

TYVASO

(treprostinila)

Pint Pharma

0,6 mg/ml

Solução inalatória

BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tyvaso
treprostinila

APRESENTAÇÃO:

Tyvaso é apresentado em ampolas de 2,9 ml, contendo 1,74 mg de treprostinila (0,6 mg/ml).

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada ml contém 0,6 mg de treprostinila, como treprostinila sódica.

Cada ampola de 2,9 ml de solução inalatória contém 1,74 mg de treprostinila (sal de sódio formado *in situ* durante a fabricação do produto).

Excipientes: cloreto de sódio, citrato de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÃO

Tratamento da hipertensão pulmonar associada à doença pulmonar intersticial (HP - DPI) para melhorar a capacidade de exercício em pacientes adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipertensão Pulmonar Associada à Doença Pulmonar Intersticial (HP-DPI)

INCREASE foi um estudo de 16 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico que recrutou 326 pacientes com HP-DPI. Os pacientes recrutados no estudo tinham predominantemente etiologias de pneumonia intersticial idiopática (45%), incluindo fibrose pulmonar idiopática, fibrose pulmonar combinada e enfisema (25%), e doença do tecido conjuntivo do Grupo 3 da OMS (22%) (WHO Group 3). A média do 6MWD inicial (*six-minute walk test*, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)) era de 260 metros.

Os pacientes do estudo INCREASE foram randomizados (1:1) para placebo ou Tyvaso em 4 sessões diárias de tratamento com uma dose alvo de 9 inalações (54 mcg) por sessão e uma dose máxima de 12 inalações (72 mcg) por sessão ao longo das 16 semanas de estudo. Aproximadamente 75% dos pacientes randomizados para Tyvaso titularam até uma dose de 9 inalações, 4 vezes ao dia ou mais, com 48% dos pacientes randomizados para Tyvaso atingindo uma dose de 12 inalações, 4 vezes ao dia durante o estudo.

O *endpoint* primário de eficácia foi a mudança do teste 6MWD medido no pico de exposição (entre 10 e 60 minutos após a dosagem) do início até a semana 16. Os pacientes que receberam Tyvaso tiveram uma mudança na mediana corrigida por placebo no pico inicial do teste 6MWD de 21 metros na semana 16 ($p=0,004$) usando a estimativa de Hodges-Lehmann.

O efeito do tratamento no teste 6MWD na semana 16 foi consistente para vários subgrupos, incluindo a etiologia do HP-DPI, gravidade da doença, idade, sexo, hemodinâmica de base e dose.

O tempo até o agravamento clínico no estudo INCREASE foi definido como o tempo de randomização até que 1 dos seguintes critérios fosse atingido: hospitalização devido a um quadro cardiopulmonar, diminuição no teste 6MWD >15% do inicial diretamente relacionada à HP-DPI em 2 visitas consecutivas e com pelo menos 24 horas de intervalo, morte (todas as causas), ou transplante pulmonar. O tratamento com Tyvaso em pacientes com HP-DPI resultou em menos hospitalizações numericamente. Os números de mortes relatadas foram os mesmos para ambos os grupos de tratamento (Tabela 1). Em geral, o tratamento com Tyvaso demonstrou um aumento estatisticamente significativo no tempo até o primeiro evento clínico de piora (teste *log-rank* $p=0,041$), e uma redução geral de 39% no risco de um evento clínico de piora

(HR=0,61 [95% CI; 0,40, 0,92].

Tabela 1. Eventos de agravamento clínico (HP - DPI)

		Tyvaso n=163 n (%)	Placebo n=163 n (%)	HR (95% CI)
Piora Clínica		37 (22,7%)	54 (33,1%)	0,61 (0,40; 0,92)
Primeiro evento contributivo	Hospitalização devido a quadro cardiopulmonar	18 (11,0%)	24 (14,7%)	
	Diminuição do teste 6MWD >15% em relação ao inicial diretamente relacionada a HP- DPI	13 (8,0%)	26 (16,0%)	
	Morte (todas as causas)	4 (2,5%)	4 (2,5%)	
	Transplante pulmonar	2 (1,2%)	0	
O primeiro de cada evento	Hospitalização devido a quadro cardiopulmonar	21 (12,9)	30 (18,4%)	
	Diminuição do teste 6MWD >15% em relação ao inicial diretamente relacionada a HP - DPI	16 (9,8%)	31 (19,0%)	
	Morte (todas as causas)	8 (4,9%)	10 (6,1%)	
	Transplante pulmonar	2 (1,2%)	1 (0,6%)	

População pediátrica

Não há dados de estudos clínicos realizados com comparador ativo em pacientes com HP - DPI.

