de la bomba del sistema de administración o del equipo de infusión, como reemplazar la jeringa o la batería, reprogramar la bomba o enderezar una línea de infusión doblada. Los eventos adversos resultantes de problemas con el sistema de administración no provocaron inestabilidad clínica o deterioro rápido. Además de estos eventos adversos debidos al sistema de administración de medicamentos durante la administración subcutánea, los siguientes eventos adversos pueden atribuirse al modo de infusión intravenosa, incluidos hinchazón del brazo, parestesia, hematoma, y dolor [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

## **6.2 Experiencia posterior a la comercialización**

Además de las reacciones adversas informadas en los ensayos clínicos, se han identificado los siguientes eventos durante el uso posterior a la aprobación de Remodulin. Debido a que se informan voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no se pueden hacer estimaciones de frecuencia. Se eligieron los siguientes eventos para su inclusión debido a una combinación de su gravedad, frecuencia de notificación y posible conexión con Remodulin. Estos eventos son tromboflebitis asociada con infusión intravenosa periférica, trombocitopenia, dolor óseo, prurito, mareos, artralgia, mialgia/espasmo muscular y dolor en las extremidades. Además, se han informado con poca frecuencia erupciones generalizadas, a veces de naturaleza macular o papular, y celulitis.

## **7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **7.1 Efecto de los inhibidores e inductores de CYP2C8 sobre el treprostínil**

Puede ser necesario ajustar la dosis de treprostínil cuando se coadministra con inductores o inhibidores de CYP2C8. Los estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de treprostínil (treprostínil diolamina) indicaron que la coadministración del inhibidor de la enzima citocromo P450 (CYP) 2C8, gemfibrozil, aumenta la exposición (tanto  $C_{max}$  como AUC) a treprostínil. La coadministración del inductor de la enzima CYP2C8, rifampicina, reduce la exposición al treprostínil. No se ha determinado si los cambios en la exposición de treprostínil con inhibidores o inductores de CYP2C8 observados para la administración oral de treprostínil serían similares para treprostínil administrado por vía parenteral [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgo

Los limitados informes de casos de uso de treprostínil en mujeres embarazadas son insuficientes para informar un riesgo asociado con el fármaco de resultados adversos del desarrollo. Sin embargo, existen riesgos para la madre y el feto asociados con la hipertensión arterial pulmonar (*consulte Consideraciones clínicas*). En estudios con animales, no se observaron efectos adversos sobre la reproducción y el desarrollo en ratas a aproximadamente 123 y 48 veces la exposición humana basada en  $C_{max}$  y AUC, respectivamente. En conejos, se observaron malformaciones externas fetales y de tejidos blandos y malformaciones esqueléticas a aproximadamente 7 y 5 veces la exposición humana basada en  $C_{max}$  y AUC, respectivamente (*ver Datos*).



Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformaciones congénitas, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

### Consideraciones clínicas

#### *Riesgo materno y embrio-fetal asociado a la enfermedad*

La hipertensión arterial pulmonar se asocia con un mayor riesgo de mortalidad materna y fetal.

