

BUENOS AIRES, 26 DE ABRIL DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000180-16-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 3999

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 3999



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TREXONIL y nombre/s genérico/s TREPROSTINIL , la que será elaborada según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 21/11/2016 16:06:37, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 21/11/2016 16:06:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 21/11/2016 16:06:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 21/11/2016 16:06:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 21/11/2016 16:06:37 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización dela especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, eltitular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del

DISPOSICIÓN N° 3999



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000180-16-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080



TREXONIL® / TREPROSTINIL 0,6 mg/ml – Solución para inhalar

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TREXONIL® TREPROSTINIL 0,6 mg/ml Solución para inhalar

Venta bajo receta
Industria Argentina

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

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

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

TREXONIL® es un medicamento utilizado en adultos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), que es la presión arterial alta en las arterias de los pulmones. **TREXONIL®** puede mejorar la capacidad para hacer ejercicio en personas que también utilizan bosentán o sildenafil, otros fármacos para tratar la HAP. La capacidad para hacer ejercicio disminuye 4 horas después de haber recibido **TREXONIL®**.

Se desconoce si **TREXONIL®** es seguro o eficaz en personas menores de 18 años de edad.

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

Consulte a su médico antes de empezar a utilizar TREXONIL®

No utilice TREXONIL® si:

Es alérgico (hipersensible) a Treprostinil o a cualquiera de los demás componentes de **TREXONIL®** (ver ítem 7).

Informe a su médico acerca de todas sus enfermedades, incluyendo si usted:

- Tiene una enfermedad pulmonar, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Tiene una infección pulmonar.
- Tiene problemas en el hígado o en los riñones.
- Tiene presión arterial baja.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si **TREXONIL®** puede dañar al feto. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras utilicen **TREXONIL®**.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si **TREXONIL®** pasa a la leche materna. Consulte con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé mientras está utilizando **TREXONIL®**.



Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que utiliza, incluidos los medicamentos adquiridos sin receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas. **TREXONIL®** y otros medicamentos pueden afectarse entre sí.

Informe especialmente a su médico si utiliza alguno de estos medicamentos:

- Medicamentos que disminuyen la coagulación de la sangre.
- Medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos).
- Medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta o enfermedades cardíacas.
- Un medicamento para tratar el aumento de colesterol y triglicéridos llamado gemfibrozil.
- Un antibiótico llamado rifampicina.

3. ¿Cómo utilizar **TREXONIL®**?

- Utilice **TREXONIL®** cada día exactamente como su médico lo indique.
- Consulte las Instrucciones de uso detalladas en el sistema de inhalación a utilizar.
- **TREXONIL®** es inhalado a través de la boca hacia los pulmones. **TREXONIL®** debe utilizarse con un sistema de inhalación.
- **TREXONIL®** se administra en 4 sesiones de tratamiento diarias durante las horas de vigilia (cuando esté despierto). Las sesiones deben tener alrededor de 4 horas de diferencia entre cada una.
- Al comienzo de cada día, le tomará aproximadamente 5 minutos preparar el sistema de inhalación. Cada sesión de tratamiento durará de 2 a 3 minutos.
- Reciba su primera sesión de tratamiento de **TREXONIL®** por la mañana, y su última sesión de tratamiento antes de acostarse.
- Su médico puede cambiar su dosis si es necesario.
- Si omite una dosis de **TREXONIL®**, adminístresela tan pronto como lo recuerde.
- No permita que la solución de **TREXONIL®** entre en contacto con sus ojos o piel. Si sucede, enjuague su piel u ojos inmediatamente con agua.
- Utilice el Registro de tratamiento para anotar el número de inhalaciones que realiza durante cada sesión de tratamiento (4 veces al día). Asegúrese de traer el Registro de tratamiento a sus turnos médicos; ya que su médico quiera revisarlo con usted.

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

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

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, deje de utilizar **TREXONIL®** y comuníquelo inmediatamente a su médico:

Los efectos secundarios más comunes de **TREXONIL®** incluyen:

- Tos,
- Dolor de cabeza,
- Náuseas,
- Enrojecimiento de la cara y el cuello (rubor),
- Irritación y dolor de garganta,
- Desmayo o pérdida de conciencia.

