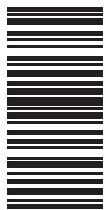


Tyvaso™ (treprostinilo)

Solución para inhalación



206750-2

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Esta información no incluye todos los datos necesarios para el uso seguro y eficaz de TYVASO. Vea la información completa sobre la prescripción de TYVASO.

TYVASO (treprostinilo) solución para inhalación
Aprobación inicial en EE.UU.: 2002
Solo para inhalación por vía oral

INDICACIONES Y USO

Tyvaso es un vasodilatador prostaciclínico indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo I de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. Los estudios que establecen su eficacia incluyeron predominantemente a pacientes con síntomas de la Clase Funcional III según la NYHA y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (56 %) o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (33 %). (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Usar solo con el Sistema de inhalación Tyvaso. (2.1)
- Administrar sin diluir, tal como se presenta. Una sola inhalación de Tyvaso administra aproximadamente 6 mcg de treprostinilo. (2.1)
- Administrar en 4 sesiones de tratamiento separadas por día, aproximadamente con 4 horas de diferencia y durante las horas de vigilia. (2.1)
- Dosis inicial: 3 inhalaciones (18 mcg) por sesión de tratamiento. Si no se toleran 3 inhalaciones, reducir a 1 o 2 inhalaciones. (2.1)
- La posología debe incrementarse en 3 inhalaciones adicionales en intervalos de aproximadamente 1 a 2 semanas, según tolerancia. (2.1)
- Ajustar a la dosis de mantenimiento objetivo de 9 inhalaciones o 54 mcg por sesión de tratamiento según tolerancia. (2.1)

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Solución estéril para inhalación por vía oral: ampolla de 2.9 mL que contiene 1.74 mg de treprostinilo (0.6 mg por mL). (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

Revisado: 07/2012

FICHA TÉCNICA COMPLETA: ÍNDICE*

1	INDICACIONES Y USO
2	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1	Dosis usual en adultos
2.2	Pacientes con insuficiencia hepática
2.3	Pacientes con insuficiencia renal
2.4	Administración
3	FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1	Pacientes con enfermedad pulmonar o infecciones pulmonares
5.2	Riesgo de hipotensión sintomática
5.3	Pacientes con insuficiencia hepática o renal
5.4	Riesgo de hemorragias
5.5	Efecto de otros medicamentos sobre el treprostinilo
6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos
7	INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS
7.1	Antihipertensivos u otros vasodilatadores
7.2	Anticoagulantes
7.3	Bosentán
7.4	Sildenafil
7.5	Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P450

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes con enfermedades pulmonares significativas subyacentes (tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica). (7.1)

Tyvaso™ (treprostinilo) solución para inhalación

Solo para inhalación por vía oral

INDICACIONES Y USO

Tyvaso 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 su eficacia incluyeron predominantemente a pacientes con síntomas de la Clase Funcional III según la NYHA y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (56 %) o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (33 %).

Los efectos disminuyen a lo largo del intervalo entre administraciones mínimo recomendado de 4 horas; los horarios del tratamiento pueden ajustarse a las actividades previstas.

Aunque existe información a largo plazo sobre el uso del treprostinilo a través de otras vías de administración, casi toda la experiencia clínica controlada con el treprostinilo para inhalación ha sido realizada con un tratamiento de base con bosentán (un antagonista del receptor de endotelina) o sildenafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa 5). La experiencia clínica controlada se limitó a 12 semanas de duración [ver Estudios Clínicos (14)].

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis usual en adultos

Tyvaso se usa para inhalación por vía oral con el Sistema de inhalación Tyvaso, el cual consiste en un aparato ultrasónico de administración mediante pulsaciones y sus accesorios.

Tyvaso se dosifica en 4 sesiones de tratamiento separadas e igualmente espaciadas por día, durante las horas que el paciente está despierto. Las sesiones de tratamiento deben llevarse a cabo con aproximadamente 4 horas de diferencia.

Dosis inicial:

La terapia debe comenzar con 3 inhalaciones de Tyvaso (18 mcg de treprostinilo) por sesión de tratamiento, 4 veces al día. Si no se toleran 3 inhalaciones, reducir a 1 o 2 inhalaciones y subsiguientemente aumentar a 3 inhalaciones, según la tolerancia.