### Datos

Se han realizado estudios de reproducción animal con treprostinil por vía subcutánea continua y con treprostinil diolamina administrado por vía oral. En ratas preñadas, las infusiones subcutáneas continuas de treprostinil durante la organogénesis y el desarrollo gestacional tardío, a dosis tan altas como 900 ng de treprostinil/kg/min (aproximadamente 117 veces la tasa de infusión subcutánea humana inicial, de acuerdo con ng/m<sup>2</sup> y aproximadamente 16 veces la tasa promedio lograda en los ensayos clínicos), resultó en ninguna evidencia de daño al feto. En conejas preñadas, los efectos de las infusiones subcutáneas continuas de treprostinil durante la organogénesis se limitaron a una mayor incidencia de variaciones esqueléticas fetales (costilla completa bilateral o costilla rudimentaria derecha en lumbar 1) asociadas con toxicidad materna (reducción del peso corporal y del consumo de alimentos) en una dosis de 150 ng de treprostinil/kg/min (aproximadamente 41 veces la tasa de infusión subcutánea humana inicial, de acuerdo con ng/m<sup>2</sup>, y 5 veces la tasa media utilizada en los ensayos clínicos). En ratas, la infusión subcutánea continua de treprostinil desde la implantación hasta el final de la lactancia, a dosis de hasta 450 ng de treprostinil/kg/min, no afectó el crecimiento y desarrollo de la descendencia. En estudios con treprostinil diolamina administrada por vía oral, no se determinaron dosis de efectos adversos para la viabilidad/crecimiento fetal, el desarrollo fetal (teratogenicidad) y el desarrollo posnatal en ratas. En ratas preñadas, no se observó evidencia de daño al feto luego de la administración oral de treprostinil diolamina a la dosis más alta probada (20 mg/kg/día), que representa aproximadamente 123 y 48 veces la exposición humana, cuando se basa en C<sub>max</sub> y AUC, de la tasa media de infusión subcutánea alcanzada en los ensayos clínicos, respectivamente. En conejas preñadas, ocurrieron malformaciones externas fetales y de tejidos blandos y malformaciones esqueléticas fetales. La dosis a la que no se observaron efectos adversos (0.5 mg/kg/día) representa aproximadamente 7 y 5 veces la exposición humana, cuando se basa en la C<sub>max</sub> y el AUC de la tasa de infusión subcutánea promedio alcanzada en los ensayos clínicos, respectivamente. En estudios con animales, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento con treprostinil sobre el trabajo de parto y el parto. Los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de treprostinil en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche.

## **8.4 Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Los estudios clínicos de Remodulin no incluyeron un número suficiente de pacientes ≤16 años para determinar si responden de manera diferente que los pacientes mayores.

## 8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Remodulin no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

## 8.6 Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de Remodulin se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, disminuya la dosis inicial de Remodulin a 0.625 ng/kg/min de peso corporal ideal y controle de cerca. Remodulin no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave [*consulte Dosificación y administración (2.5), Advertencias y precauciones (5.3) y Farmacología clínica (12.3)*].

## 8.7 Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. El treprostínil no se elimina mediante diálisis [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

## 10 SOBREDOSIS

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

En los ensayos clínicos controlados que utilizaron una bomba de infusión externa, siete pacientes recibieron algún nivel de sobredosis y en el tratamiento de seguimiento abierto, siete pacientes adicionales recibieron una sobredosis; estos casos fueron el resultado de la administración accidental de un bolo de Remodulin, errores en la tasa de administración programada de la bomba y prescripción de una dosis incorrecta. En solo dos casos, la administración excesiva de Remodulin produjo un evento de preocupación hemodinámica sustancial (hipotensión, casi síncope).

A un paciente pediátrico se le administró accidentalmente 7.5 mg de Remodulin a través de un catéter venoso central. Los síntomas incluyeron enrojecimiento, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, y actividad similar a convulsiones con pérdida del conocimiento que duró varios minutos. Posteriormente, el paciente se recuperó.