Referências Bibliográficas

Waxman, A., Restrepo-Jaramillo, R., Thenappan, T., Ravichandran, A., Engel, P., Bajwa, A., Allen, R., Feldman, J., Argula, R., Smith, P., Rollins, K., Deng, C., Peterson, L., Bell, H., Tapson, V., Nathan, S.D., (2021). Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*; 384: 325-334.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A treprostinila é análoga a prostaciclina. Ela exerce um efeito direto de vasodilatação sobre a circulação arterial pulmonar e sistêmica e, inibe a agregação plaquetária.

Efeitos farmacodinâmicos

Em um ensaio clínico com 240 voluntários saudáveis, doses únicas de Tyvaso 54 mcg (a dose alvo de manutenção por sessão) e 84 mcg (dose de inalação supraterápica) prolongaram o intervalo QTc corrigido em aproximadamente 10 ms. O efeito QTc se dissipou rapidamente à medida que a concentração de treprostinila diminuiu.

Propriedades farmacocinéticas

As informações farmacocinéticas para doses únicas de treprostinila inalada foram obtidas em voluntários saudáveis em 3 estudos separados. A exposição sistêmica da treprostinila (AUC e C_{máx}) após a inalação

mostrou-se proporcional às doses administradas (18 mcg a 90 mcg).

Absorção

Em um estudo *crossover* sequencial de 3 períodos, a biodisponibilidade de 2 doses únicas de Tyvaso (18 mcg e 36 mcg) foi comparada com a de treprostinila intravenosa em 18 voluntários saudáveis. As estimativas médias da biodisponibilidade sistêmica absoluta da treprostinila após a inalação foram aproximadamente 64% (18 mcg) e 72% (36 mcg).

Os dados de exposição plasmática de treprostinila inalada foram obtidos de 2 estudos na dose de manutenção alvo, 54 mcg. O $C_{\text{máx}}$ médio na dose alvo foi de 0,91 e 1,32 ng/mL com $T_{\text{máx}}$ médio correspondente de 0,25 e 0,12 h, respectivamente. A AUC média para a dose de 54 mcg foi de 0,81 e 0,97 h·ng/mL, respectivamente.

Distribuição

Após a infusão parenteral, o volume de distribuição aparente (V_d) de treprostinila em estado de equilíbrio é de aproximadamente 14 L/70 kg de peso corporal ideal.

In vitro, a treprostinila é 91% ligada as proteínas plasmáticas na faixa de concentração de 330 a 10.000 mcg/L.

Biotransformação

Da treprostinila administrada via subcutânea, apenas 4% são excretadas inalteradas na urina. Os metabolitos são excretados na urina (79%) e nas fezes (13%) durante 10 dias. Cinco metabólitos aparentemente inativos foram detectados na urina, cada um respondendo por 10 a 15% da dose administrada. Quatro dos metabólitos são produtos de oxidação da cadeia lateral do 3-hidroxi octilo e 1 é um derivado do glucuroconjugado (glucuronida de treprostinila).

Um estudo *in vitro* não demonstrou nenhum potencial inibitório da treprostinila para as isoenzimas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A).

Além disso, a administração de treprostinila não teve efeito indutor sobre a proteína microsomal hepática, citocromo P450 (CYP) ou sobre as atividades das isoenzimas CYP1A, CYP2B e CYP3A.

Foram realizados estudos de interação com drogas com treprostinila (oral ou subcutânea) coadministradas com acetaminofeno (4 g/dia), varfarina (25 mg/dia) e fluconazol (200 mg/dia), respectivamente, em voluntários saudáveis. Estes estudos não mostraram um efeito clinicamente significativo na farmacocinética da treprostinila. Um estudo realizado com varfarina não encontrou nenhuma interação farmacodinâmica aparente nem farmacocinética entre a treprostinila e a varfarina.

