

## PROYECTO DE PROSPECTO

### Tyvaso

### Treprostinil 0,6 mg/ml

### Solución para Inhalar

Industria Estadounidense  
EXPENDIO BAJO RECETA

#### FÓRMULA

Cada ampolla contiene: 1,74 mg de Treprostinil (0,6 mg por ml). Excipientes: Cloruro de Sodio, Citrato de Sodio, Hidróxido de Sodio, Ácido Clorhídrico, Agua para Inyectables c.s.p. 2,9 ml. Hidróxido de Sodio y/o Ácido Clorhídrico c.s.p. ajustar pH.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

**Vasodilatador pulmonar y sistémico.** Código ATC: B01AC21

#### INDICACIONES

##### Hipertensión arterial pulmonar

**Tyvaso** está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. Los estudios que establecieron la efectividad incluían predominantemente a pacientes con síntomas de la Clase funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (*New York Heart Association*, NYHA) y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (56 %) o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (33 %).

Los efectos disminuyen durante el intervalo de administración mínimo recomendado de 4 horas; el cronograma de tratamiento puede ajustarse para las actividades previstas.

Si bien existen datos sobre el uso prolongado de Treprostinil por otras vías de administración, casi todos los ensayos clínicos controlados con Treprostinil inhalado han sido llevados a cabo con tratamientos de base con bosentan (un antagonista del receptor de endotelina) o sildenafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5). Estos estudios clínicos controlados fueron de una duración limitada a 12 semanas.

##### Hipertensión pulmonar asociada a EPI

**Tyvaso** está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad pulmonar intersticial (HP-EPI; Grupo 3 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. El estudio que estableció la efectividad incluyó predominantemente a pacientes con etiologías de neumonía intersticial idiopática (NII) (45 %) incluida fibrosis pulmonar idiopática (FPI), fibrosis pulmonar combinada con enfisema (FPCE) (25 %) y enfermedad del tejido conectivo del grupo 3 de la OMS (22 %).

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

##### Acción farmacológica

Treprostínil es un análogo de la prostaciclina. Las acciones farmacológicas principales de Treprostínil son la vasodilatación directa de los lechos vasculares arteriales pulmonares y sistémicos y la inhibición de la agregación plaquetaria.