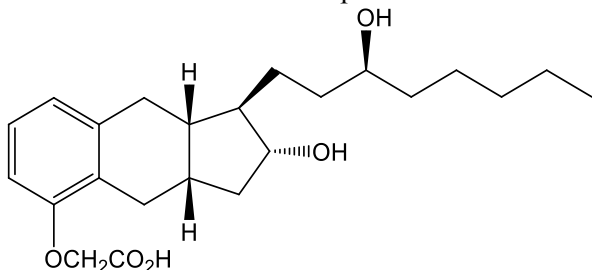
## 11 DESCRIPCIÓN

Remodulin (treprostínil) inyectable es una solución estéril de treprostínil, un mimético de la prostaciclina, formulada para administración subcutánea o intravenosa. Remodulin se presenta en frascos multidosis de 20-ml en ocho concentraciones, que contienen 2 mg (0.1 mg/mL), 4 mg (0.2 mg/mL), 8 mg (0.4 mg/mL), 20 mg (1 mg/mL), 50 mg (2.5 mg/mL), 100 mg (5 mg/mL), 200 mg (10 mg/mL) o 400 mg (20 mg/mL) de treprostínil. Cada ml también contiene 5.3 mg de cloruro de sodio (excepto la concentración de 10 mg/ml o 20 mg/ml que contienen 4.0 mg de cloruro de sodio), 3 mg de metacresol, 6.3 mg de citrato de sodio dihidrato y agua para inyección. Puede añadirse hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajustar el pH entre 6.0 y 7.2.

Treprostínil es químicamente estable a temperatura ambiente y pH neutro.

Treprostinil es ácido acético (1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-[[2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3*S*)-3-hidroxioceto]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxi]. Treprostinil tiene un peso molecular de 390.52 y una fórmula molecular de C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>.

La fórmula estructural de treprostinil es:



El diluyente estéril para Remodulin es un diluyente de glicina de pH alto (pH ~ 10,4) que se suministra en un frasco de 50-ml que contiene 50-ml de diluyente estéril para Remodulin. Cada frasco contiene 94 mg de glicina, 73.3 mg de cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua para inyección.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Las principales acciones farmacológicas de treprostinil son la vasodilatación directa de los lechos vasculares arteriales pulmonares y sistémicos y la inhibición de la agregación plaquetaria.

### 12.2 Farmacodinámica

En los animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda y aumentan el gasto cardíaco y el volumen sistólico. Otros estudios han demostrado que el treprostinil provoca un efecto inotrópico y lusitrópico negativo relacionado con la dosis. No se han observado efectos importantes sobre la conducción cardíaca.

Treprostinil produce vasodilatación y taquicardia. Las dosis únicas de treprostinil de hasta 84 mcg por inhalación producen efectos modestos y de corta duración sobre el QTc, pero esto puede ser un artefacto de la frecuencia cardíaca que cambia rápidamente. Treprostinil administrado por vía subcutánea o intravenosa tiene el potencial de generar concentraciones muchas veces mayores que las generadas por vía inhalada; No se ha establecido el efecto sobre el intervalo QTc cuando se administra treprostinil por vía parenteral.

### 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de Remodulin subcutáneo continuo es lineal en el rango de dosis de 2.5 a 125 ng/kg/min (correspondiente a concentraciones plasmáticas de aproximadamente 260 pg/ml a 18 250 pg/ml) y puede describirse mediante un modelo de dos compartimentos. No se ha estudiado la proporcionalidad de la dosis a tasas de infusión superiores a 125 ng/kg/min.

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

## **Absorción**

Remodulin se absorbe de forma relativamente rápida y completa después de la infusión subcutánea, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. Las concentraciones de estado estable ocurrieron en aproximadamente 10 horas. Las concentraciones en pacientes tratados con una dosis media de 9.3 ng/kg/min fueron de aproximadamente 2,000 ng/l.

## **Distribución**

El volumen de distribución del medicamento en el compartimento central es de aproximadamente 14 l/70 kg de peso corporal ideal. Remodulin, en concentraciones *in vitro* muy por encima de lo clínicamente relevante, se unió en un 91% a las proteínas plasmáticas humanas.

## **Metabolismo y excreción**

Treprostinil es metabolizado esencialmente por el hígado, principalmente por CYP2C8. En un estudio realizado en voluntarios sanos que utilizaron [14C] treprostinil, el 79% y el 13% de la dosis subcutánea se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, durante 10 días. Solo el 4% se excretó como treprostinil inalterado en la orina. Se detectaron cinco metabolitos en la orina, que oscilan entre el 10% y el 16% y representan el 64% de la dosis administrada. Cuatro de los metabolitos son productos de la oxidación de la cadena lateral 3-hidroxi octilo y uno es un derivado glucoconjugado (glucurónido de treprostinil). Los metabolitos identificados no parecen tener actividad.