TREXONIL® puede causar efectos secundarios serios, como por ejemplo:

- Riesgo de hemorragia en pacientes que utilizan medicamentos que alteran la coagulación de la sangre (anticoagulantes).
- Si tiene la presión arterial baja, **TREXONIL®** puede bajarla presión aún más.



Informe a su médico si sufre algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de **TREXONIL®**. Para obtener más información, consulte a su médico.

5. Sobredosificación con TREXONIL®

En general, los síntomas de sobredosis con Treprostinil incluyeron enrojecimiento, dolor de cabeza, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Proporcionar atención de soporte general hasta que los síntomas de sobredosis se hayan resuelto.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de TREXONIL®

- Conservar las ampollas de **TREXONIL®** en el sobre de aluminio cerrado a una temperatura no mayor a 25°C.
- Al abrir el sobre de aluminio, las ampollas de **TREXONIL®** deben utilizarse dentro de los 7 días.
- **TREXONIL®** es sensible a la luz. Las ampollas de **TREXONIL®** sin abrir se deben conservar en el sobre de aluminio.
- Después de que una ampolla de **TREXONIL®** se abre y se coloca en el vaso para el medicamento del sistema de inhalación, la solución se debe mantener en el vaso para el medicamento por no más de un día (24 horas).
- La solución de **TREXONIL®** que queda restante en el vaso para el medicamento al final del día se debe desechar.
- El sistema de inhalación puede ser guardado en el estuche cuando no lo use (por ejemplo, entre las sesiones de tratamiento o durante la noche). Si se guarda entre las sesiones de tratamiento, se debe asegurar de que los conectores estén colocados firmemente en la parte de la cámara para evitar el derrame de **TREXONIL®**.
- No usar **TREXONIL®** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. Información adicional de TREXONIL®

Composición de TREXONIL®

- El principio activo es Treprostinil. Cada ampolla con 2,9 ml de solución estéril para inhalación oral contiene 1,74 mg de Treprostinil (0,6 mg/ml).
- Los demás componentes son: Cloruro de sodio, Citrato de sodio dihidrato, Hidróxido de sodio para ajustar pH, Acido clorhídrico para ajustar pH, Agua para inyectable c.s.

Presentación de TREXONIL®

TREXONIL®/TREPROSTINIL 0,6 mg/ml: Envases conteniendo 28 ampollas (cada envase contiene 7 sobres de aluminio con 4 ampollas cada uno).



TREXONIL® / TREPROSTINIL 0,6 mg/ml – Solución para inhalar

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Laboratorio Valmax S.A., Sub Oficial Perdomo 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento primario en: Laboratorio Valmax S.A., Sub Oficial Perdomo 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento secundario en: Laboratorio Valmax S.A., Sub Oficial Perdomo 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, Argentina o en TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



**firma
Digital**
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TREXONIL® / TREPROSTINIL 0,6 mg/ml – Solución para inhalar

TREXONIL®
TREPROSTINIL 0,6 mg/ml
Solución para inhalar

Venta bajo receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada ampolla con 2,9 ml de solución estéril para inhalación oral de **TREXONIL®** contiene: 1,74 mg de Treprostinil (0,6 mg por ml). Excipientes: Cloruro de sodio, Citrato de sodio dihidrato, Hidróxido de sodio para ajustar pH, Acido clorhídrico para ajustar pH, Agua para inyectable c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vasodilatador pulmonar y sistémico
Código ATC: B01AC21

INDICACIONES

TREXONIL® está indicado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) (Grupo I de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. Los estudios que establecen la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA) y etiología de HAP idiopática o hereditaria (56%) o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (33%).