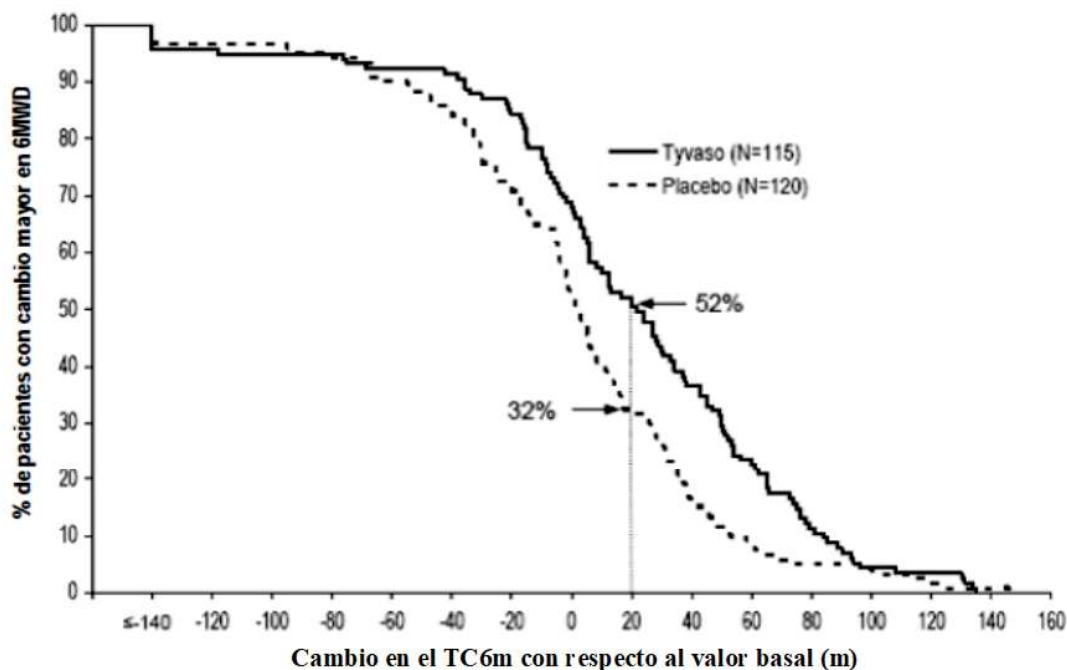
### **Estudios clínicos**

#### *Hipertensión arterial pulmonar (Grupo I de la OMS)*

TRIUMPH I fue un estudio de 12 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de pacientes con HAP. La población del estudio incluyó 235 sujetos clínicamente estables con HAP (grupo I de la OMS), casi todos con síntomas de clase III de la NYHA (98%) que estaban recibiendo bosentán (un antagonista del receptor de endotelina) o sildenafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa-5) durante al menos tres meses antes de iniciar el estudio. La terapia concomitante también podía haber incluido anticoagulantes, otros vasodilatadores (por ejemplo bloqueantes de los canales de calcio), diuréticos, oxígeno y digitálicos, pero no una prostaciclina. Se administró a estos pacientes un placebo o **Tyvaso** en cuatro sesiones de tratamiento diarias con una dosis objetivo de 9 inspiraciones (54 mcg) por sesión durante el curso del estudio de 12 semanas. Los pacientes eran predominantemente mujeres (82%), el origen de la HAP era idiopática / hereditaria (56%), secundaria a enfermedades del tejido conectivo (33%), por VIH o uso previo de anorexígenos (12%); bosentán fue la medicación oral concomitante en el 70% de los pacientes reclutados y sildenafil en el 30%.

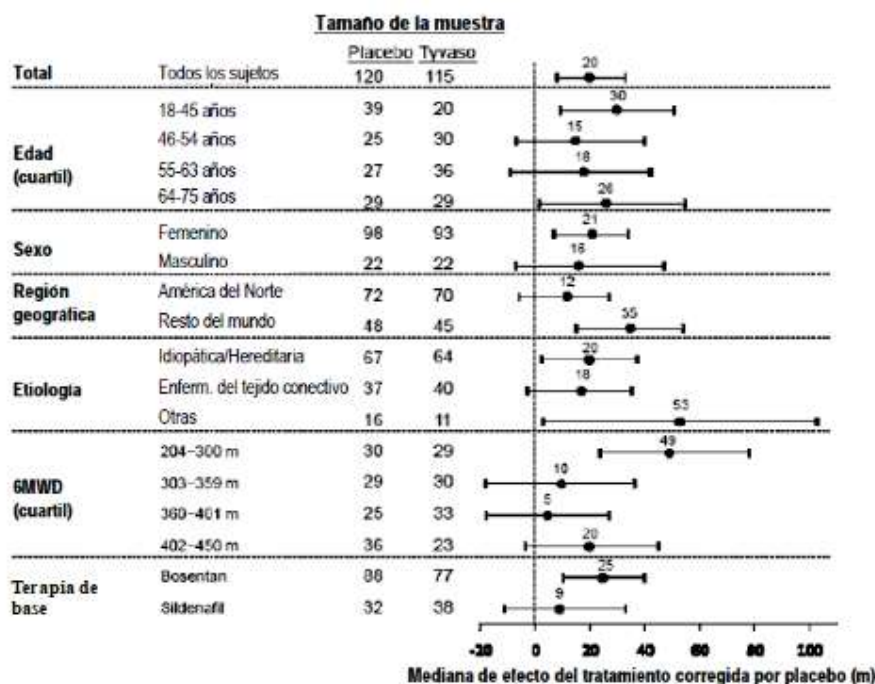
El criterio primario de valoración de eficacia fue el cambio a las 12 semanas, en la distancia en el test de caminata de seis minutos (TC6m) con respecto al valor basal. La distancia en el TC6m se midió en la exposición pico (entre 10 y 60 minutos después de la administración de la dosis), y 3-5 horas después de la administración de bosentán ó 0,5-2 horas después de la administración de sildenafil. Los pacientes que recibieron **Tyvaso** tenían una mediana del cambio (corregida por placebo) con respecto al valor basal en la distancia en el TC6m máxima de 20 metros en la Semana 12 ( $p < 0,001$ ). La distribución de estos cambios en la distancia en el TC6m con respecto al valor basal en la semana 12 fue graficada en el rango de valores observados (figura 1). La distancia en el TC6m medida en la exposición mínima (definida como la medición de la distancia en el TC6m al menos 4 horas después de la administración de la dosis) mejoró en 14 metros. No hubo evaluaciones de la distancia en el TC6m controladas con placebo realizadas después de las 12 semanas.

**Figura 1: distribución de los cambios en el TC6m con respecto al valor basal en la semana 12 durante la concentración plasmática máxima de Tyvaso**



Se calculó la mediana (corregido por placebo) del efecto del tratamiento sobre el TC6m (usando el estimador de Hodges-Lehmann) en diversas subpoblaciones definidas por cuartil de edad, sexo, región geográfica del sitio del estudio, etiología de la enfermedad, cuartil basal de TC6m y tipo de terapia de base (figura 2).

**Figura 2. Mediana (corregida por placebo) del efecto del tratamiento (estimación de Hodges-Lehmann con IC del 95%) sobre el cambio en el TC6m con respecto al valor basal en la semana 12 durante la concentración plasmática máxima de Tyvaso para distintos subgrupos**



#### Tratamiento a largo plazo de la HAP

En el seguimiento a largo plazo de pacientes que fueron tratados con **Tyvaso** en el estudio fundamental y la extensión abierta (N=206), las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia a 1, 2 y 3 años fueron del 97%, 91% y 82%, respectivamente. Estas observaciones no controladas no permiten la comparación con un grupo de control no tratado con **Tyvaso** y no pueden utilizarse para determinar el efecto a largo plazo de **Tyvaso** sobre la mortalidad.