O metabolismo da treprostinila envolve principalmente o CYP2C8.

Eliminação

Os dados de exposição plasmática de treprostinila inalada foram obtidos de 2 estudos na dose-alvo de manutenção, 54 mcg. Após uma dose única de 54 mcg de treprostinila inalada, a meia-vida terminal média foi de aproximadamente 33 minutos.

Populações especiais:

- Insuficiência hepática

A depuração plasmática da treprostinila, administrada por via subcutânea, foi reduzida em até 80% em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada em comparação com adultos saudáveis. A treprostinila não foi estudada em pacientes com grave insuficiência hepática.

- Insuficiência Renal

Em pacientes com insuficiência renal grave que requerem diálise (n=8), a administração de uma dose de 1 mg de treprostinila administrada oralmente antes e depois da diálise resultou em $AUC_{0-\text{inf}}$ que não foi significativamente alterada em comparação com indivíduos saudáveis.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não-clínicos não revelam nenhum perigo especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial

cancerígeno, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento.

- Carcinogênese, Mutagênese, Deficiência da Fertilidade

Um estudo de carcinogenicidade de 2 anos foi realizado em ratos com a inalação de treprostínila nas doses alvo de 5,26, 10,6 e 34,1 mcg/kg/dia. Não houve evidência de potencial carcinogênico associado à inalação da treprostínila em ratos em níveis de exposição sistêmica de até 35 vezes a exposição clínica na dose alvo de manutenção de 54 mcg.

Estudos de toxicologia genética *in vitro* e *in vivo* não demonstraram nenhum efeito mutagênico ou clastogênico da treprostínila.

Treprostínila sódica foi testada *in vivo* em um ensaio de micronúcleo em ratos e não induziu um aumento na incidência de eritrócitos policromáticos micronucleados.

Treprostínila sódica não afetou a fertilidade ou o desempenho de acasalamento de ratos machos ou fêmeas, que receberam infusões subcutâneas contínuas a taxas de até 450 ng de treprostínila/kg/min. Neste estudo, os machos receberam a dose a partir de 10 semanas antes do acasalamento e durante o período de acasalamento de 2 semanas. As fêmeas receberam a dose a partir de 2 semanas antes do acasalamento até o 6º dia gestacional.

- Gravidez

Em estudos com animais, não foram observados efeitos adversos na reprodução e de desenvolvimento para a treprostínila em ≥ 9 e ≥ 145 vezes a exposição humana quando baseado em $C_{\text{máx}}$ e AUC, respectivamente, após uma dose de 54 mcg de treprostínila.

Estudos de reprodução animal foram conduzidos com treprostínila via administração subcutânea contínua e com treprostínila diolamina administrada por via oral. Em estudos com treprostínila diolamina administrada da forma oral, não foram determinadas doses de efeito adverso para viabilidade/crescimento fetal, desenvolvimento fetal (teratogenicidade) e desenvolvimento pós-natal em ratos. Em ratas prenhas, nenhuma evidência de dano ao feto foi observada após a administração oral de treprostínila diolamina na dose mais alta testada (20 mg/kg/dia), o que representa cerca de 154 e 1479 vezes a exposição humana, com base na $C_{\text{máx}}$ e AUC, respectivamente, após uma dose única de Tyvaso de 54 mcg. Em coelhas prenhas, ocorreram malformações fetais externas e de tecidos moles e malformação do esqueleto fetal. A dose em que não foram observados efeitos adversos (0,5 mg/kg/dia) representa cerca de 9 e 145 vezes a exposição humana, com base na $C_{\text{máx}}$ e AUC, respectivamente, após uma dose única de Tyvaso de 54 mcg. Não foram observados efeitos relacionados ao tratamento com treprostínila no trabalho de parto e no parto em estudos com animais. Os estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana.