Ya que los efectos disminuyen durante el intervalo de dosis mínimo recomendado de 4 horas; el cronograma de tratamiento puede ajustarse para actividades previstas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

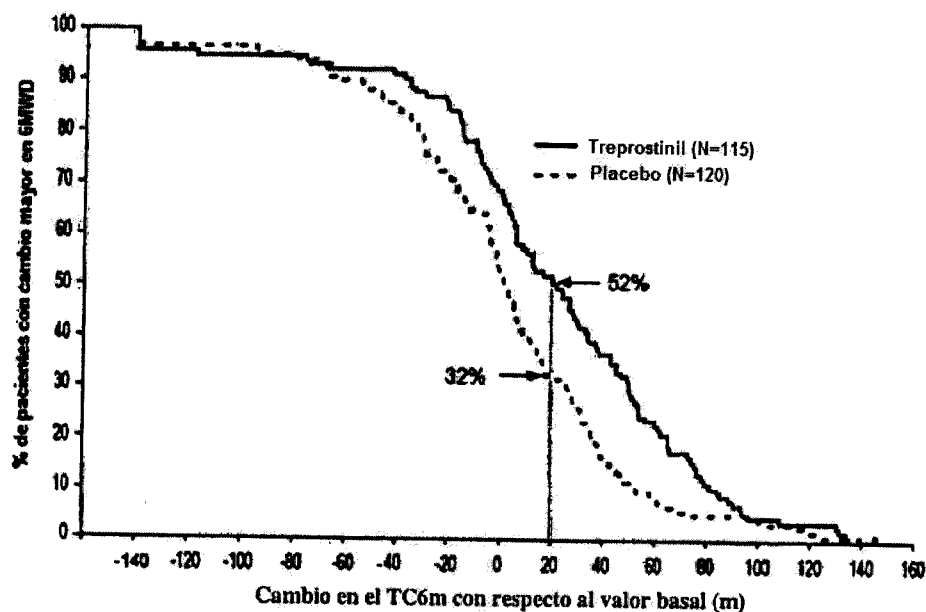
Eficacia clínica

Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo I de la OMS)

Se realizó 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 la 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 Treprostinil en cuatro sesiones de tratamiento diarias con una dosis objetivo de 9 inhalaciones (54 mcg) por sesión durante las 12 semanas del estudio. Los pacientes eran en su mayoría mujeres (82%), el origen de la HAP idiopática/hereditaria (56%), secundaria a enfermedades del tejido conectivo (33%), por HIV o uso previo de anorexígenos (12%); el medicamento oral concomitante fue bosentán en el 70% de los individuos reclutados y sildenafil en el otro 30%. El criterio primario de valoración de eficacia fue el cambio a las 12 semanas, en el test de caminata de 6 minutos (TC6m) con respecto al valor basal.

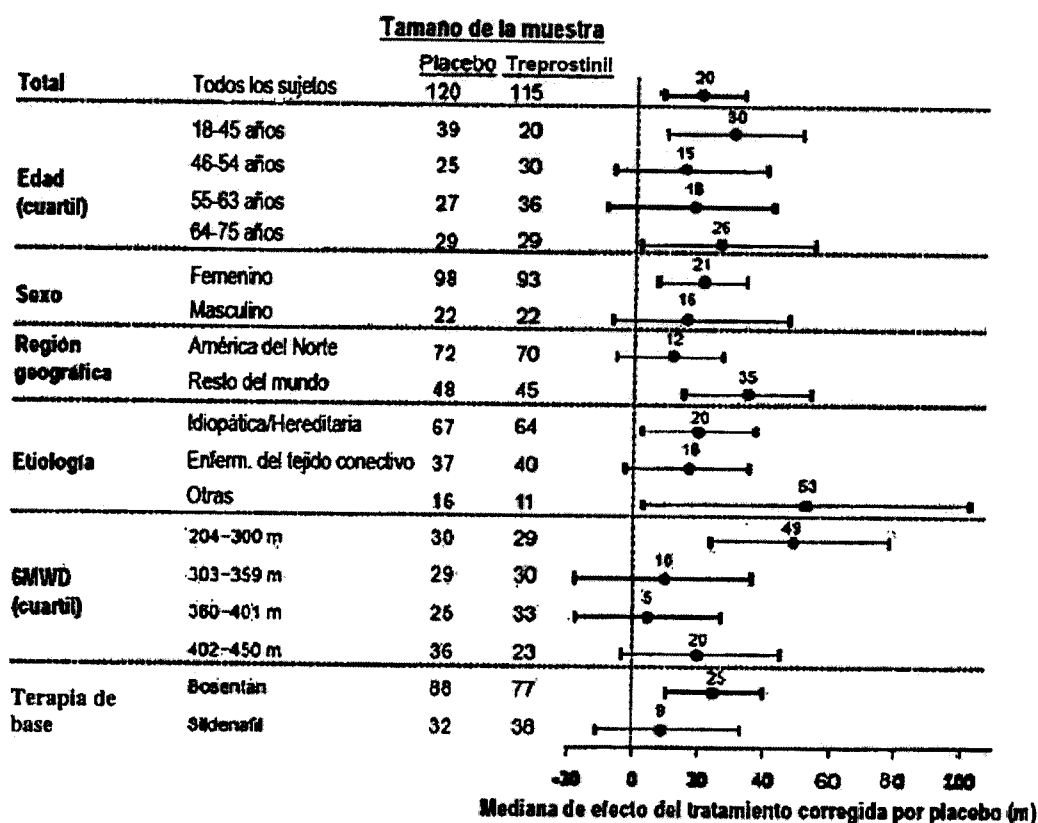
La distancia en el TC6m se midió en el pico de exposición (entre 10 y 60 minutos después de la administración de la dosis) y 3-5 horas después de la administración de bosentán 0,5-2 horas después de la administración de sildenafil. Los pacientes que recibieron Treprostinil tenían una mediana del cambio (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 Treprostinil