#### *Hipertensión pulmonar asociada a EPI (Grupo 3 de la OMS)*

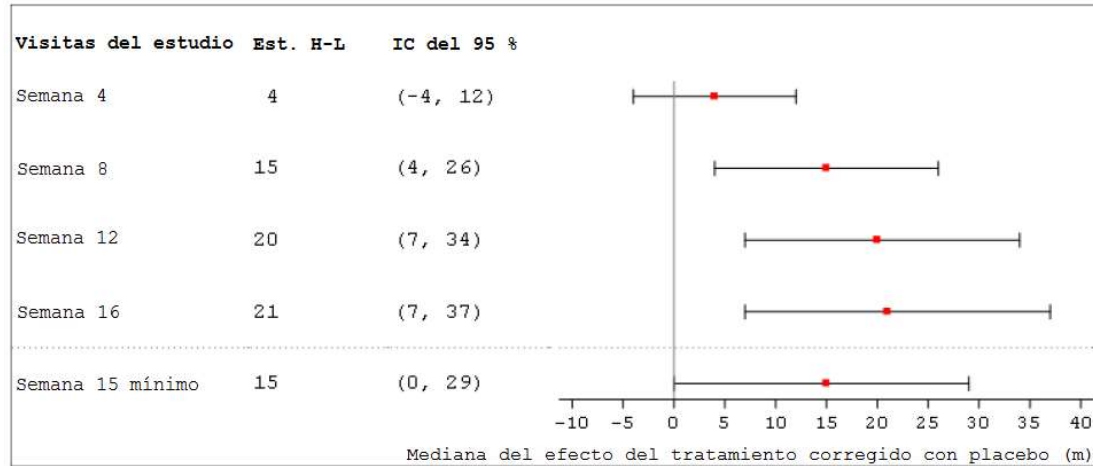
INCREASE fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 16 semanas, en el que se inscribieron 326 pacientes con HP-EPI. Los pacientes inscriptos en el estudio tenían predominantemente etiologías de neumonía intersticial idiopática (45 %) incluida fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar combinada con enfisema (25 %) y enfermedad del tejido conectivo del Grupo 3 de la OMS (22 %). La media de la distancia inicial en la TC6m fue de 260 metros.

Los pacientes del estudio INCREASE fueron aleatorizados (1:1) a placebo o a **Tyvaso** en cuatro sesiones de tratamiento diarias con una dosis objetivo de 9 inhalaciones (54 mcg) por sesión y una dosis máxima de 12 inhalaciones (72 mcg) por sesión a lo largo del estudio de 16 semanas. Aproximadamente el 75 % de los pacientes aleatorizados a **Tyvaso** se ajustaron a una dosis de 9 inhalaciones, cuatro veces o más al día, y el 48 % de los aleatorizados a **Tyvaso** alcanzaron una dosis de 12 inhalaciones, cuatro veces al día, durante el estudio.

El criterio de valoración primario de la eficacia fue el cambio en la distancia en la TC6m medida en la exposición máxima (entre 10 y 60 minutos después de la administración) en relación con el valor inicial hasta la semana 16. Los pacientes que recibieron **Tyvaso** tuvieron una mediana del cambio corregido con placebo en relación con el valor inicial en

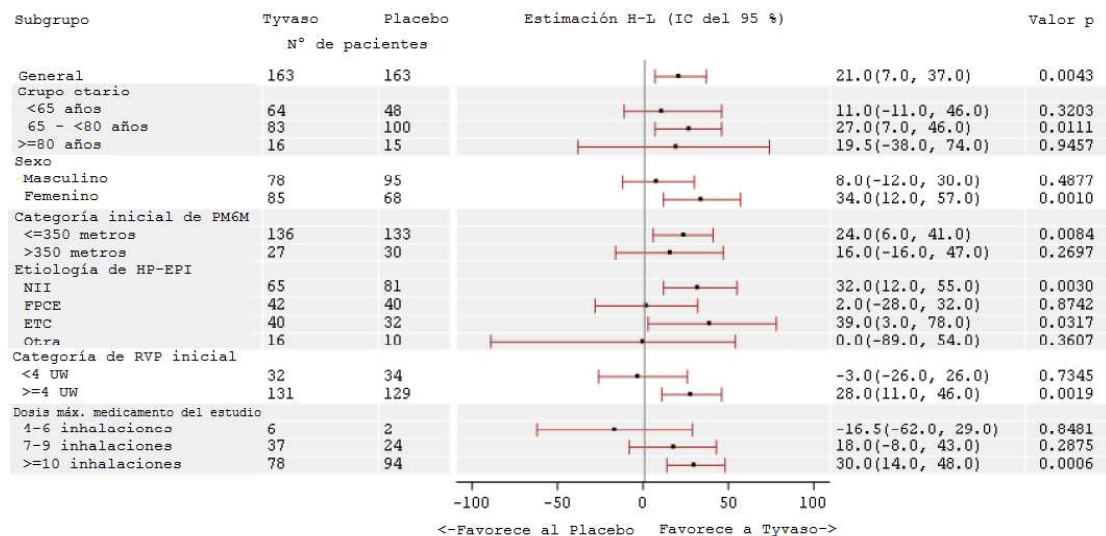
la distancia máxima en la TC6m de 21 metros en la semana 16 ( $p = 0,004$ ) utilizando una estimación de Hodges-Lehmann (Figura 3).