La eliminación de treprostinil (tras la administración subcutánea) es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 4 horas utilizando un modelo de dos compartimentos. El aclaramiento sistémico es de aproximadamente 30 l/hora para una persona de 70 kg.

Según estudios *in vitro*, treprostinil no inhibe ni induce las principales enzimas CYP.

## **Poblaciones específicas**

### ***Insuficiencia hepática***

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n=4) o moderada (n=5), Remodulin a una dosis subcutánea de 10 ng/kg/min durante 150 minutos tuvo una  $C_{max}$  de 2 y 4 veces, respectivamente, y un  $AUC_{0-\infty}$  que fue de 3 y 5 veces, respectivamente, los valores observados en adultos sanos. El aclaramiento en pacientes con insuficiencia hepática se redujo hasta en un 80% en comparación con adultos sanos.

### ***Insuficiencia renal***

En pacientes con insuficiencia renal grave que requieren diálisis (n=8), la administración de una dosis única de 1 mg de treprostinil administrado por vía oral antes y después de la diálisis dio como resultado un  $AUC_{0-inf}$  que no se alteró significativamente en comparación con sujetos sanos.

## **Estudios de interacción farmacológica**

### ***Efecto de los inhibidores e inductores de CYP2C8 sobre treprostinil***

La coadministración de una formulación oral de treprostinil (treprostinil diolamina) con gemfibrozil (600 mg dos veces al día), un inhibidor de la enzima CYP2C8, duplica el AUC y la  $C_{max}$  de treprostinil en adultos sanos. La coadministración de una formulación oral de treprostinil (treprostinil diolamina) con rifampina (600 mg/día), un inductor de la enzima CYP2C8, reduce el AUC de treprostinil en un 22%.

### ***Efecto de treprostínil sobre las enzimas del citocromo P450***

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

### ***Efecto de otros medicamentos sobre treprostínil***

Los estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de treprostínil (treprostínil diolamina) indicaron que la coadministración del inhibidor de la enzima citocromo P450 (CYP) 2C8, gemfibrozil, aumenta la exposición (tanto  $C_{max}$  como AUC) a treprostínil. La coadministración del inductor de la enzima CYP2C8, rifampicina, reduce la exposición al treprostínil.

Se han realizado estudios de interacción farmacológica con treprostínil (oral o subcutáneo) coadministrado con acetaminofén (4 g/día), esomeprazol (40 mg/día), bosentan (250 mg/día), sildenafil (60 mg/día), warfarina (25 mg/día) y fluconazol (200 mg/día), respectivamente, en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de treprostínil. Treprostínil no afecta la farmacocinética ni la farmacodinámica de la warfarina. La farmacocinética de la R- y S- warfarina y la INR en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 25 mg de warfarina no se vieron afectados por la infusión subcutánea continua de treprostínil a una tasa de infusión de 10 ng/kg/min.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

Se realizó un estudio de carcinogenicidad en ratas de dos años con la inhalación de treprostínil a dosis objetivo de 5.26, 10.6 y 34.1 mcg/kg/día. No hubo evidencia de potencial carcinogénico asociado con la inhalación de treprostínil en ratas a niveles de exposición sistémica de hasta aproximadamente 34 y 1 veces la exposición humana, cuando se basan en la  $C_{max}$  y el AUC de la tasa de infusión subcutánea promedio lograda en los ensayos clínicos, respectivamente. Los estudios de toxicología genética *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico del treprostínil. Treprostínil sódico no afectó la fertilidad o el apareamiento de ratas macho o ratas hembra que recibieron infusiones subcutáneas continuas (sc) a tasas de hasta 450 ng de treprostínil/kg/min [aproximadamente 59 veces la tasa de infusión sc inicial recomendada en humanos (1.25 ng/kg/min) y 8 veces la tasa promedio (9.3 ng/kg/min) alcanzada en los ensayos clínicos, en una base de ng/m<sup>2</sup>]. En este estudio, los machos fueron dosificados desde 10 semanas antes del apareamiento y durante el período de apareamiento de 2 semanas. Las hembras fueron dosificadas desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 6 de gestación.