- Toxicologia, Farmacologia

Em um estudo de 2 anos em ratos com inalação de treprostínila em doses alvo de 5,26, 10,6 e 34,1 mcg/kg/dia, houve mais mortes (11) nos grupos de treprostínila de dose média e alta durante as primeiras 9 semanas do estudo, em comparação com 1 nos grupos de controle. No nível de altas doses, os machos mostraram uma maior incidência de inflamação nos dentes e glândula prepucial, e as fêmeas mostraram maiores incidências de inflamação e hiperplasia urotelial na bexiga urinária. As exposições em ratos em níveis médios e altas doses foram cerca de 15 e 35 vezes, respectivamente, a exposição clínica na dose de manutenção alvo de 54 mcg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A treprostínila é um vasodilatador pulmonar e sistêmico. Em indivíduos que apresentam baixa pressão arterial sistêmica, o tratamento com treprostínila pode aumentar o risco de hipotensão sistêmica. O tratamento não é recomendado para pacientes com pressão arterial sistólica inferior a 85 mmHg. É recomendado monitorar a pressão arterial sistêmica e a frequência cardíaca durante qualquer mudança na dose, com instruções para interromper a infusão se sintomas de hipotensão se desenvolverem, ou se for detectada uma pressão arterial sistólica de 85 mmHg ou inferior.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Os pacientes com insuficiência hepática devem ser dosados com cautela (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Sangramento

Recomenda-se cautela em situações em que a treprostínila pode aumentar o risco de sangramento por inibir a agregação plaquetária (vide item “9. Reações Adversas”).

A coadministração de um inibidor da enzima do citocromo P450 (CYP) 2C8 (por exemplo, genfibrozila) pode aumentar a exposição (tanto $C_{\text{máx}}$ como AUC) a treprostínila. O aumento da exposição pode aumentar os eventos adversos associados à administração da treprostínila. A redução da dose de treprostínila deve ser considerada (vide item “6. Interações Medicamentosas”).

A coadministração de um indutor enzimático CYP2C8 (por exemplo, rifampicina) pode diminuir a exposição a treprostínila. A diminuição da exposição é susceptível a redução da eficácia clínica. O aumento da dose de treprostínila deve ser considerado (vide item “6. Interações Medicamentosas”).

Broncoespasmo

Como outras prostaglandinas inaladas, Tyvaso pode causar broncoespasmo agudo. Pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), ou outra hiper-reatividade brônquica, correm maior risco de broncoespasmo. Assegurar que tais pacientes sejam tratados de forma otimizada para doenças reativas das vias aéreas antes e durante o tratamento com Tyvaso.

Gravidez

Não há dados ou há uma quantidade limitada de dados provenientes do uso de treprostínila em mulheres grávidas. Os estudos com animais são insuficientes com relação à toxicidade reprodutiva (vide item “3. Características Farmacológicas”). Tyvaso só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto. Em mulheres com potencial para engravidar, recomenda-se contracepção durante o tratamento com Tyvaso.

Amamentação

Não se sabe se a treprostínila e seus metabolitos são excretados no leite humano.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis (vide item “3. Características Farmacológicas”).

Categoria de gravidez – B - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O início do tratamento ou ajustes de dosagem pode ser acompanhado de efeitos indesejáveis, tais como hipotensão sistêmica sintomática ou tonturas que podem prejudicar a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Diuréticos, agentes anti-hipertensivos ou outros vasodilatadores**

A administração concomitante de treprostínila com diuréticos, agentes anti-hipertensivos ou outros

vasodilatadores aumenta o risco de hipotensão sistêmica.

Inibidores de agregação de plaquetas, incluindo AINEs e anticoagulantes

A treprostinila pode inibir a função plaquetária. A administração concomitante de Tyvaso com inibidores de agregação plaquetária, incluindo AINEs, doadores de óxido nítrico ou anticoagulantes, pode aumentar o risco de sangramento. A vigilância dos pacientes em uso de anticoagulantes deve ser mantida de acordo com as recomendações da prática médica convencional ao monitorar tais tratamentos. O uso concomitante de outros inibidores de plaquetas deve ser evitado em pacientes que estejam tomando anticoagulantes. A infusão subcutânea contínua de treprostinila não teve efeito sobre a farmacodinâmica e farmacocinética de uma dose única (25 mg) de varfarina. Não há dados disponíveis sobre as interações potenciais que levam ao aumento do risco de sangramento se a treprostinila for co-prescrita com doadores de óxido nítrico.