**Figura 3: Estimación de Hodges-Lehmann del efecto del tratamiento por visita para la distancia en la TC6m en la exposición máxima (HP-EPI)**



El efecto del tratamiento sobre la distancia en la TC6m en la semana 16 fue uniforme para varios subgrupos, incluidos la etiología de la HP-EPI, la gravedad de la enfermedad, la edad, el sexo, la hemodinámica basal y la dosis (Figura 4).

**Figura 4: Diagrama de bosque de los análisis de subgrupos de la distancia máxima en la TC6m (metros) en la semana 16 (HP-EPI)**



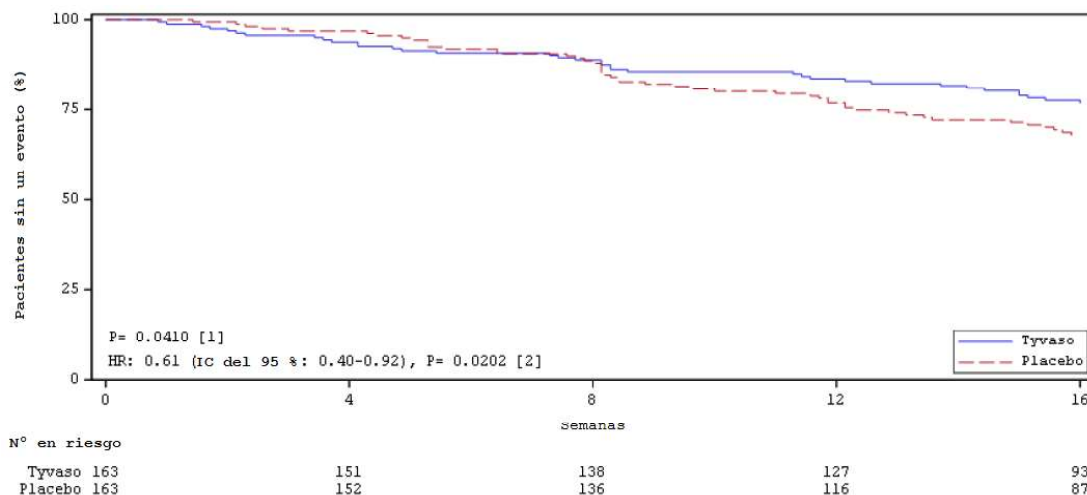
El tiempo hasta el empeoramiento clínico en el estudio INCREASE se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta que se cumplió uno de los siguientes criterios: hospitalización debido a una indicación cardiopulmonar, disminución de la distancia en la TC6m >15 % en relación con el valor inicial relacionada directamente con la HP-EPI en dos visitas consecutivas y con al menos 24 horas de diferencia, muerte (todas las causas) o trasplante de pulmón. El tratamiento con **Tyvaso** en pacientes con HP-EPI dio lugar a un número menor de hospitalizaciones. El número de muertes registradas fue el mismo para ambos grupos de tratamiento (Tabla 1). En general, el tratamiento con **Tyvaso** demostró un aumento estadísticamente significativo en el tiempo hasta el primer evento de empeoramiento clínico (prueba de rangos logarítmicos,  $p = 0,041$ ; Figura 5), y una reducción global del 39 % en el riesgo de un evento de empeoramiento clínico (HR = 0,61 [IC del 95 %; 0,40, 0,92]; Figura 5).

**Tabla 1: Eventos de empeoramiento clínico (HP-EPI)**

		<b>Tyvaso n:163 n (%)</b>	<b>Placebo n:163 n (%)</b>	<b>HR (IC del 95%)</b>
<b>Empeoramiento clínico</b>		37 (22,7%)	54 (33,1%)	0,61 (0,40-0,92)
<b>Primer Evento Contribuyente</b>	<b>Hospitalización debido a una indicación cardiopulmonar</b>	18 (11%)	24 (14,7%)	
	<b>Disminución en la distancia TC6m mayor al 15 % en relación al valor inicial relacionada directamente con la HP-EPI</b>	13 (8%)	26 (16,0%)	
	<b>Muerte (todas las causas)</b>	4 (2,5%)	4 (2,5%)	
	<b>Trasplante de pulmón</b>	2 (1,2%)	0	