Treprostínil diolamina no demostró ningún efecto carcinogénico en estudios de carcinogenicidad en ratones o ratas. La administración oral de treprostínil diolamina a ratones Tg.rasH2 a 0, 5, 10, y 20 mg/kg/día en machos y 0, 3, 7.5, y 15 mg/kg/día en hembras diariamente durante 26 semanas no aumentó significativamente la incidencia de tumores. Las exposiciones, cuando se basan en el AUC, obtenidas a los niveles de dosis más altos utilizados en machos y hembras son aproximadamente 7 y 15 veces, respectivamente, la exposición humana de la tasa de infusión subcutánea promedio lograda en los ensayos clínicos. La administración oral de treprostínil diolamina a ratas Sprague Dawley de 0, 1, 3, y 10 mg/kg/día al día durante 104 semanas no aumentó significativamente la incidencia de tumores. Las exposiciones obtenidas a los niveles de dosis más altos utilizados en machos y hembras son aproximadamente 18 y 26 veces, respectivamente, la exposición humana de la tasa de infusión subcutánea promedio alcanzada en los ensayos clínicos.

Treprostínil diolamina se probó *in vivo* en un ensayo de micronúcleos de rata y no indujo una mayor incidencia de eritrocitos policromáticos micronucleados.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Ensayos clínicos en hipertensión arterial pulmonar (PAH)

Dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego de 12 semanas de duración compararon la infusión subcutánea continua de Remodulin con placebo en un total de 470 pacientes con PAH de clase II (11%), III (81%) o IV (7%) de la NYHA. La PAH fue idiopática/hereditaria en el 58% de los pacientes, asociada con enfermedades del tejido conectivo en el 19%, y el resultado de cortocircuitos congénitos sistémico-pulmonares en el 23%. La edad media fue de 45 años (rango de 9 a 75 años). Aproximadamente el 81% eran mujeres y el 84% eran caucásicas. La hipertensión pulmonar se había diagnosticado durante una media de 3.8 años. El criterio de valoración principal de los estudios fue el cambio en la distancia de caminata de 6 minutos, una medida estándar de la capacidad de ejercicio. Hubo muchas evaluaciones de los síntomas relacionados con la insuficiencia cardíaca, pero la incomodidad y el dolor locales asociados con Remodulin pueden haber desenmascarado sustancialmente esas evaluaciones. La distancia de caminata de 6 minutos y una medida subjetiva asociada de dificultad para respirar durante la caminata (puntaje de disnea de Borg) fueron administradas por una persona que no participaba en otros aspectos del estudio. Remodulin se administró como una infusión subcutánea, descrita en la Sección 2, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, y la dosis promedió 9.3 ng/kg/min en la semana 12. Pocos sujetos recibieron dosis superiores a 40 ng/kg/min. La terapia de base, determinada por los investigadores, podría incluir anticoagulantes, vasodilatadores orales, diuréticos, digoxina, y oxígeno, pero no un antagonista del receptor de endotelina o epoprostenol. Los dos estudios fueron idénticos en diseño y se realizaron simultáneamente, y los resultados se analizaron de forma conjunta e individual.

#### Efectos hemodinámicos

Como se muestra en la Tabla 5, la terapia crónica con Remodulin resultó en pequeños cambios hemodinámicos compatibles con la vasodilatación pulmonar y sistémica.