Se calculó la mediana (corregida por placebo) del efecto del tratamiento sobre el TC6m (usando el estimador de Hodges-Lehmann) en diversas subpoblaciones definidas por cuartil de edad, sexo, la 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 Treprostinil para distintos subgrupos



Tratamiento a largo plazo de la HAP

En el seguimiento a largo plazo de pacientes que fueron tratados con Treprostiniil 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 control no tratado con Treprostiniil y no pueden utilizarse para determinar el efecto a largo plazo de Treprostiniil sobre la mortalidad.

FARMACOCINÉTICA

La información farmacocinética para dosis única de Treprostiniil inhalado se obtuvo en voluntarios sanos en tres estudios independientes. La exposición sistémica de Treprostiniil (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) 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 Treprostiniil (18 mcg y 36 mcg) fue comparada con la de Treprostiniil por vía intravenosa en 18 voluntarios sanos. Los valores medios estimados de la biodisponibilidad sistémica absoluta de Treprostiniil después de la inhalación fueron de aproximadamente 64% (18 mcg) y 72% (36 mcg).

Se obtuvieron datos sobre la exposición plasmática de Treprostiniil a partir de dos estudios a la dosis objetivo de mantenimiento de 54 mcg. La $C_{m\acute{a}x}$ media a la dosis objetivo fue de 0,91 y 1,32 ng/mL con un tiempo medio en alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$)



correspondiente de 0,25 y 0,12 horas, respectivamente. El valor medio del AUC para la dosis de 54 mcg fue de 0,81 y 0,97 horas.ng/mL, respectivamente.

Después de la infusión parenteral, el volumen de distribución aparente en el estado estacionario de Treprostinil es, aproximadamente, 14 L/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 330-10.000 mcg/L.

Metabolismo y eliminación

Solamente el 4% de Treprostinil administrado por vía subcutánea se excreta sin cambios por la orina. Treprostinil es sustancialmente metabolizado por el hígado, principalmente por el 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-hidroxiocetil y uno es un derivado del 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 usando un modelo de dos compartimentos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El clearance plasmático de Treprostinil, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80% en individuos con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el Treprostinil en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal; por lo tanto, dado que Treprostinil y sus metabolitos se excretan principalmente a través de la vía urinaria, existe la posibilidad de aumento del medicamento original y sus metabolitos y aumento en la exposición sistémica (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cada pulso de **TREXONIL®** administra 6 mcg de Treprostinil

TREXONIL® está destinado para la inhalación oral utilizando un sistema de inhalación, el cual consiste en un dispositivo de administración ultrasónico mediante pulsaciones y sus accesorios.

TREXONIL® se dosifica en 4 sesiones de tratamiento por día separadas e igualmente espaciadas por día, durante las horas de vigilia. Las sesiones de tratamiento deben llevarse a cabo con aproximadamente 4 horas de diferencia.