		Tyvaso n:163 n (%)	Placebo n:163 n (%)	HR (IC del 95%)
Primero de cada evento	Hospitalización debido a una indicación cardiopulmonar	21 (12,9)	30 (18,4)	
	Disminución en la distancia TC6m mayor al 15 % en relación al valor inicial relacionada directamente con la HP-EPI	16 (9,8)	31 (19,0)	
	Muerte (todas las causas)	8 (4,9)	10 (6,1)	
	Trasplante de pulmón	2 (1,2)	1 (0,6)	

Figura 5: Gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta los eventos de empeoramiento clínico (HP-EPI)



### Farmacodinamia

En un ensayo clínico de 240 voluntarios sanos, una dosis única de **Tyvaso** de 54 mcg (la dosis de mantenimiento objetivo por sesión) y de 84 mcg (dosis inhalatoria supraterapéutica) prolongaron el intervalo QT corregido (Qt<sub>c</sub>) aproximadamente 10 mseg. El efecto sobre el Qt<sub>c</sub> desaparece rápidamente al descender la concentración de Treprostinil.

### Farmacocinética

La información farmacocinética para dosis únicas de Treprostinil inhalado se obtuvo en voluntarios sanos en tres estudios independientes. La exposición sistémica de Treprostinil

(Área Bajo la Curva -ABC- y concentración plasmática máxima -C<sub>máx</sub>-) después de la inhalación ha demostrado ser proporcional a las dosis administradas (18 mcg - 90 mcg).

#### ***Absorción y distribución***

En un estudio cruzado de tres períodos, la biodisponibilidad de dos dosis únicas de **Tyvaso** (18 mcg y 36 mcg) se comparó con la de Treprostinil por vía intravenosa en 18 voluntarios sanos. Los valores medios estimados de la biodisponibilidad sistémica absoluta de Treprostinil después de la inhalación fueron de aproximadamente 64% (18 mcg) y 72% (36 mcg).

Se obtuvieron datos de exposición plasmática de Treprostinil a partir de dos estudios a la dosis de mantenimiento objetivo de 54 mcg. La C<sub>máx</sub> media a la dosis objetivo fue de 0,91 y 1,32 ng/ml con un tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima (t<sub>máx</sub>) medio correspondiente de 0,25 y 0,12 horas, respectivamente. El valor medio del ABC para la dosis de 54 mcg fue de 0,81 y 0,97 h·ng/ml, respectivamente.

Después de la infusión parenteral, el volumen de distribución aparente en el estado estacionario de Treprostinil es de aproximadamente 14 litros/70 kg de peso corporal ideal. Treprostinil se une in vitro en un 91% a las proteínas plasmáticas humanas en el rango de concentración de 330-10000 mcg/litro.

#### ***Metabolismo y excreción***

Solamente el 4% del Treprostinil administrado por vía subcutánea se excreta sin cambios por la orina. Treprostinil es metabolizado sustancialmente por el hígado, principalmente por CYP2C8. Los metabolitos se excretan en la orina (79%) y las heces (13%) durante 10 días. Se detectaron cinco metabolitos aparentemente inactivos en la orina, que representan cada uno un 10-15% de la dosis administrada. Cuatro de los metabolitos son productos de la oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiloctilo y uno es un derivado glucuroconjugado (Treprostinil glucurónido).

La eliminación de Treprostinil (después de su administración subcutánea) es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 4 horas utilizando un modelo de dos compartimentos.

#### ***Poblaciones especiales***

##### ***Insuficiencia hepática***

El aclaramiento plasmático de Treprostinil, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80% en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el Treprostinil en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”; “**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**”).

##### ***Insuficiencia renal***

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

## **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

*Cada pulso de Tyvaso administra 6 mcg de Treprostinil*

**Tyvaso** está destinado para la inhalación oral utilizando el Sistema de Inhalación de **Tyvaso**, que consiste en un dispositivo de administración ultrasónico, de pulsos y sus accesorios.



**Tyvaso** se dosifica en 4 sesiones de tratamiento por día, separadas, igualmente espaciadas, durante las horas de vigilia. Cada sesión de tratamiento tomará de 2 a 3 minutos. Las sesiones de tratamiento deben llevarse a cabo con aproximadamente 4 horas de diferencia.

**Dosis inicial:** el tratamiento debe iniciarse con 3 inspiraciones de **Tyvaso** (18 mcg de Treprostinil), por sesión de tratamiento, 4 veces al día. Si no se toleran 3 inspiraciones, reducir a 1 ó 2 inspiraciones y, posteriormente, aumentar a 3 inspiraciones, según la tolerancia.

**Dosis de mantenimiento:** la dosis debe ser aumentada en 3 inspiraciones adicionales por sesión de tratamiento a intervalos de aproximadamente 1-2 semanas. Los estudios que establecieron la efectividad en pacientes con HAP y HP-EPI han utilizado dosis objetivo de 9 a 12 inhalaciones por sesión de tratamiento, cuatro veces al día. Si los efectos adversos impiden el ajuste a la dosis objetivo, **Tyvaso** debería ser continuado a la dosis máxima tolerada.