Furosemida

A depuração plasmática de treprostinila pode ser ligeiramente reduzida em pacientes tratados com furosemida. Esta interação provavelmente se deve a algumas características metabólicas comuns compartilhadas por ambos os compostos (grupo glucuroconjugação de carboxilato).

Citocromo P450 (CYP) 2C8 Indutores/Inibidores de Enzimas

- Genfibrozila

Estudos farmacocinéticos humanos com treprostinila diolamina oral indicaram que a coadministração do citocromo P450 (CYP) 2C8 inibidor da enzima genfibrozila dobra a exposição (tanto C_{max} como AUC) a treprostinila. Não foi determinado se a segurança e a eficácia da treprostinila pela via inalatória são alteradas pelos inibidores do CYP2C8. Se um inibidor de CYP2C8 (por exemplo, genfibrozila, trimetoprima e deferassirox) for adicionado ou subtraído dos medicamentos do paciente após o período de titulação, o ajuste da dose de treprostinila deve ser considerado (vide item “8. Posologia e Modo de Usar” e item “3. Características Farmacológicas”).

- Rifampicina

Estudos farmacocinéticos humanos com treprostinila diolamina oral indicaram que a coadministração da rifampicina indutora da enzima CYP2C8 diminui a exposição a treprostinila (em aproximadamente 20%). Não foi determinado se a segurança e a eficácia da treprostinila pela via inalatória são alteradas pela rifampicina. Se a rifampicina for adicionada ou subtraída dos medicamentos do paciente após o período de titulação, o ajuste da dose de treprostinila deve ser considerada.

Os indutores CYP2C8 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e erva de São João) podem reduzir a exposição a treprostinila. Se um indutor de CYP2C8 for adicionado ou subtraído da medicação do paciente após o período de titulação, o ajuste da dose de treprostinila deve ser considerado.

- Bosentana

Em um estudo farmacocinético humano realizado com bosentana (250 mg/dia) e treprostinila diolamina (dose oral 2 mg/dia), não foram observadas interações farmacocinéticas entre treprostinila e bosentana.

- Sildenafil

Em um estudo farmacocinético humano realizado com sildenafil (60 mg/dia) e treprostinila diolamina (dose oral 2 mg/dia), não foram observadas interações farmacocinéticas entre treprostinila e sildenafil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ° a 30 °C). Proteger da luz. Manter na embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz. **Após aberta a ampola, válida por 1 dia. Após aberto o envoltório, válido por 7 dias.**

Este medicamento tem o prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Uma vez que a ampola é aberta, devem ser usadas até 24 horas. Depois que o conteúdo da ampola for transferido para o copo de medicamento, a solução não deve permanecer no dispositivo por mais de 24 horas. Qualquer solução restante deve ser descartada ao final do dia.

Uma vez que o envelope de alumínio é aberto, as ampolas devem ser usadas ou descartadas em até 7 dias após a primeira abertura.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

A solução para inalação Tyvaso é fornecida em ampolas transparentes de PEBD de 2,9 mL, acondicionadas em grupos de 4 ampolas em um envelope de alumínio. O Tyvaso é uma solução límpida, incolor a levemente amarelada, contendo 1,74 mg de treprostínila por ampola, na concentração de 0,6 mg/mL.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Tyvaso é destinado à inalação oral, utilizando o sistema de inalação de Tyvaso, específico do medicamento. Este sistema é composto por um dispositivo de administração ultrassônico e pulsado, acompanhado de seus acessórios.

Tyvaso é administrado por inalação em 4 sessões de tratamento separadas, igualmente espaçadas por dia, durante o dia. Cada sessão de tratamento consiste em um número de inalações que o médico prescrever individualmente. As sessões de tratamento devem ter um intervalo de aproximadamente 4 horas e levarão de 2 a 3 minutos cada uma.