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

Dosis de mantenimiento: La dosis debe incrementarse en 3 inhalaciones adicionales a intervalos de aproximadamente 1 a 2 semanas, según la tolerancia, hasta alcanzar la dosis objetivo de 9 inhalaciones (54 mcg de Treprostinil) por sesión de tratamiento, 4 veces al día. Si los efectos adversos impiden el ajuste a la dosis objetivo, se debe continuar con **TREXONIL®** en la dosis máxima tolerada.

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

Dosis máxima: Se recomienda no superar la dosis de 9 inhalaciones por sesión de tratamiento, 4 veces al día.



Pacientes con insuficiencia hepática

El clearance plasmático de Treprostinil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden por lo tanto tener un mayor riesgo de presentar reacciones adversas dependientes de la dosis debido a un aumento en la exposición sistémica.

Pacientes con insuficiencia renal

El clearance plasmático de Treprostinil puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, ya que Treprostinil y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal tendrán mayor riesgo de presentar reacciones adversas dependiente de la dosis, por lo que deben tomarse mayores precauciones.

Modo de administración

TREXONIL® debe ser utilizado solamente con un sistema de inhalación. Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso sobre el funcionamiento del sistema de inhalación 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 debido al mal funcionamiento del equipo, los pacientes deben tener acceso a un dispositivo de repuesto del sistema de inhalación.

Si se omite o interrumpe una sesión de tratamiento programada, el tratamiento se debe reanudar lo antes posible.

No mezclar **TREXONIL®** con otros medicamentos en el sistema de inhalación. No se ha estudiado la compatibilidad de **TREXONIL®** con otros medicamentos.

El sistema de inhalación debe ser preparado para su uso cada día de acuerdo con las instrucciones de uso. Una ampolla de **TREXONIL®** contiene suficiente volumen 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 **TREXONIL®** y colocar todo el 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 se debe limpiar diariamente conforme a las instrucciones de uso.

Los pacientes deben evitar el contacto de la piel y los ojos con la solución de **TREXONIL®**. En caso de que **TREXONIL®** entre en contacto con la piel o los ojos, se debe indicar a los pacientes lavar inmediatamente con agua. No ingerir la solución de **TREXONIL®** por vía oral.

Las ampollas de **TREXONIL®** son estables hasta la fecha indicada cuando se almacenan en el sobre de aluminio sin abrir, a una temperatura no mayor a 25°C. Una vez que se abre el envase laminado, las ampollas deben usarse dentro de los 7 días. Debido a que **TREXONIL®** es sensible a la luz, las ampollas sin abrir deben ser almacenadas en el sobre de aluminio.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Pacientes con enfermedad pulmonar o infecciones pulmonares

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente significativa (por ejemplo, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Los pacientes con infecciones pulmonares agudas deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar cualquier empeoramiento de la enfermedad pulmonar y la pérdida de efecto del medicamento.

Riesgo de hipotensión sintomática



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

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Ajustar la dosis lentamente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ya que estos pacientes probablemente estarán expuestos a concentraciones sistémicas mayores en relación a los pacientes con función hepática o renal normal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Riesgo de hemorragia

Dado que Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria, puede haber un mayor riesgo de hemorragia, particularmente en los pacientes que reciben terapia anticoagulante.

PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética/farmacodinámica con Treprostinil para inhalación; sin embargo, se han realizado algunos de estos estudios con Treprostinil administrado por vía oral (Treprostinildietanolamina) y subcutánea.

Agentes antihipertensivos u otros vasodilatadores

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

Anticoagulantes

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

Bosentán

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

Sildenafil

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

Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P450

Estudios *in vitro* de microsomas hepáticos humanos mostraron que Treprostinil no inhibe las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A. Adicionalmente, Treprostinil no induce las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A. Estudios de farmacocinética humana con una formulación oral de Treprostinil (Treprostinildietanolamina) indicaron que la coadministración de gemfibrozil, un inhibidor de enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C8, aumenta la exposición (C_{max} y AUC) a Treprostinil. La coadministración del inductor de enzimas 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 el 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 la farmacocinética ni la farmacodinamia de la warfarina. La farmacocinética de la warfarina R y S y la Razón Internacional