Si una sesión de tratamiento programada se pierde o se interrumpe, el tratamiento debe reanudarse lo antes posible a la dosis usual.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

La depuración plasmática del Treprostinil, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80 % en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La dosis para tratar a pacientes con insuficiencia hepática debe elevarse lentamente debido al riesgo de incremento en la exposición sistémica que puede ocasionar un aumento de los efectos adversos dependientes de la dosis. No se ha estudiado al Treprostinil en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

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

#### **Modo de administración**

**Tyvaso** debe ser utilizado solamente con el Sistema de Inhalación de **Tyvaso**. Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso para la operación del Sistema de Inhalación de **Tyvaso** y para la limpieza diaria de los componentes del dispositivo después de la última sesión de tratamiento del día. Para evitar interrupciones potenciales en la administración del medicamento a causa de mal funcionamiento del equipo, los pacientes deben tener acceso a un dispositivo Sistema de Inhalación de **Tyvaso** de repuesto.

En caso de que una sesión de tratamiento programada se pierda o se interrumpa, el tratamiento debe reanudarse lo antes posible.

No mezclar **Tyvaso** con otros medicamentos en el Sistema de Inhalación de **Tyvaso**. No se ha estudiado la compatibilidad de **Tyvaso** con otros medicamentos.

El Sistema de Inhalación de **Tyvaso** debe ser preparado para su uso cada día de acuerdo con las instrucciones de uso. Una ampolla de **Tyvaso** contiene un volumen suficiente de medicamento para las 4 sesiones de tratamiento de un solo día. Antes de la primera sesión de tratamiento, el paciente debe girar la parte superior de una sola ampolla de **Tyvaso** y exprimir todo su contenido en el vaso para el medicamento. Entre cada una de las 4 sesiones de tratamiento diario, el dispositivo debe ser tapado y guardado en posición vertical con el medicamento restante en su interior.

Al final de cada día, el vaso para el medicamento y todo medicamento sobrante deben ser desechados. El dispositivo debe limpiarse diariamente conforme a las instrucciones de uso.

Los pacientes deben evitar el contacto de la piel o los ojos con la solución de **Tyvaso**. En caso de que **Tyvaso** entre en contacto con la piel o los ojos, indicar a los pacientes lavar inmediatamente con agua. No ingiera la solución de **Tyvaso** por vía oral.

Las ampollas de **Tyvaso** son estables hasta la fecha indicada cuando se almacenan en la bolsa laminada sin abrir, a una temperatura no mayor a 30 °C. Una vez que se abre el envase laminado, las ampollas deben usarse dentro de los 7 días. Debido a que **Tyvaso** es sensible a la luz, las ampollas sin abrir deben almacenarse en la bolsa laminada.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Riesgo de hipotensión sintomática**

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

### **Riesgo de hemorragia**

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

### **Efecto de otros medicamentos sobre el Treprostínil**

La administración conjunta de un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C8 (por ejemplo gemfibrozil) puede aumentar la exposición (tanto la  $C_{máx}$  como el ABC) al Treprostínil. La administración conjunta de un inductor de enzimas del CYP2C8 (por ejemplo rifampina) puede disminuir la exposición al Treprostínil. Es probable que el aumento de la exposición incremente los eventos adversos asociados con la administración del Treprostínil, mientras que la disminución de la exposición probablemente reduzca la efectividad clínica.

### **Broncoespasmo**

Al igual que otras prostaglandinas inhaladas, **Tyvaso** puede causar broncoespasmo. Los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o hiperreactividad bronquial tienen un mayor riesgo de broncoespasmo. Asegúrese de que dichos pacientes reciban un tratamiento óptimo para la enfermedad reactiva de las vías respiratorias antes y durante el tratamiento con la Solución para Inhalar **Tyvaso**.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### ***Bosentán***

En un estudio de farmacocinética en seres humanos realizado con bosentán (250 mg/día) y una formulación oral de Treprostínil (Treprostínil dietanolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre Treprostínil y bosentán.

#### ***Sildenafil***

En un estudio de farmacocinética en seres humanos realizado con sildenafil (60 mg/día) y una formulación oral de Treprostínil (Treprostínil dietanolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre Treprostínil y sildenafil.

#### ***Efectos de los inhibidores e inductores del citocromo P450***

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 del citocromo P450 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A. Estudios de farmacocinética humana con una formulación oral de Treprostínil (Treprostínil

dietanolamina) indicaron que la coadministración de gemfibrozil, un inhibidor de enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C8, aumenta la exposición (C<sub>máx</sub> y ABC) al Treprostinil. La coadministración del inductor de enzimas del CYP2C8 rifampicina disminuye la exposición a Treprostinil. Es probable que el incremento de la exposición aumente los eventos adversos asociados con la administración de Treprostinil, mientras que la reducción de la exposición probablemente disminuya la eficacia clínica. No está claro si la seguridad y la eficacia de Treprostinil por vía inhalatoria son alteradas por inhibidores o inductores de CYP2C8.