Dosis de mantenimiento:

La dosis debe incrementarse en 3 inhalaciones adicionales en intervalos de aproximadamente 1 a 2 semanas, según la tolerancia, hasta que se llegue a la dosis objetivo de 9 inhalaciones (54 mcg de treprostinilo) por cada sesión de tratamiento, 4 veces al día. Si los efectos adversos impiden el ajuste a la dosis objetivo, se debe continuar con Tyvaso en la dosis más alta que se tolere.

Si se omite o interrumpe una sesión de tratamiento, la terapia debe reiniciarse lo más pronto posible con la dosis usual.

La dosis máxima recomendada es de 9 inhalaciones por sesión de tratamiento, 4 veces al día.

2.2 Pacientes con insuficiencia hepática

La depuración plasmática del treprostinilo se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática tendrán mayor riesgo de presentar reacciones adversas dosodependientes debido a un aumento en la exposición sistémica [ver Advertencias y precauciones (5.3), Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)].

2.3 Pacientes con insuficiencia renal

La depuración plasmática del treprostinilo puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, ya que el treprostinilo y sus metabolitos son eliminados principalmente a través de las vías urinarias. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal tendrán mayor riesgo de presentar reacciones adversas por causa de la dosis [ver Advertencias y precauciones (5.3), Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)].

2.4 Administración

Tyvaso debe ser usado solo con el Sistema de inhalación Tyvaso. Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso sobre el funcionamiento del Sistema de inhalación Tyvaso y la limpieza diaria de las partes del aparato después de la última sesión de tratamiento del día. Para evitar interrupciones potenciales en la inhalación del medicamento debido al mal funcionamiento del equipo, los pacientes deben tener acceso a un aparato de repuesto del Sistema de inhalación Tyvaso.

No mezcle Tyvaso con otros medicamentos en el Sistema de inhalación Tyvaso. No se ha estudiado la compatibilidad de Tyvaso con otros medicamentos.

El Sistema de inhalación Tyvaso debe prepararse para su uso cada día de acuerdo con las instrucciones. Una ampolla de Tyvaso contiene suficiente volumen de medicamento para las 4 sesiones de tratamiento de un día. Antes de la primera sesión de tratamiento, el paciente debe girar y sacar la tapa de la ampolla de Tyvaso y colocar todo el contenido en el vaso para el medicamento. El aparato debe taparse y mantenerse en posición vertical con el resto de medicamento dentro durante el tiempo que transcurre entre las 4 sesiones de tratamiento diarias.

Al final del día, el vaso para el medicamento y el resto del medicamento deben desecharse. El aparato debe limpiarse todos los días de acuerdo con las instrucciones de uso.

monar obstructiva crónica). (5.1)

- En pacientes con presión arterial sistémica baja, Tyvaso puede causar hipotensión sintomática. (5.2)
- Tyvaso puede aumentar el riesgo de hemorragias, particularmente en pacientes que usan anticoagulantes. (5.4, 7.2)
- Puede ser necesario ajustar la dosis de Tyvaso si se agregan o se dejan de usar inhibidores o inductores del CYP2C8. (5.5, 7.5)
- La insuficiencia renal o hepática puede aumentar la exposición al medicamento y disminuir la tolerabilidad. (2.2, 2.3, 5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (≥ 10 %) son tos, cefalea, náuseas, mareos, enrojecimiento de la cara, irritación de la garganta, dolor faringolaríngeo y diarrea. (6)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con United Therapeutics Corp. al 1-866-458-6479 o por correo electrónico a drugwatch@unithr.com, o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/med-watch.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

- El uso concomitante con diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: Tyvaso debe ser usado solo si es claramente necesario. (8.1)
- Mujeres en periodo de lactancia: Se debe tener cuidado cuando se administra a mujeres en periodo de lactancia. (8.3)

Ver 17 para CONSEJOS PARA EL PACIENTE

La seguridad de Tyvaso también se evaluó en un estudio de extensión en abierto a largo plazo en el cual se le administró a 206 pacientes durante un periodo medio de un año. Los eventos adversos durante este estudio de administración crónica fueron similares cualitativamente a los observados en el estudio controlado con placebo de 12 semanas.

Eventos adversos asociados con la vía de administración

Los eventos adversos en el grupo tratado durante la fase doble ciego y de extensión abierta que reflejaron irritación en el tracto respiratorio incluyeron: tos, irritación de la garganta, dolor faríngeo, epistaxis, hemoptisis y respiración sibilante. Los eventos adversos serios durante la porción de extensión abierta del estudio incluyeron neumonía en 8 individuos. Se presentaron tres episodios serios de hemoptisis (uno mortal) durante la experiencia de extensión abierta.