**Tabla 5: Hemodinámica durante la administración crónica de Remodulin en pacientes con PAH en estudios de 12 semanas**

Parámetro hemodinámico	Base		Cambio medio desde el inicio en la semana 12	
	Remodulin (N=204-231)	Placebo (N=215-235)	Remodulin (N=163-199)	Placebo (N=182-215)
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2.4 ± 0.88	2.2 ± 0.74	+0.12 ± 0.58*	-0.06 ± 0.55
PAPm (mmHg)	62 ± 17.6	60 ± 14.8	-2.3 ± 7.3*	+0.7 ± 8.5
RAPm (mmHg)	10 ± 5.7	10 ± 5.9	-0.5 ± 5.0*	+1.4 ± 4.8
PVRI (mmHg/l/min/m <sup>2</sup> )	26 ± 13	25 ± 13	-3.5 ± 8.2*	+1.2 ± 7.9
SVRI (mmHg/l/min/m <sup>2</sup> )	38 ± 15	39 ± 15	-3.5 ± 12*	-0.80 ± 12
SvO <sub>2</sub> (%)	62 ± 100	60 ± 11	+2.0 ± 10*	-1.4 ± 8.8
SAPm (mmHg)	90 ± 14	91 ± 14	-1.7 ± 12	-1.0 ± 13
HR (bpm)	82 ± 13	82 ± 15	-0.5 ± 11	-0.8 ± 11

\*Denota una diferencia estadísticamente significativa entre Remodulin y el placebo, p<0,05.

CI = índice cardíaco; PAPm = presión arterial pulmonar media; PVRI = resistencia vascular pulmonar indexada; RAPm = presión auricular derecha media; SAPm = presión arterial sistémica media; SVRI = resistencia vascular sistémica indexada; SvO<sub>2</sub> = saturación de oxígeno venoso mixto; HR = frecuencia cardíaca.

#### Efectos clínicos

El efecto de Remodulin en la caminata de 6 minutos, el criterio principal de valoración de los estudios de 12 semanas, fue pequeño y no alcanzó los niveles convencionales de significación estadística. Para las poblaciones combinadas, el cambio medio desde el valor inicial con Remodulin fue de 10 metros y el cambio medio desde el valor inicial con placebo fue de 0 metros desde el valor inicial de aproximadamente 345 metros. Aunque no fue el criterio de valoración principal del estudio, Remodulin mejoró significativamente el puntaje de disnea de Borg durante la

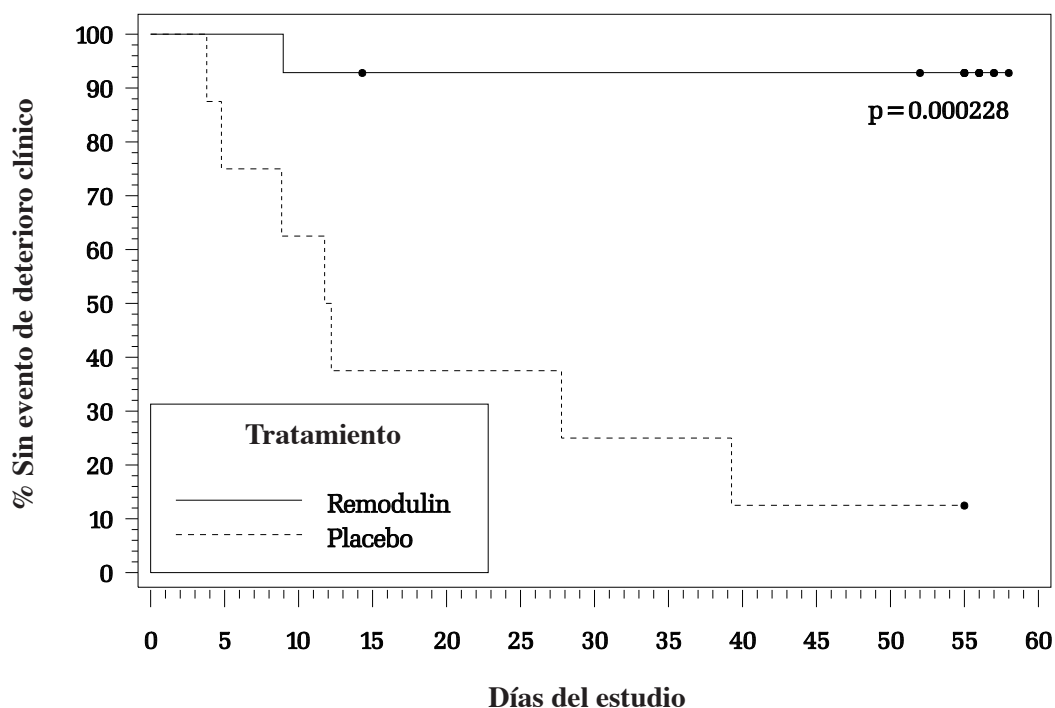
caminata de 6 minutos, y Remodulin también tuvo un efecto significativo, en comparación con el placebo, en una evaluación que combinó la distancia de caminata con el puntaje de disnea de Borg. Remodulin también mejoró consistentemente los índices de disnea, fatiga, y signos y síntomas de hipertensión pulmonar, pero estos índices fueron difíciles de interpretar en el contexto del cegamiento incompleto de la asignación al tratamiento como resultado de los síntomas en el lugar de infusión.