A dose administrada é de aproximadamente 6 microgramas de treprostínila por única inalação.

A dose inalada é a dose que está disponível para o paciente após a passagem pelo bocal do sistema de inalação do Tyvaso.

Uma ampola de Tyvaso contém um volume suficiente de medicamento para todas as 4 sessões de tratamento em um único dia.

Tyvaso deve ser usado somente com o sistema de inalação Tyvaso.

- Dosagem inicial:

O tratamento deve ser iniciado com 3 inalações de Tyvaso (18 mcg de treprostínila) por sessão de tratamento 4 vezes por dia. Se 3 inalações forem mal toleradas, a dose inicial deve ser reduzida para 1 ou 2 inalações e posteriormente aumentada para 3 inalações, conforme tolerado.

- Dosagem de manutenção:

A dose deve ser aumentada sob supervisão médica, em mais 3 inalações por sessão de tratamento, 4 vezes ao dia em intervalos de aproximadamente 1 a 2 semanas.

Titule para atingir doses de manutenção de 9 a 12 inalações por sessão de tratamento, 4 vezes ao dia (vide item “3. Características Farmacológicas”).

A dose deve ser ajustada individualmente e sob supervisão médica, a fim de alcançar uma dose de manutenção na qual os sintomas melhorem e que seja tolerada pelo paciente.

Não há evidências que sugiram ou suspeitem que pacientes usando a solução inalatória de treprostínila correriam o risco de sintomas de abstinência ou efeitos rebote associados à descontinuação da terapia. Caso uma sessão programada de tratamento seja esquecida ou interrompida, a terapia deve ser retomada o mais rápido possível.

Populações especiais

- Idosos

Estudos clínicos de Tyvaso em pacientes idosos com HP-DPI mostraram que os efeitos do tratamento e o perfil de segurança observados em 214 (65,6%) pacientes com 65 anos ou mais eram similares aos pacientes mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa.

- Pacientes com insuficiência hepática

A depuração plasmática da treprostinila, administrada por via subcutânea, foi reduzida até 80% em indivíduos que apresentavam insuficiência hepática leve a moderada. Portanto, é aconselhável ter cuidado ao tratar pacientes com insuficiência hepática devido ao risco de um aumento na exposição sistêmica que pode reduzir a tolerabilidade e levar a um aumento dos efeitos adversos dose-dependentes. A treprostinila inalada não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave.

- Pacientes com insuficiência renal

Não são necessários ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal. A treprostinila não é eliminada por diálise.

- População pediátrica

A segurança e eficácia de Tyvaso em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Método de administração

Tyvaso é destinado ao uso por inalação somente por nebulização. A solução de inalação pronta para uso de Tyvaso deve ser administrada somente usando o sistema de inalação Tyvaso (vide item “7. Cuidados de Armazenamento”). A eficácia e tolerabilidade da treprostinila inalada quando administrada com outros sistemas de nebulização, que fornecem diferentes características de nebulização da solução de treprostinila, não foram estabelecidas.

Os pacientes que iniciam o tratamento com Tyvaso devem ser treinados para usar o sistema de inalação Tyvaso, supervisionado de perto pelo profissional de saúde, para garantir que a dose e a velocidade da inalação sejam bem toleradas.

Tyvaso deve ser usado somente com o sistema de inalação Tyvaso, que consiste em um dispositivo de administração ultrassônico, pulsado e seus acessórios. Os pacientes devem seguir as instruções de uso do sistema de inalação Tyvaso.

O sistema de inalação Tyvaso deve ser preparado para uso diário de acordo com as instruções de uso (vide Manual de Instruções de uso do sistema de inalação Tyvaso). Antes da primeira sessão de tratamento, o paciente deve torcer a tampa de uma única ampola de Tyvaso e colocar todo o conteúdo para dentro do copo para o medicamento.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos no sistema de inalação Tyvaso (vide Manual de Instruções de uso dos acessórios do sistema de inalação Tyvaso).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comumente relatadas em estudos clínicos com treprostinila inalada são tosse, irritação da garganta, dor de cabeça, tonturas e diarreia, ocorrendo a uma taxa de pelo menos 10%. A maioria dessas reações é mais frequente durante a fase inicial de titulação.