Normalizada (RIN) en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 25 mg de warfarina no se vieron afectadas por la infusión subcutánea continua de Treprostínil a una tasa de infusión de 10 ng/kg/min.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Categoría B

No existen estudios adecuados y bien controlados con Treprostínil en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de reproducción de animales con Treprostínil administrado por vía inhalatoria. Sin embargo, estudios en conejas preñadas utilizando infusiones subcutáneas (sc) continuas de Treprostínil sódico a tasas de infusión más altas que la tasa de infusión subcutánea recomendada en seres humanos, dieron lugar a una mayor incidencia de variaciones esqueléticas fetales asociadas con toxicidad materna. Los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos.

El uso de Treprostínil durante el embarazo se debe hacer por expresa indicación y bajo supervisión del médico.

Trabajo de parto y parto

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento de Treprostínil en el trabajo de parto y parto en estudios con animales. Se desconoce el efecto de Treprostínil en el trabajo de parto y parto en seres humanos.

Lactancia

Se desconoce si Treprostínil se excreta en la leche humana.

Uso en pacientes pediátricos

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

Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Treprostínil no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 o más años para determinar si responden de manera diferente a 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 y cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

Pacientes con insuficiencia hepática

El clearance plasmático de Treprostínil, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80% en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada. Ajustar la dosis lentamente cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de una mayor exposición sistémica, la cual podría conducir a un incremento de los efectos adversos dependientes de la dosis. No se ha estudiado Treprostínil en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con Insuficiencia renal

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

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Ha sido realizado un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas con Treprostínil 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 vitroe in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostinil. Treprostinil sódico no afectó la fertilidad ni el rendimiento del apareamiento de ratas machos o hembras tratadas con 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 estudios clínicos, en ng/m²). En este estudio, los machos fueron tratados desde 10 semanas antes del apareamiento y durante el periodo de apareamiento de dos semanas. Las hembras fueron tratadas desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 6 de la gestación.

Toxicidad para el desarrollo

En ratas preñadas, infusiones subcutáneas continuas de Treprostinil sódico durante la organogénesis y el desarrollo gestacional tardío, a tasas de hasta 900 ng de Treprostinil/kg/min (aproximadamente 117 veces la tasa de infusión subcutánea inicial recomendada en seres humanos y aproximadamente 16 veces la tasa promedio alcanzada en ensayos clínicos, expresada en ng/m²), no mostraron evidencia de daño para el feto. En conejas preñadas, los efectos de infusiones subcutáneas continuas de Treprostinil durante la organogénesis se limitaron a una mayor incidencia de variaciones esqueléticas fetales (costillas bilaterales completas o costilla derecha rudimentaria en la primera vértebra lumbar) asociadas con toxicidad materna (reducción del peso corporal y del consumo de alimentos) a una tasa de infusión de 150 ng de Treprostinil/kg/min (aproximadamente 41 veces la tasa de infusión subcutánea inicial en seres humanos y 5 veces la tasa promedio alcanzada en ensayos clínicos, expresada en ng/m²).

Toxicidad por inhalación

Las ratas y los perros que recibieron administraciones diarias de Treprostinil por inhalación durante 3 meses desarrollaron lesiones del tracto respiratorio (degeneración epitelial respiratoria, hiperplasia/hipertrofia de células calciformes, ulceración epitelial, degeneración y necrosis epitelial escamosa y hemorragia pulmonar). Algunas de las mismas lesiones observadas en los animales sacrificados al final del tratamiento (lesiones en la laringe, el pulmón y cavidad nasal en ratas y lesiones en la laringe en perros) también fueron observadas en los animales sacrificados después de un período de recuperación de 4 semanas. Las ratas también desarrollaron cambios cardíacos (degeneración/fibrosis). No se demostró un nivel de dosis sin efecto para estas determinaciones en ratas (se administraron dosis tan bajas como de 7 mcg/kg/día); mientras que la dosis de 107 mcg/kg/día fue el nivel de dosis sin efecto en perros.