#### 14.2 Estudio de transición de Flolan a Remodulin

En un estudio de 8 semanas multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes que tomaban dosis estables de Flolan fueron retirados aleatoriamente de Flolan a placebo o Remodulin. Catorce pacientes con Remodulin y ocho con placebo completaron el estudio. El criterio de valoración principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta el deterioro clínico, definido como un aumento de la dosis de Flolan, la hospitalización por PAH o la muerte. Ningún paciente murió durante el estudio.

Durante el período de estudio, Remodulin previno eficazmente el deterioro clínico en los pacientes que pasaban de la terapia con Flolan en comparación con el placebo (Figura 1). Trece de 14 pacientes en el brazo de Remodulin pudieron hacer la transición de Flolan con éxito, en comparación con solo 1 de 8 pacientes en el brazo de placebo ( $p = 0.0002$ ).

**Figura 1: Tiempo hasta el deterioro clínico de los pacientes con PAH que pasaron de Flolan a Remodulin o Placebo en un estudio de 8 semanas**



#### 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

Remodulin se presenta en frascos multidosis de 20 ml como soluciones estériles en agua para inyección, empaquetadas individualmente en cajas de cartón. Los frascos sin abrir de Remodulin son estables hasta la fecha indicada cuando se almacenan a 25°C (77°F), con desviaciones permitidas a 2-30°C (36-86°F). Se debe utilizar un único frasco de Remodulin durante no más de 30 días después de la introducción inicial en el frasco.

Remodulin inyectable se suministra como:

<b>Remodulin</b>	<b>Concentración</b>	<b>NDC</b>
2 mg / 20 ml	0.1 mg/ml	66302-111-01
4 mg / 20 ml	0.2 mg/ml	66302-112-01
8 mg / 20 ml	0.4 mg/ml	66302-114-01
20 mg / 20 ml	1 mg/ml	66302-101-01
50 mg / 20 ml	2.5 mg/ml	66302-102-01
100 mg / 20 ml	5 mg/ml	66302-105-01
200 mg / 20 ml	10 mg/ml	66302-110-01
400 mg / 20 ml	20 mg/ml	66302-120-01

El diluyente estéril para Remodulin se suministra por separado como: frasco de 50-ml, caja de 1 (NDC 66302-150-50).

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

### *Interrupción de la terapia*

Aconseje a los pacientes y cuidadores que busquen atención médica si experimentan signos o síntomas de suspensión abrupta de la terapia o si sospechan que la bomba funciona mal [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

### *Sobredosis*

Informe a los pacientes y sus cuidadores que busquen atención médica si experimentan signos o síntomas de sobredosis de Remodulin [*consulte Sobredosis (10)*].

©Copyright 2023 United Therapeutics Corp. Todos los derechos reservados.

REMODULIN se fabrica para:

United Therapeutics Corp.  
Research Triangle Park, NC 27709