7 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacocinética/farmacodinámica con treprostinilo para inhalación (Tyvaso); sin embargo, algunos de dichos estudios se han llevado a cabo con el treprostinilo administrado en forma oral (dietanolamina de treprostinilo) y subcutánea (Remodulin™).

7.1 Antihipertensivos u otros vasodilatadores

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

7.2 Anticoagulantes

Dado que el treprostinilo inhibe la agregación plaquetaria, puede haber mayor riesgo de hemorragias, particularmente entre pacientes que usan anticoagulantes.

7.3 Bosentán

En un estudio de farmacocinética en los seres humanos llevado a cabo con bosentán (250 mg/día) y una formulación por vía oral del treprostinilo (dietanolamina de treprostinilo), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre el treprostinilo y el bosentán.

7.4 Sildenafil

En un estudio de farmacocinética en los seres humanos llevado a cabo con sildenafil (60 mg/día) y una formulación por vía oral del treprostinilo (dietanolamina de treprostinilo), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre el treprostinilo y el sildenafil.

7.5 Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P450

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

Los estudios de farmacocinética en seres humanos con una formulación por vía oral del treprostinilo (dietanolamina de treprostinilo) indicaron que la coadministración del inhibidor de la enzima del citocromo P450 (CYP) 2C8 gemfibrozilo aumenta la exposición (tanto la C_{max} como el AUC) al treprostinilo. La coadministración del inductor de la enzima CYP2C8 rifampicina disminuye la exposición al treprostinilo. No está claro si la seguridad y la eficacia del treprostinilo por vía de inhalación son alteradas por los inhibidores o inductores del CYP2C8 [ver Advertencias y precauciones (5.5)].

7.6 Efecto de otros medicamentos sobre el treprostinilo

Se han llevado a cabo estudios sobre la interacción de otros medicamentos con el treprostinilo (oral o subcutáneo) coadministrado con paracetamol (4 g/día), warfarina (25 mg/día), y flucanazol (200 mg/día), respectivamente en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del treprostinilo. El treprostinilo no afecta la farmacocinética ni la farmacodinámica de la warfarina. La farmacocinética de la warfarina R y S y la INR en individuos sanos que recibieron una dosis de 25 mg de warfarina no fueron afectadas por la infusión subcutánea continua de treprostinilo a una velocidad de infusión de 10 ng/kg/min.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría B de embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con Tyvaso en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de reproducción de animales con treprostinilo administrado por inhalación. Sin embargo, los estudios en conejas preñadas que usaron infusiones subcutáneas (sc) continuas de treprostinilo sódico a velocidades de infusión más altas que la velocidad de infusión sc recomendada para los seres humanos, dieron como resultado un aumento en la incidencia de variaciones del esqueleto fetal asociadas con toxicidad materna [ver Toxicidad en el desarrollo (13.3)]. Los estudios de reproducción en animales no siempre pueden predecir la respuesta de los seres humanos; Tyvaso debe ser usado durante el embarazo solo si es claramente necesario.

8.2 Parto

No se han visto efectos relacionados con el tratamiento de treprostinilo en el parto en los estudios con animales. Se desconoce el efecto del treprostinilo en el parto de los seres humanos.

8.3 Madres lactantes

No se sabe si el treprostinilo se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tomar precaución cuando se administra treprostinilo a madres lactantes.

8.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Tyvaso no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si estos responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser prudente, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de trastornos hepáticos, renales y cardíacos, así como de enfermedades concomitantes y otras farmacoterapias.

8.6 Pacientes con insuficiencia hepática

La depuración plasmática del treprostinilo, administrado en forma subcutánea, se redujo hasta en 80 % en individuos con insuficiencia hepática leve o moderada. Aumentar lentamente cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de una mayor exposición sistémica, la cual podría llevar a un aumento de los efectos adversos causados por la dosis. No se ha estudiado el treprostinilo en pacientes con insuficiencia hepática severa [ver Farmacología clínica (12.3), Posología y administración (2.2) y Advertencias y precauciones (5.3)].