Lista tabelada de reações adversas

Reações adversas observadas em estudos controlados por placebo e experiência pós-comercialização com

treprostínila são classificadas de acordo com a frequência usando a seguinte convenção:

- Muito comum ($\geq 1/10$);
- Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
- Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);
- Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);
- Muito raro ($< 1/10.000$);
- Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Classe de órgão do sistema	Muito comum	Comum	Incomum	Desconhecido
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ¹	Náusea ¹ , Vômito ¹ , Desconforto abdominal, Boca seca	Hemorragia gastrointestinal	
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Fadiga, dores no peito, astenia, edema, secreção		
Infecções e infestações		Infecção do trato respiratório superior, Pneumonia	Bronquite	
Metabolismo e distúrbios nutricionais		Diminuição do apetite, Retenção de fluidos		
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo		Dor na mandíbula ¹ , Dor na extremidade ¹	Mialgia, Artralgia	
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça ¹ , Tonturas	Pré-síncope, Disgeusia, Síncope	Tremor, dor de cabeça sinusal	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Tosse ¹ , irritação da garganta ¹	Dor orofaríngea, epistaxe, hemoptise, congestão nasal, tosse produtiva, insuficiência respiratória aguda	Congestão pulmonar, rinorreia, broncoespasmo ³	
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo			Petéquias, prurido	
Distúrbios vasculares		Hipotensão, ruborização ¹		Eventos de sangramento ²

^{1,2,3} Vide seção "Descrição de reações adversas selecionadas".

Descrição de reações adversas selecionadas

Eventos adversos transitórios ou manejáveis

Estes efeitos são geralmente reversíveis durante o tratamento ou com redução da exposição, e manejáveis com tratamento sintomático. Na prática clínica, observou-se que os eventos gastrointestinais responderam a medicamentos antidiarreicos e antieméticos. Os eventos associados à dor têm sido frequentemente tratados com analgésicos; e irritação da garganta, com spray analgésico oral.

Eventos de sangramento

Treprostínila inibe a agregação plaquetária e pode aumentar o risco de sangramento, particularmente entre os pacientes que recebem anticoagulantes e terapias antiplaquetárias concomitantes (vide item "5. Advertências e precauções" e item "6. Interações Medicamentosas"). Os eventos de sangramento relatados a partir de estudos clínicos e o cenário pós-comercialização variam, em gravidade, de eventos menores a graves.

Broncoespasmo

Como outras prostaglandinas inaladas, Tyvaso pode causar broncoespasmo agudo (vide item "5. Advertências e Precauções"). Os pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), ou

outra hiper-reatividade brônquica, correm maior risco de broncoespasmo. Assegurar que tais pacientes sejam tratados de forma otimizada para doenças reativas das vias aéreas antes e durante o tratamento com Tyvaso.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas de superdose com Tyvaso incluem rubor, dor de cabeça, hipotensão, náuseas, vômitos e diarreia. Recomenda-se fornecer cuidados gerais de suporte até que os sintomas de superdose tenham sido resolvidos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3900.0013

Produzido por:

Woodstock Sterile Solutions, Inc.
2210 Lake Shore Drive, Illinois 60098
Woodstock, EUA

ou

United Therapeutics Corporation (UTC)
1040 Spring Street, Maryland (MD) 2091
Silver Spring, EUA

Importado e registrado por:

Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda
Rua Nelson Pontes, 125, Bloco 03, Jardim Margarida CEP 06739-024
Vargem Grande Paulista – SP

CNPJ nº 21.896.000/0001-91

SAC 0800 306 0686

sac.brasil@pint-pharma.com

Venda Sob Prescrição



TYV_BR01_USPI_MAY_2022

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
-	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2024	0078597/24-1	MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo (novo IFA análogo)-via de desenvolvimento completo	29/07/2026	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	0,6 MG/ML SOL INAL OR CT ENVOL 28 AMP PLAS PEBD TRANS X 2,9 ML 0,6 MG/ML SOL INAL OR CT ENVOL 28 AMP PLAS PEBD TRANS X 2,9 ML + INAL