En un estudio 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, hubo más muertes (11) en los grupos de dosis de Treprostinil medias y altas durante las primeras 9 semanas del estudio en comparación con una en los grupos de control. En el nivel de dosis alta, los machos mostraron una incidencia mayor de inflamación en los dientes y la glándula prepucial, y las hembras mostraron incidencias mayores de inflamación e hiperplasia urotelial en la vejiga urinaria. Las exposiciones en ratas a niveles de dosis medias y altas fueron de alrededor de 15 y 35 veces, respectivamente, la exposición clínica a 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

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 ser comparadas directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y no necesariamente reflejan las tasas observadas en la práctica.

En un estudio de 12 semanas controlado con placebo 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 Treprostinil incluyeron: tos e irritación de garganta, dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales, dolor muscular, mandibular u óseo, enrojecimiento y síncope. La **Tabla 1** lista las reacciones adversas que se produjeron a una tasa de al menos 4% y fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Treprostinil que con placebo.

Tabla 1: Eventos Adversos en $\geq 4\%$ de los pacientes con HAP que recibieron Treprostinil y que se presentaron con mayor frecuencia que con placebo (*)

Evento adverso	Tratamiento n (%)	
	Treprostinil 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 (<1)
Síncope	7 (6)	1 (<1)

(*) Mayor que con placebo en más del 3%

La seguridad de Treprostinil también se evaluó 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 89% de los pacientes alcanzó la dosis objetivo de 9 inhalaciones, 4 veces al día. El 42% de los pacientes alcanzó una dosis de 12 inhalaciones, 4 veces al día. Los eventos adversos durante este estudio de administración crónica fueron cualitativamente similares a los observados en el ensayo controlado con placebo de 12 semanas de duración.

Eventos adversos asociados con la vía de administración

Los eventos adversos en el grupo tratado durante la fase doble ciego y abierta que reflejaron irritación en el tracto respiratorio incluyeron: tos, irritación de garganta, dolor faríngeo, epistaxis, hemoptisis y sibilancias. Los eventos adversos serios durante la parte abierta del ensayo incluyeron neumonía en 15 sujetos. Se presentaron tres episodios serios de hemoptisis (uno mortal) observados durante la experiencia abierta.

Eventos adversos identificados en la experiencia poscomercialización

Se ha identificado angioedema durante el uso poscomercialización. Debido a que la reacción es informada voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

En general, los síntomas de sobredosis con Treprostinil incluyeron enrojecimiento, dolor de cabeza, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Proporcionar atención de soporte general hasta que los síntomas de sobredosis se hayan resuelto.

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



TREXONIL® / TREPROSTINIL 0,6 mg/ml – Solución para inhalar

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

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

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

PRESENTACIÓN

TREXONIL®/TREPROSTINIL 0,6 mg/ml: Envases conteniendo 28 ampollas (cada envase contiene 7 sobres de aluminio con 4 ampollas cada uno).

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C. Una vez abierto el sobre que contiene las ampollas, utilizar las ampollas dentro de los 7 días.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Laboratorio Valmax S.A., Sub Oficial Perdomo 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento primario en: Laboratorio Valmax S.A., Sub Oficial Perdomo 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento secundario en: Laboratorio Valmax S.A., Sub Oficial Perdomo 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, Argentina o en TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



firma Digital
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TUTEUR

TREXONIL® / TREPROSTINIL 0,6 mg/ml – Solución para inhalar

ENVASE PRIMARIO - AMPOLLA

TREXONIL - TREPROSTINIL 0,6 mg/ml

Solución para inhalar

Lote: Vto:



firma
Digital

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TREXONIL® / TREPROSTINIL 0,6 mg/ml – Solución para inhalar

ENVASE SECUNDARIO – SOBRE DE ALUMINIO

TREXONIL®
TREPROSTINIL 0,6 mg/ml
Solución para inhalar
Ampollas de 1,74 mg/2,9 ml

Industria Argentina

Solo para inhalaciones con Sistema de inhalación.

CONTENIDO: Cada sobre de aluminio contiene 4 ampollas

COMPOSICIÓN: Cada ampolla con 2,9 ml de solución estéril para inhalación oral de **TREXONIL®** contiene: 1,74 mg de Treprostinil (0,6 mg por ml). Excipientes: Cloruro de sodio, Citrato de sodio dihidrato, Hidróxido de sodio para ajustar pH, Acido clorhídrico para ajustar pH, Agua para inyectable c.s.