8.7 Pacientes con insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que el treprostinilo y sus metabolitos son eliminados principalmente a través de las vías urinarias, los pacientes con insuficiencia renal pueden sufrir disminución en la depuración del medicamento y sus metabolitos y, consecuentemente, los resultados adversos relacionados con la dosis pueden ser más frecuentes [ver Farmacología clínica (12.3), Posología y administración (2.3) y Advertencias y precauciones (5.3)].

10 SOBREDOSIS

En general, los síntomas de sobredosis con Tyvaso incluyen enrojecimiento (rubor), cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Proporcionar cuidado general hasta que los síntomas por sobredosis desaparezcan.

11 DESCRIPCIÓN

Tyvaso es una formulación estéril de treprostinilo para uso en forma de inhalación por vía oral usando el Sistema de inhalación Tyvaso. Tyvaso se distribuye en ampollas de polietileno de baja densidad (PEBD) de 2.9 mL, las cuales contienen 1.74 mg de treprostinilo (0.6 mg/mL). Cada ampolla también contiene 18.9 mg de cloruro de sodio, 18.3 mg de citrato de sodio, 0.58 mg de hidróxido de sodio, 11.7 mg de ácido clorhídrico 1n y agua para la inyección. El hidróxido de sodio y el ácido clorhídrico pueden añadirse para ajustar el pH entre 6.0 y 7.2.

El treprostinilo es el ácido (1R,2R,3aS,9aS)-[2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3S)-3-hidroxiocil]-1H-benz[1inden-5-yl]oxi]ácido acético. El treprostinilo tiene un peso molecular de 390.51 y una fórmula molecular de $C_{24}H_{34}O_6$.

La fórmula estructural del treprostinilo es:

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

12.2 Farmacodinámica

En un estudio clínico de 240 voluntarios sanos, una dosis única de Tyvaso

INSERTO CON INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Tyvaso (Ti-vāso)
(treprostinilo)
Solución para inhalación

Lea este inserto con información para el paciente antes de comenzar a usar Tyvaso y cada vez que surta su receta nuevamente. Puede haber información actualizada. Este folleto no reemplaza una conversación con su médico acerca de su enfermedad o su tratamiento.

¿Qué es Tyvaso?

Tyvaso es un medicamento que requiere receta médica y está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), lo cual significa presión arterial alta en las arterias de los pulmones. Tyvaso puede mejorar la capacidad para hacer ejercicio en las personas que también toman bosentán (un antagonista del receptor de la endotelina (ERA)) o sildenafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5)). La capacidad para hacer ejercicio disminuye 4 horas después de haber recibido Tyvaso.

No se sabe si Tyvaso es seguro o eficaz en las personas menores de 18 años de edad.

¿Qué le debo decir a mi médico antes de empezar a usar Tyvaso?

Antes de empezar a usar Tyvaso, converse con su médico acerca de todas sus enfermedades.

Tendrá que decirle si:

- Sufre de alguna enfermedad pulmonar, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Tiene una infección pulmonar.
- Tiene problemas de hígado o de riñones.
- Tiene la presión arterial baja.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si Tyvaso puede dañar al feto. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben usar métodos de anticoncepción efectivos mientras toman Tyvaso.
- Está dando de lactar o planea dar de lactar. Se desconoce si Tyvaso pasa a la leche materna. Converse con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé mientras toma Tyvaso.

Converse con su médico sobre los medicamentos que toma, tanto los medicamentos que necesitan receta como los que se venden sin receta, las vitaminas y los suplementos de hierbas. Tyvaso y otros medicamentos pueden afectarse el uno al otro.

Sobre todo, informe a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que reducen la coagulación sanguínea.
- Píldoras para orinar (diuréticos).
- Medicamentos que se usan para tratar la presión arterial alta o las enfermedades cardíacas.
- Gemfibrozilo (Lopid) para el colesterol alto.
- Rifampicina para las infecciones (Rimactane, Rifadin, Rifamate, Rifater).

Aprenda los medicamentos que toma. Haga una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico y farmacéutico especializado cuando vaya a tomar un nuevo medicamento.

¿Cómo debo usar Tyvaso?

- Use Tyvaso todos los días exactamente como lo indique su médico.
- Vea las Instrucciones de uso detalladas del Sistema de inhalación Tyvaso.
- Tyvaso se aspira (inhala) por la boca hacia sus pulmones. Tyvaso solo debe usarse con el Sistema de inhalación Tyvaso.
- Tyvaso se administra en 4 sesiones de tratamiento diarias durante las horas que está despierto. Las sesiones deben llevarse a cabo con aproximadamente 4 horas de diferencia.
- Cada día de tratamiento, le tomará aproximadamente 5 minutos preparar el Sistema de inhalación Tyvaso. Cada sesión de tratamiento tomará de 2 a 3 minutos.
- Tome su primera sesión de tratamiento de Tyvaso en la mañana y la última sesión de tratamiento antes de acostarse.
- Su médico puede cambiarle la dosis es necesario.

- Si omite una dosis de Tyvaso, adminístresela tan pronto como lo recuerde.
- No permita que la solución de Tyvaso haga contacto con sus ojos o piel. Si sucede, enjuague su piel u ojos inmediatamente con agua.
- Use el Registro de tratamiento (tracker) para anotar el número de inhalaciones que realiza durante cada sesión de tratamiento (4 veces al día). Asegúrese de traer el Registro de tratamiento (tracker) a sus citas; su médico podría querer revisarlo con usted.

¿Cuáles son los posible efectos secundarios de Tyvaso?

Tyvaso puede causar serios efectos secundarios, que incluyen:

- Tyvaso puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que usan medicamentos que diluyen la sangre (anticoagulantes).
- Si tiene la presión arterial baja, Tyvaso puede bajarla aún más.

Pregunte a su médico si no está seguro si es su caso.

Los efectos secundarios más comunes de Tyvaso incluyen:

- tos
- cefalea
- náuseas
- enrojecimiento de la cara y el cuello (rubor)
- irritación y dolor de la garganta
- desmayo o pérdida del conocimiento

Hable con su médico si sufre algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Tyvaso. Para mayor información, pregunte a su médico o farmacéutico especializado.

Llame a su médico para obtener consejos médicos sobre los efectos secundarios. Puede reportar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar Tyvaso?

- Guarde las ampollas de Tyvaso en la bolsita de aluminio cerrada a una temperatura de entre 59 °F y 86 °F (entre 15 °C y 30 °C) hasta que esté listo para usarlas.
- Una vez que la bolsita de aluminio se abre, las ampollas de Tyvaso deben usarse dentro del lapso de 7 días.
- Tyvaso es sensible a la luz. Las ampollas de Tyvaso sin abrir deben guardarse en la bolsita de aluminio.
- Después de que una ampolla de Tyvaso se abre y transfiere al vasito para el medicamento del Sistema de inhalación Tyvaso, la solución debe mantenerse en el vasito para el medicamento por no más de un día (24 horas).
- La solución de Tyvaso que queda restante en el vasito para el medicamento al final del día deberá desecharse.
- El Sistema de inhalación Tyvaso puede guardarse en el estuche portátil cuando no lo use (por ejemplo, entre las sesiones de tratamiento o durante la noche). Si lo guarda entre las sesiones de tratamiento, asegúrese de que los tapones estén bien colocados para evitar que se derrame Tyvaso. Vea las Instrucciones de uso para obtener información adicional sobre el almacenamiento del Sistema de inhalación Tyvaso.

Mantenga Tyvaso y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Tyvaso.

Algunas veces los medicamentos se recetan para enfermedades que no se mencionan en el inserto con información para el paciente. No use Tyvaso para ninguna enfermedad para la cual no ha sido recetado. No entregue Tyvaso a otras personas, aunque estas tengan los mismos síntomas que usted. Les puede hacer daño.

Este inserto de información para el paciente resume la información más importante acerca de Tyvaso. Puede preguntar a su médico o farmacéutico especializado sobre la información de Tyvaso escrita para profesionales de la salud.

Para mayor información, visite www.tyvaso.com o llame al 1-866-458-6479.

¿Cuáles son los componentes de Tyvaso?

Principio activo: treprostínilo
 Ingredientes inactivos: cloruro de sodio, citrato de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para la inyección.

Tyvaso es una marca comercial de United Therapeutics Corporation.

Documentación emitida en julio de 2012.

United Therapeutics Corp.
 Research Triangle Park, NC 27709 USA
 Copyright © 2012, United Therapeutics Corp.
 Todos los derechos reservados.

de 54 mcg (la dosis de mantenimiento objetivo por sesión) y 84 mcg (dosis supratrapéutica de inhalación) prolongó el intervalo QTc corregido en aproximadamente 10 ms. El efecto sobre el QTc se disipó rápidamente a medida que la concentración de treprostínilo disminuyó.

12.3 Farmacocinética

Se obtuvo la información farmacocinética para una dosis única de treprostínilo para inhalación de voluntarios sanos en tres estudios separados. La exposición sistémica al treprostínilo (AUC y C_{max}) después de la inhalación era proporcional a la dosis administrada (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) fue comparada con la del treprostínilo intravenoso en 18 voluntarios sanos. Los estimados de la media de la biodisponibilidad sistémica absoluta del treprostínilo después de la inhalación fueron aproximadamente 64 % (18 mcg) y 72 % (36 mcg).

En dos estudios con la dosis objetivo de mantenimiento, 54 mcg, se obtuvieron datos sobre la exposición plasmática con el treprostínilo. La media de la C_{max} con la dosis objetivo fue 0.91 y 1.32 ng/mL con la media correspondiente de T_{max} de 0.25 y 0.12 horas, respectivamente. El AUC media para la dosis de 54 mcg fue de 0.81 y 0.97 horas-ng/mL, respectivamente.

Después de la infusión parenteral, el estado estable del volumen de distribución aparente (V_{ss}) del treprostínilo es, aproximadamente, 14 L/70 kg de peso corporal ideal.

El treprostínilo in vitro está 91 % ligado a las proteínas del plasma humano a lo largo del rango de concentración de 330-10,000 mcg/L.

Metabolismo y eliminación

Del treprostínilo administrado en forma subcutánea, solo el 4 % se excreta sin cambios a través de la orina. El treprostínilo es sustancialmente metabolizado por el hígado, sobre todo por el CYP2C8. Los metabolitos se excretan en la orina (79 %) y las heces (13 %) durante el lapso de 10 días. Se detectaron cinco metabolitos aparentemente inactivos en la orina, cada uno representando del 10 al 15% de la dosis administrada. Cuatro de los metabolitos son productos de oxidación de la cadena lateral de 3-hidroxiloetil y uno es un derivado del glucuroconjugado (glucurónido de treprostínilo).

La eliminación del treprostínilo (después de la administración por vía subcutánea de treprostínilo) es básicamente, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 4 horas usando un modelo de dos compartimientos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La depuración plasmática del treprostínilo, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta en 80 % en individuos con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el treprostínilo en pacientes con insuficiencia hepática severa [ver Posología y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

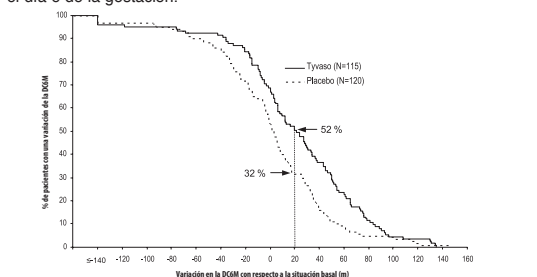
Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia renal; por lo tanto, dado que el treprostínilo y sus metabolitos se excretan principalmente a través de las vías urinarias, existe el potencial de aumento tanto en el medicamento principal como en sus metabolitos y un aumento en la exposición sistémica [ver Posología y administración (2.3), Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.7)].

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

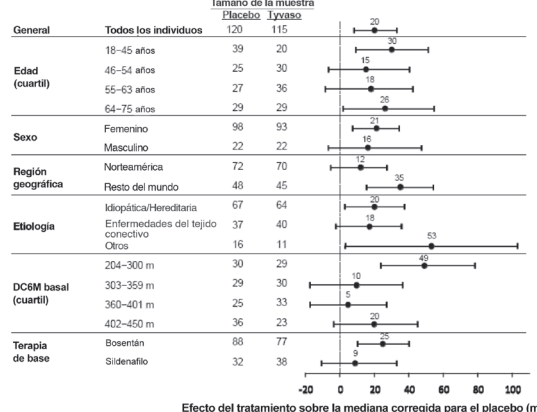
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo para evaluar el potencial cancerígeno del treprostínilo. Los estudios de toxicología genética in vitro e in vivo no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico del treprostínilo. El treprostínilo sódico no afectó la fertilidad ni el desempeño de apareamiento de ratas machos/hembras tratadas con infusiones subcutáneas (sc) continuas a velocidades de hasta 450 ng de treprostínilo/kg/minuto [cerca de 59 veces la velocidad de infusión sc inicial recomendada para los seres humanos (1.25 ng/kg/min) y 8 veces la velocidad promedio (9.3 ng/kg/min) alcanzada en estudios clínicos, en ng/m²]. En este estudio, a los machos se les administró el fármaco desde 10 semanas antes del apareamiento y durante el período de apareamiento, de dos semanas. A las hembras se les administró el fármaco desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 6 de la gestación.



13.3 Toxicidad en el desarrollo

En ratas preñadas, infusiones sc continuas de treprostínilo sódico durante la organogénesis y el desarrollo gestacional avanzado, a velocidades tan altas como 900 ng de treprostínilo/kg/min (cerca de 117 veces la velocidad de infusión sc inicial para los seres humanos y cerca de 16 veces la velocidad promedio alcanzada en estudios clínicos, en ng/m²), dio como resultado la ausencia de evidencias de daños fetales. En conejas preñadas, los efectos de infusiones sc continuas de treprostínilo durante la organogénesis se limitaron a una mayor incidencia de alteraciones del esqueleto fetal (costilla completa bilateral o costilla derecha rudimentaria en la 1ª vértebra lumbar) asociada con la toxicidad materna (reducción del peso corporal y el consumo de alimentos) a una velocidad de infusión de 150 ng de treprostínilo/kg/min (cerca de 41 veces la velocidad de infusión sc inicial para los seres humanos y 5 veces la velocidad promedio alcanzada en los estudios clínicos, en ng/m²).



El efecto del tratamiento sobre la mediana corregida para el placebo (m) se muestra en el gráfico de barras.

13.4 Toxicidad por inhalación

Las ratas y perros que recibieron administraciones diarias de treprostínilo por inhalación durante 3 meses desarrollaron lesiones del tracto respiratorio (degeneración epitelial respiratoria, hiperplasia/hipertrofia de células calciformes, ulceración epitelial, degeneración y necrosis del epitelio escamoso y hemorragia pulmonar). Algunas de las lesiones vistas en animales sacrificados al final del tratamiento (lesiones en la laringe, pulmones y cavidad nasal en ratas y lesiones de la laringe en perros) fueron también observadas en animales sacrificados después de un período de recuperación de 4 semanas. Las ratas también desarrollaron cambios cardíacos (degeneración/fibrosis). No se evidenció un nivel de dosis que no produjera ningún efecto en ratas (se administraron dosis tan bajas como 7 µg/kg/día); mientras que la dosis de 107 µg/kg/día fue el nivel de dosis que no produjo ningún efecto en perros.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

El TRIUMPH I fue un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de pacientes con HAP. La población del estudio incluyó 235 individuos clínicamente estables con hipertensión arterial pulmonar (grupo I de la OMS), casi todos con síntomas de la Clase III según la NYHA (98 % que habían recibido bosentán (un antagonista del receptor de la endotelina) o sildenafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa 5) durante al menos los tres meses anteriores al inicio del estudio. El tratamiento concomitante también podía haber incluido anticoagulantes, otros vasodilatadores (por ejemplo, antagonistas de los canales de calcio), diuréticos, oxígeno digital, pero no una prostaciclina. A estos pacientes se les administró placebo o Tyvaso 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 mayo-

ría mujeres (82 %), tenían HAP idiopática/hereditaria (56 %), secundaria a enfermedades de tejido conectivo (33%) o secundaria a HIV o al uso anterior de anorexígenos (12%), el medicamento oral concomitante fue bosentán en el 70% de los individuos registrados y sildenafil en el otro 30%.

El criterio de valoración principal de la eficacia del estudio fue la variación en la prueba de la distancia caminada en 6 minutos (DC6M) entre la visita basal y la semana 12. La DC6M se midió en el pico de exposición (entre 10 y 60 minutos después de la administración) y 3-5 horas después del bosentán o 0.5-2 horas después de sildenafil. En los pacientes que recibieron Tyvaso, la variación con respecto a la situación basal en la mediana corregida para el placebo de la DC6M en el pico era de 20 metros en la semana 12 (p<0.001). Se realizó una gráfica de la distribución de esas variaciones de la DC6M con respecto a la situación basal en la semana 12 para todos los valores observados (Figura 1). Las DC6M medidas en la exposición valle (definida como la medición de la DC6M al menos 4 horas después de la administración) mejoró en 14 metros. No hubo evaluaciones de la DC6M controladas con placebo después de 12 semanas.

Figura 1: Distribuciones de las variaciones en la DC6M con respecto a la situación basal en la semana 12 durante las concentraciones plasmáticas máximas de Tyvaso

La mediana corregida para el placebo del efecto del tratamiento sobre la DC6M se calculó (usando el estimador de Hodges-Lehmann) para varias subpoblaciones definidas por el cuartil de edad, el sexo, la región geográfica del lugar del estudio, la etiología de la enfermedad, el cuartil de la DC6M basal y el tipo de terapia de base (Figura 2).

Figura 2. Efecto del tratamiento sobre la mediana corregida para el placebo (estimación de Hodges-Lehmann con IC del 95 %) de la variación con respecto a la situación basal en la DC6M durante la concentración plasmática máxima de Tyvaso para varios subgrupos

16 DISTRIBUCIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Tyvaso (treprostínilo) solución para inhalación se distribuye en ampollas de PEBD transparentes de 2.9 mL, empacadas en paquetes de cuatro ampollas en una bolsita de aluminio. Tyvaso es una solución límpida e incolora o ligeramente amarillenta que contiene 1.74 mg de treprostínilo por ampolla a una concentración de 0.6 mg/mL.

Las ampollas de Tyvaso son estables hasta la fecha indicada cuando se almacenan en la bolsita de aluminio cerrada a 25 °C (77 °F), con variaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [ver Temperatura Ambiente Controlada en la USP]. Una vez que la bolsita de aluminio se abre, las ampollas deben usarse dentro del lapso de 7 días. Debido a que Tyvaso es sensible a la luz, las ampollas sin abrir deben mantenerse en la bolsita de aluminio.

Se debe usar una ampolla de Tyvaso cada día utilizando el Sistema de inhalación Tyvaso. Después de que una ampolla de Tyvaso se abre y transfiere al vasito para el medicamento, la solución debe mantenerse en el aparato por no más de un día (24 horas). Cualquier sobrante de solución deberá desecharse al final del día.

El Kit de inicio del Sistema de inhalación Tyvaso contiene una caja con 28 ampollas de Tyvaso [siete bolsitas de aluminio que contienen cuatro ampollas de 2.9 mL. Cada ampolla contiene 1.74 mg de treprostínilo (0.6 mg por mL)] y el Sistema de inhalación Tyvaso. (NDC 66302-206-01)

El Kit de reposición del Sistema de inhalación Tyvaso contiene una caja con 28 ampollas de Tyvaso [siete bolsitas de aluminio que contienen cuatro ampollas de 2.9 mL. Cada ampolla contiene 1.74 mg de treprostínilo (0.6 mg por mL)] y accesorios. (NDC 66302-206-02)

La caja del Pack de 4 de Tyvaso contiene una bolsita de aluminio con cuatro ampollas de 2.9 mL. Cada ampolla contiene 1.74 mg de treprostínilo (0.6 mg por mL). (NDC 66302-206-03).

17 CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Los pacientes deben ser entrenados adecuadamente en el proceso de administración de Tyvaso, que incluye la posología y la preparación, funcionamiento, limpieza y mantenimiento del Sistema de inhalación Tyvaso, de acuerdo con las instrucciones de uso [ver Posología y administración (2.1)].

Para evitar interrupciones potenciales en la inhalación del medicamento debido al mal funcionamiento del equipo, los pacientes deben tener acceso a un aparato de repuesto del Sistema de inhalación Tyvaso [ver Posología y administración (2.4)].

En caso de que una sesión de tratamiento se omita o interrumpa, la terapia debe reiniciarse lo más pronto posible [ver Posología y administración (2.1)].

Los pacientes deben evitar el contacto de la piel y los ojos con la solución Tyvaso. Si Tyvaso entra en contacto con la piel o los ojos, indique a los pacientes que se enjuaguen inmediatamente con agua [ver Posología y administración (2.4)].

Patente EE.UU. No. 5,153,222
 Patente EE.UU. No. 6,765,117
 Patente EE.UU. No. 6,521,212
 Patente EE.UU. No. 6,756,033

©Copyright 2012 United Therapeutics Corp. Todos los derechos reservados.

Tyvaso es fabricado por:

United Therapeutics Corp.
 Research Triangle Park, NC 27709