#### ***Efecto de otros medicamentos sobre Treprostinil***

Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con Treprostinil (oral o subcutáneo) coadministrado con paracetamol (4 g/día), warfarina (25 mg/día) y fluconazol (200 mg/día), respectivamente, en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Treprostinil. Treprostinil no afecta a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la warfarina. La farmacocinética de R- y S-warfarina y la razón internacional normalizada (RIN) en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 25 mg de warfarina no se vieron afectados por la infusión subcutánea continua de Treprostinil a una tasa de infusión de 10 ng/kg/min.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### ***Embarazo***

Los limitados reportes sobre el uso de Treprostinil en mujeres embarazadas son insuficientes para afirmar que existe un riesgo de alteraciones en el desarrollo asociado al fármaco. Sin embargo existen riesgos para la madre y el feto asociados con la HAP. Los estudios en animales no mostraron efectos adversos sobre la reproducción ni el desarrollo para las exposiciones mayores a 9 y mayores a 145 veces las correspondientes en humanos en base a la C<sub>máx</sub> y el ABC respectivamente, luego de una única dosis de Treprostinil de 54 mcg, respectivamente.

Se desconoce el riesgo basal de malformaciones congénitas mayores y abortos en la población para la cual Treprostinil está indicado. Todos los embarazos clínicamente reconocidos en la población general tienen un riesgo de base de malformaciones mayores al nacer (2-4%) y de abortos (15-20 %).

Consideraciones clínicas para evaluar la relación beneficio / riesgo: la HAP se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad materna y fetal.

##### ***Lactancia***

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

##### **Uso en pacientes pediátricos**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos. Los estudios clínicos de Treprostinil no incluyeron pacientes menores de 18 años para determinar si responden de manera diferente a los pacientes mayores.

##### **Uso en pacientes de edad avanzada**

En los estudios clínicos utilizados para establecer la efectividad de **Tyvaso** en pacientes con HAP y HP-EPI, se inscribieron 268 (47,8 %) pacientes mayores de 65 años. Los efectos del tratamiento y el perfil de seguridad observados en pacientes geriátricos fueron similares a los de 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 disfunción

hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

#### **Uso en pacientes con insuficiencia hepática**

La depuración plasmática del Treprostinil , administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80 % en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La dosis para tratar a pacientes con insuficiencia hepática debe elevarse lentamente debido al riesgo de incremento en la exposición sistémica que puede ocasionar un aumento de los efectos adversos dependientes de la dosis. No se ha estudiado al Treprostinil en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### **Uso en pacientes con insuficiencia renal**

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

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que Treprostinil y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, los pacientes con insuficiencia renal pueden tener disminución del aclaramiento del medicamento y sus metabolitos y, en consecuencia, los resultados adversos relacionados con la dosis pueden ser más frecuentes.

### **TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

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

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas con Treprostinil por vía inhalatoria a una dosis objetivo de 5,26; 10,6 y 34,1 mcg/kg/día. No hubo evidencia de potencial carcinogénico asociado con Treprostinil por vía inhalatoria en ratas a niveles de exposición sistémica de hasta 35 veces la exposición clínica a la dosis de mantenimiento objetivo de 54 mcg. Estudios de toxicología genética *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostinil. Treprostinil sódico no afectó la fertilidad o el rendimiento del apareamiento de ratas machos o hembras que recibieron infusiones subcutáneas continuas a tasas de hasta 450 ng de Treprostinil/kg/min (aproximadamente 59 veces la tasa de infusión subcutánea inicial recomendada en seres humanos -1,25 ng/kg/min- y 8 veces la tasa promedio -9,3 ng/kg/min- alcanzada en ensayos clínicos, expresada en ng/m<sup>2</sup>). En este estudio, los machos fueron tratados desde 10 semanas antes del apareamiento y durante el período de apareamiento de 2 semanas. Las hembras fueron tratadas desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 6 de la gestación.

La administración oral de Treprostinil diolamina en ratones Tg.rasH2 a dosis de 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 incrementó significativamente la incidencia de tumores.

Se testeó Treprostinil diolamina *in vivo* en un ensayo de micronúcleos en ratas y no indujo un incremento en la incidencia de eritrocitos policromáticos micronucleados.

#### **Toxicología y/o farmacología en animales**

En un estudio de dos años en ratas con Treprostinil por inhalación con dosis objetivo de 5,26, 10,6 y 34.1 mcg/kg por día, hubo más muertes (11) en los grupos de dosis medias y altas de Treprostinil durante las primeras 9 semanas del estudio, en comparación con una muerte en los grupos de control. En el nivel de dosis alta, los machos mostraron una mayor incidencia de inflamación en los dientes y la glándula prepucial, y las hembras mostraron mayores incidencias de inflamación e hiperplasia urotelial en la vejiga urinaria. Las exposiciones en ratas con niveles de dosis medias y altas fueron de alrededor de 15 y 35

veces, respectivamente, la exposición clínica con la dosis de mantenimiento objetivo de 54 mcg.

### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas potenciales se describen en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

- disminución de la presión arterial sistémica.
- hemorragia.

#### Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos

Dado 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.

#### *Hipertensión arterial pulmonar*

En un estudio de 12 semanas controlado con placebo (TRIUMPH I) de 235 pacientes con HAP (grupo I de la OMS y casi todos de clase funcional III de la NYHA), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con **Tyvaso** incluyeron: tos e irritación de garganta, dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales, dolor muscular, mandibular u óseo, mareos, enrojecimiento y síncope. La tabla 1 lista las reacciones adversas que se produjeron a una tasa de al menos el 4% y fueron más frecuentes en los pacientes tratados con **Tyvaso** que con placebo.

**Tabla 1: eventos adversos en  $\geq 4\%$  de los pacientes con HAP que recibieron Tyvaso que se presentaron con mayor frecuencia que con placebo (\*)**

Evento adverso	Tratamiento	
	Tyvaso (n:115)	Placebo (n:120)
Tos	62 (54)	35 (29)
Dolor de cabeza	47 (41)	27 (23)
Irritación de garganta /Dolor faringolaríngeo	29 (25)	17 (14)
Náuseas	22 (19)	13 (11)
Enrojecimiento	17 (15)	1 (menor a 1)
Síncope	7 (6)	1 (menor a 1)

\* Mayor que con placebo en más del 3%

La seguridad de **Tyvaso** también se examinó en un estudio de extensión abierto, a largo plazo, en el que fueron tratados 206 pacientes con una duración media de 2,3 años, con una exposición máxima de 5,4 años. El ochenta y nueve por ciento (89%) de los pacientes alcanzó la dosis objetivo de nueve inspiraciones cuatro veces al día. El cuarenta y dos por ciento (42%) de los pacientes alcanzó una dosis de 12 inspiraciones cuatro veces al día.

Los eventos adversos durante este estudio de dosificación crónica son cualitativamente similares a los observados en el ensayo controlado con placebo de 12 semanas de duración. En un estudio prospectivo, observacional, que comparó pacientes que recibían **Tyvaso** (958 pacientes-año de exposición) y un grupo control tratado con otras terapias aprobadas para la HAP (1094 pacientes-año), **Tyvaso** estuvo asociado a una alta tasa de tos (16,2 vs 10,9 por 100 pacientes-año), irritación de garganta (4,5 vs 1,2 por 100 pacientes-año), molestia nasal (2,6 vs 1,3 por 100 pacientes-año) y hemoptisis (2,5 vs 1,3 por 100 pacientes-año), comparado con el grupo control.

#### ***Hipertensión pulmonar asociada con EPI***

En un estudio de 16 semanas, controlado con placebo (INCREASE) de 326 pacientes con HAP-EPI (Grupo 3 de la OMS), las reacciones adversas fueron similares a la experiencia en estudios de HAP.

#### **Experiencia poscomercialización**

Se ha identificado la reacción adversa de angioedema durante el uso de Tyvaso después de su aprobación. Debido a que esta reacción es informada de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En general, los síntomas de sobredosis con **Tyvaso** incluyen enrojecimiento, dolor de cabeza, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Debe brindarse atención de soporte general hasta que los síntomas de sobredosis desaparezcan.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

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

#### **PRESENTACIONES**

Envase por 28 ampollas (cada envase contiene 7 bolsas laminadas con 4 ampollas cada una).

Envase por 28 ampollas (cada envase contiene 7 bolsas laminadas con 4 ampollas cada una) + kit para inhalación: 2 dispositivos para inhalación + accesorios: pieza de inhalación, boquilla, cubierta para filtro, vasos para el medicamento, membranas de filtro (Kit de Inicio).

Envase por 28 ampollas (cada envase contiene 7 bolsas laminadas con 4 ampollas cada una) + accesorios: pieza de inhalación, boquilla, cubiertas para filtro, vasos para el medicamento, membrana de filtro (Kit de Recambio Mensual).

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Una vez abierta la bolsa que contiene las ampollas, utilizar las ampollas dentro de los 7 días.**

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.796.  
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

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

Elaborado por: United Therapeutics Corporation. 1040 Silver Spring, MD 20910. 55TW Alexander Drive PO Box 14186 Research Triangle Park, NC 27709. Estados Unidos.  
Importado, comercializado y distribuido por:



*Ética al servicio de la salud*

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

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

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

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



HRYCIUK Nadina Mariana  
CUIL 27205366208



ECHEVERRIA Paula Fernanda  
CUIL 27177154259



*Ética al servicio de la salud*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-104261015- BAGO - prospectos - Certificado N57.796

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.