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C. Una vez abierto el sobre que contiene las ampollas, utilizar las ampollas dentro de los 7 días.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Vto:

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Laboratorio Valmax S.A., Sub Oficial Perdomo 1619, Ituzaingo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento primario en: Laboratorio Valmax S.A., Sub oficial Perdomo 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento secundario en: Laboratorio Valmax S.A., Sub oficial Perdomo 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, Argentina o en TUTEUR S.A., Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



Firma Digital

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
Cada 582420911113



TREXONIL® / TREPROSTINIL 0,6 mg/ml – Solución para inhalar

ENVASE SECUNDARIO - ESTUCHE

TREXONIL®
TREPROSTINIL 0,6 mg/ml
Solución para inhalar

Venta bajo receta
Industria Argentina

ENVASES CONTENIENDO: 28 ampollas (cada envase contiene 7 sobres de aluminio con 4 ampollas cada uno).

COMPOSICIÓN

Cada ampolla con 2,9 ml de solución estéril para inhalación oral de **TREXONIL®** contiene: 1,74 mg de Treprostinil (0,6 mg por ml). Excipientes: Cloruro de sodio, Citrato de sodio dihidrato, Hidróxido de sodio para ajustar pH, Acido clorhídrico para ajustar pH, Agua para inyectable c.s.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C. Una vez abierto el sobre que contiene las ampollas, utilizar las ampollas dentro de los 7 días.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Vto:

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Laboratorio Valmax S.A., Sub Oficial Perdomo 1619, Ituzaingo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento primario en: Laboratorio Valmax S.A., Sub oficial Perdomo 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento secundario en: Laboratorio Valmax S.A., Sub oficial Perdomo 1619, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires, Argentina o en TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

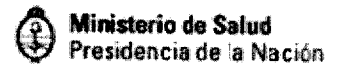


firma Digital

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



26 de abril de 2017

DISPOSICIÓN N° 3999

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

CERTIFICADO N° 58363

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000180-16-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TREPROSTINIL 1,74 mg - SOLUCION PARA INHALAR	646413



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 26 DE ABRIL DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 3999

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58363

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TREXONIL

Nombre Genérico (IFA/s): TREPROSTINIL

Concentración: 1,74 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INHALAR

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

TREPROSTINIL 1,74 mg

Excipiente (s)

HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. pH 6,0 - 7,2
ACIDO CLORHIDRICO c.s.p. pH 6,0 - 7,2
CLORURO DE SODIO 18,9 mg
CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 18,3 mg
HIDROXIDO DE SODIO 0,58 mg
ACIDO CLORHIDRICO 11,7 mg
AGUA PARA INYECTABLE CSP 2,9 ml

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

Envase Primario: AMPOLLA PEBD EN SOBRE ALU

Contenido por envase primario: 2,9 ML/AMPOLLA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 28 AMPOLLAS (CADA ENVASE CONTIENE 7 SOBRES DE ALUMINIO CON 4 AMPOLLAS CADA UNO)

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 25°C. UNA VEZ ABIERTO EL SOBRE QUE CONTIENE LAS AMPOLLAS, UTILIZAR LAS AMPOLLAS DENTRO DE LOS 7 DÍAS.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Código ATC: B01AC21

Acción terapéutica: VASODILATADOR PULMONAR Y SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TREXONIL? está indicado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) (Grupo I de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. Los estudios que establecen la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con síntomas de la Clase Funcional III de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA) y etiología de HAP idiopática o hereditaria (56%) o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (33%). Ya que los efectos disminuyen durante el intervalo de dosis mínimo recomendado de 4 horas; el cronograma de tratamiento puede ajustarse para actividades previstas.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VALMAX S.A.	3233/11	SUB OFICIAL PERDOMO 1619	ITUZAINGO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VALMAX S.A.	3233/11	SUB OFICIAL PERDOMO 1619	ITUZAINGO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

LABORATORIO VALMAX S.A.	3233/11	SUB OFICIAL PERDOMO 1619	ITUZAINGO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3643/15	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000180-16-8



CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA