

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar TYVASO de manera segura y eficaz. Consulte la Información de prescripción completa de TYVASO.

Tyvaso® (treprostinil) solución para inhalar, para inhalación oral únicamente
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2002

INDICACIONES Y USO

Tyvaso es un vasodilatador de la prostaciclina indicado para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 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 (New York Heart Association, NYHA) y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (56 %) o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (33 %). (1)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Solo debe utilizarse con el Sistema de inhalación Tyvaso. (2.1)
- Se debe administrar sin diluir, tal como se proporciona. Una sola inhalación de Tyvaso administra, aproximadamente, 6 mcg de treprostinil. (2.1)
- Se debe administrar en 4 sesiones de tratamiento diarias, separadas con un intervalo de, aproximadamente, 4 horas entre sí, 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 dosis debe aumentarse en 3 inhalaciones adicionales por sesión a intervalos de, aproximadamente, 1 a 2 semanas, si se tolera. (2.1)
- Se debe ajustar la dosis para alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 9 inhalaciones o 54 mcg por sesión de tratamiento según la tolerancia. (2.1)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología usual en adultos
- 2.2 Pacientes con insuficiencia hepática
- 2.3 Pacientes con insuficiencia renal
- 2.4 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS 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 sangrado
- 5.5 Efectos de otros medicamentos en treprostinil

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos
- 6.2 Reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Bosentán
- 7.2 Sildenafil
- 7.3 Efecto de inhibidores e inductores del citocromo P450
- 7.4 Efectos de otros medicamentos en treprostinil

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Solución estéril para inhalación oral: ampolla de 2.9 ml que contiene 1.74 mg de treprostinil (0.6 mg por ml). (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- No se ha establecido la eficacia en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente significativa (por ejemplo, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica). (5.1)
- Tyvaso puede causar hipotensión sintomática. (5.2)
- Tyvaso inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de sangrado. (5.4)
- Puede ser necesario ajustar la dosis de Tyvaso si se agregan o retiran inhibidores o inductores de CYP2C8. (5.5, 7.3)
- La insuficiencia hepática o renal puede aumentar la exposición y disminuir la tolerabilidad. (2.2, 2.3, 5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) son tos, dolor de cabeza, náuseas, mareos, enrojecimiento, irritación de garganta, dolor laringofaríngeo y diarrea. (6)

Para informar sobre la SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con United Therapeutics Corp. al 1-866-458-6479 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

Para obtener INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y Etiquetas para pacientes aprobadas por la FDA, consulte la sección 17.

Revisado: 10/2017

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.4 Toxicidad por inhalación

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Hipertensión arterial pulmonar (Grupo I de la OMS)
- 14.2 Tratamiento a largo plazo de HAP

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* No se incluyen las secciones ni las subsecciones que se omiten en la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

Tyvaso® (treprostinil) solución para inhalar

Para inhalación oral únicamente

1 INDICACIONES Y USO

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

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

Si bien hay datos a largo plazo sobre el uso de treprostinil por medio de otras vías de administración, casi toda la experiencia clínica controlada con treprostinil inhalado ha sido en un entorno de bosentan (un antagonista del receptor de la endotelina) o sildenafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5). La experiencia clínica controlada se limitó a 12 semanas de duración [*consulte Estudios clínicos (14)*].

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología usual en adultos

Tyvaso está destinado para la inhalación oral utilizando el Sistema de inhalación Tyvaso, que consiste en un dispositivo ultrasónico de aplicación por pulso y sus accesorios.

Tyvaso se administra en 4 sesiones de tratamiento por día, separadas e igualmente espaciadas, durante las horas de vigilia. Cada sesión de tratamiento durará de 2 a 3 minutos. Las sesiones de tratamiento deben realizarse con un intervalo de, aproximadamente, 4 horas entre sí.

Dosis inicial:

El tratamiento debe iniciarse con 3 inhalaciones de Tyvaso (18 mcg de treprostinil), por sesión de tratamiento, 4 veces al día. Si no se toleran 3 inhalaciones, reducir a 1 o 2 inhalaciones y, posteriormente, aumentar a 3 inhalaciones, según la tolerancia.

Dosis de mantenimiento:

La dosis debe aumentarse en 3 inhalaciones adicionales por sesión de tratamiento a intervalos de, aproximadamente, 1 a 2 semanas, si son toleradas, hasta alcanzar la dosis objetivo de 9 inhalaciones (54 mcg de treprostinil), 4 veces al día. Si los efectos adversos impiden el ajuste a la dosis objetivo, debe continuarse la administración de Tyvaso a la dosis máxima tolerada.

Si se omite o interrumpe una sesión de tratamiento programada, el tratamiento debe reanudarse lo antes posible a 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 de treprostínil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden, por lo tanto, tener un mayor riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis debido a un aumento en la exposición sistémica [*consulte 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 de treprostínil puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, ya que treprostínil y sus metabolitos se excretan, principalmente, por vía urinaria. Los pacientes con insuficiencia renal pueden, por lo tanto, tener un mayor riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.3), Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)*].

2.4 Administración

Tyvaso solo debe utilizarse con el Sistema de inhalación Tyvaso. Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso para ejecutar el Sistema de inhalación Tyvaso y para la limpieza diaria de los componentes del dispositivo después de la última sesión de tratamiento del día. Para evitar posibles interrupciones en la administración del medicamento debido a un malfuncionamiento del equipo, los pacientes deben tener acceso a un dispositivo de Sistema de inhalación Tyvaso de respaldo.

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 todos los días según las instrucciones de uso. Una ampolla de Tyvaso contiene un volumen suficiente de medicamento para las 4 sesiones de tratamiento de un solo día. Antes de la primera sesión de tratamiento, el paciente debe girar y retirar la tapa de una sola ampolla de Tyvaso y exprimir todo el contenido en el recipiente para el medicamento. Entre cada una de las 4 sesiones de tratamiento diario, el dispositivo debe taparse y almacenarse en posición vertical con el medicamento restante en su interior.

Al final de cada día, se debe desechar el recipiente para el medicamento y el medicamento restante. El dispositivo debe limpiarse cada día según las instrucciones de uso.

Se debe evitar el contacto de la solución Tyvaso con la piel o los ojos. No ingiera oralmente la solución Tyvaso.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Solución estéril para inhalación oral: ampolla de 2.9 ml que contiene 1.74 mg de treprostínil (0.6 mg por ml).

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Pacientes con enfermedad pulmonar o infecciones pulmonares

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

5.2 Riesgo de hipotensión sintomática

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

5.3 Pacientes con insuficiencia hepática o renal

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la dosis se debe ajustar lentamente, ya que tales pacientes probablemente estarán expuestos a mayores concentraciones sistémicas en comparación con pacientes con función hepática o renal normal [*consulte Posología y forma de administración (2.2, 2.3), Uso en poblaciones específicas (8.6, 8.7) y Farmacología clínica (12.3)*].

5.4 Riesgo de sangrado

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

5.5 Efectos de otros medicamentos en treprostínil

La administración conjunta de un inhibidor de enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) puede aumentar la exposición (tanto la $C_{\text{máx}}$ como el ABC) a treprostínil. La administración conjunta de un inductor de enzimas CYP2C8 (por ejemplo, rifampina) puede disminuir la exposición a treprostínil. Es probable que el aumento de exposición incremente los eventos adversos asociados con la administración de treprostínil, mientras que la disminución de exposición probablemente reduzca la eficacia clínica [*consulte Interacciones farmacológicas (7.3) y Farmacología clínica (12.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes posibles reacciones adversas se describen en Advertencias y precauciones (5):

- Disminución en la presión arterial sistémica [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Sangrado [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

6.1 Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una gran variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y quizás no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En un estudio de 12 semanas controlado con placebo (TRIUMPH I) de 235 pacientes con HAP (Grupo 1 de la OMS y casi todos los síntomas de la Clase funcional III de la NYHA), las reacciones adversas más comunes informadas con Tyvaso incluyeron las siguientes: tos e irritación de garganta; dolor de cabeza;

efectos gastrointestinales; dolor muscular, de mandíbula u óseo; mareos; enrojecimiento y síncope. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de, al menos, el 4 % y fueron más frecuentes en pacientes tratados con Tyvaso que con placebo.

Tabla 1: Eventos adversos en ≥ 4 % de los pacientes con HAP que reciben Tyvaso y más frecuentes* que con placebo		
Evento adverso	Tratamiento n (%)	
	Tyvaso n = 115	Placebo n = 120
Tos	62 (54)	35 (29)
Dolor de cabeza	47 (41)	27 (23)
Irritación de garganta / dolor laringofaríngeo	29 (25)	17 (14)
Náuseas	22 (19)	13 (11)
Enrojecimiento	17 (15)	1 (<1)
Síncope	7 (6)	1 (<1)

*Más del 3 % mayor que con placebo

La seguridad de Tyvaso también se analizó en un estudio de extensión sin ocultación a largo plazo en el que 206 pacientes fueron tratados con una duración media de 2.3 años, con una exposición máxima de 5.4 años. El ochenta y nueve por ciento (89 %) de los pacientes alcanzaron la dosis objetivo de nueve inhalaciones, cuatro veces al día. El cuarenta y dos por ciento (42 %) de los pacientes alcanzaron una dosis de 12 inhalaciones, cuatro veces al día. Los eventos adversos durante este estudio de administración crónica fueron cualitativamente similares a los observados en el ensayo de 12 semanas controlado con placebo.

En un estudio observacional y prospectivo que compara pacientes que toman Tyvaso (958 años-paciente de exposición) y un grupo de control (tratamiento con otras terapias aprobadas para HAP; 1094 años-paciente), Tyvaso fue relacionado con una tasa mayor de tos (16.2 en comparación con 10.9 por 100 años-paciente), irritación de garganta (4.5 en comparación con 1.2 por 100 años-paciente), molestia nasal (2.6 en comparación con 1.3 por 100 años-paciente) y hemoptisis (2.5 en comparación con 1.3 por 100 años-paciente) en comparación con el grupo de control.

Eventos adversos asociados con la vía de administración

Los eventos adversos en el grupo tratado durante la fase sin ocultación y doble ciego que reflejaron irritación en el tracto respiratorio incluyeron los siguientes: tos, irritación de garganta, dolor faríngeo, epistaxis, hemoptisis y respiración sibilante. Los eventos adversos graves durante la fase sin ocultación del estudio incluyeron neumonía en quince pacientes. Se produjeron tres episodios graves de hemoptisis (uno mortal) informados durante la experiencia sin ocultación.

6.2 Reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización

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

Angioedema.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Bosentán

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

7.2 Sildenafil

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

7.3 Efecto de inhibidores e inductores del citocromo P450

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

Estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de treprostínil (treprostínil diolamina) indicaron que la administración conjunta de gemfibrozil, un inhibidor de enzimas del citocromo P450 (CYP) 2C8, aumenta la exposición (tanto de la $C_{máx}$ como del ABC) a treprostínil. La administración conjunta de rifampina, un inductor de enzimas CYP2C8, disminuye la exposición a treprostínil. No está claro si los inhibidores o inductores de CYP2C8 alteran la seguridad y eficacia de treprostínil vía inhalación [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

7.4 Efectos de otros medicamentos en treprostínil

Se han realizado estudios de interacción farmacológica con treprostínil (oral o subcutáneo) administrado en conjunto con acetaminofén (4 g/día), warfarina (25 mg/día) y fluconazol (200 mg/día), respectivamente, en voluntarios sanos. Estos estudios no demostraron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de treprostínil. Treprostínil no afecta la farmacocinética ni la farmacodinámica de warfarina. La farmacocinética de warfarina R y S, y la relación normalizada internacional (INR) en pacientes 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 por minuto.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los informes de caso limitados sobre el uso de treprostinil en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo asociado con el medicamento de resultados adversos del desarrollo. Sin embargo, existen riesgos para la madre y el feto asociados con la hipertensión arterial pulmonar (*consulte Consideraciones clínicas*). En estudios de animales, no se observaron efectos en la reproducción ni en el desarrollo para el tratamiento con treprostinil en ≥ 9 y ≥ 145 veces la exposición en humanos cuando se basó en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC después de una dosis única de treprostinil de 54 mcg, respectivamente.

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

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embriofetal asociado con la enfermedad

La hipertensión arterial pulmonar está asociada con un aumento del riesgo de mortalidad materna y fetal.

Datos

Se han realizado estudios de reproducción animal con treprostinil por vía subcutánea continua y con treprostinil diolamina vía oral. En ratas preñadas, las infusiones subcutáneas continuas de treprostinil durante la organogénesis y el desarrollo gestacional tardío, con dosis tan altas como 900 ng de treprostinil/kg por minuto (cerca de 117 veces la tasa de infusión subcutánea inicial en humanos, expresada en ng/m^2 , y cerca de 16 veces la tasa promedio alcanzada en ensayos clínicos), no mostraron evidencia de daño al feto. En conejas preñadas, los efectos de infusiones subcutáneas continuas de treprostinil durante la organogénesis se limitaron a un aumento de incidencia de variaciones esqueléticas fetales (costilla bilateral completa o costilla derecha rudimentaria en la primera vértebra lumbar) asociadas con toxicidad materna (reducción del peso corporal y del consumo de alimento) con una dosis de 150 ng de treprostinil/kg por minuto (cerca de 41 veces la tasa de infusión subcutánea inicial en humanos, expresada en ng/m^2 , y 5 veces la tasa promedio usada en ensayos clínicos). En ratas, la infusión subcutánea continua de treprostinil desde la implantación hasta el final de la lactancia, con dosis de hasta 450 ng de treprostinil/kg por minuto, no afectó el crecimiento ni el desarrollo de las crías. En estudios con treprostinil diolamina vía oral, no se determinaron dosis con efectos adversos para la viabilidad/el crecimiento fetal, el desarrollo fetal (teratogenicidad) y el desarrollo posnatal en ratas. En ratas preñadas, no se observó evidencia de daño en el feto después de la administración oral de treprostinil diolamina a la dosis más alta probada (20 mg/kg por día), lo que representa cerca de 154 y 1479 veces la exposición en humanos, cuando se basó en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC después de una dosis única de Tyvaso de 54 mcg, respectivamente. En conejas preñadas, se produjeron malformaciones fetales externas y del tejido blando, y malformaciones esqueléticas fetales. La dosis a la que no se observaron efectos adversos (0.5 mg/kg por día) representa cerca de 9 y 145 veces la exposición en humanos cuando se basó en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC después de una dosis única de Tyvaso de 54 mcg, respectivamente. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento con treprostinil en el trabajo de parto y el parto en estudios con animales. Los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

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

8.4 Uso pediátrico

No se ha determinado la seguridad y eficacia del producto en pacientes pediátricos. Los estudios clínicos de Tyvaso no incluyeron pacientes menores de 18 años para determinar si responden de manera diferente a los pacientes de mayor edad.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Tyvaso no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debe ser prudente, dada una mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes o tratamientos con otros medicamentos.

8.6 Pacientes con insuficiencia hepática

La depuración plasmática de treprostínil, vía subcutánea, se redujo hasta un 80 % en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La dosis para tratar a pacientes con insuficiencia hepática se debe elevar lentamente debido al riesgo de un aumento en la exposición sistémica que puede ocasionar un aumento de los efectos adversos dependientes de la dosis. No se ha estudiado treprostínil en pacientes con insuficiencia hepática grave [*consulte Farmacología clínica (12.3), Posología y forma de administración (2.2) y Advertencias y precauciones (5.3)*].

8.7 Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que treprostínil y sus metabolitos se excretan, principalmente, por vía urinaria, los pacientes con insuficiencia renal pueden haber disminuido la depuración del medicamento y sus metabolitos y, en consecuencia, los resultados adversos relacionados con la dosis pueden ser más frecuentes [*consulte Farmacología clínica (12.3), Posología y forma de administración (2.3) y Advertencias y precauciones (5.3)*].

10 SOBREDOSIS

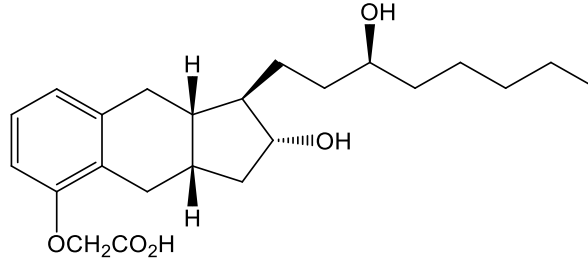
En general, los síntomas de sobredosis con Tyvaso incluyen enrojecimiento, dolor de cabeza, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Se debe brindar atención de apoyo general hasta que los síntomas de sobredosis desaparezcan.

11 DESCRIPCIÓN

Tyvaso es una formulación estéril de treprostínil para administrar vía inhalación oral usando el Sistema de inhalación Tyvaso. Tyvaso viene en ampollas de polietileno de baja densidad (PEBD) de 2.9 ml, que contienen 1.74 mg de treprostínil (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 1 N y agua para inyección. El hidróxido de sodio y el ácido clorhídrico pueden añadirse para ajustar el pH entre 6.0 y 7.2.

Treprostínil es un ácido acético (1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3S)-3-hidroxiocetil]-1H-benz[f]inden-5-ilo]oxi]. Treprostínil tiene un peso molecular de 390.52 y una fórmula molecular de C₂₃H₃₄O₅.

La fórmula estructural de treprostínil es:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

12.2 Farmacodinámica

En un estudio clínico de 240 voluntarios sanos, las dosis únicas de Tyvaso de 54 mcg (la dosis de mantenimiento objetivo por sesión) y 84 mcg (la dosis de inhalación supraterapéutica) prolongaron el intervalo QTc corregido por, aproximadamente, 10 ms. El efecto QTc se disipó rápidamente a medida que disminuyó la concentración de treprostinil.

12.3 Farmacocinética

La información de farmacocinética para dosis únicas de treprostinil inhalado se obtuvo de voluntarios sanos en tres estudios separados. Se demostró que la exposición sistémica a treprostinil (ABC y $C_{máx.}$) posterior a la inhalación es proporcional a las dosis administradas (18 mcg – 90 mcg).

Absorción y distribución

En un estudio de tres períodos con grupos cruzados, se comparó la biodisponibilidad de dos dosis únicas de Tyvaso (18 mcg y 36 mcg) con la de treprostinil intravenoso en 18 voluntarios sanos. Los valores medios estimados de la biodisponibilidad sistémica absoluta de treprostinil después de la inhalación fueron de, aproximadamente, 64 % (18 mcg) y 72 % (36 mcg).

Los datos de la exposición plasmática a treprostinil se obtuvieron de dos estudios con la dosis de mantenimiento objetivo, 54 mcg. La $C_{máx.}$ media con la dosis objetivo fue 0.91 y 1.32 ng/ml con un $T_{máx.}$ medio correspondiente de 0.25 y 0.12 h, respectivamente. El ABC media para la dosis de 54 mcg fue 0.81 y 0.97 h·ng/ml, respectivamente.

Después de la infusión parenteral, el volumen de distribución aparente en estado estacionario (V_{ss}) 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 a 10,000 mcg/l.

Metabolismo y excreción

Del treprostinil administrado subcutáneamente, solo el 4 % se excreta sin cambios en la orina. Treprostinil es metabolizado, básicamente, por el hígado, sobre todo por CYP2C8. Los metabolitos se

excretan en la orina (79 %) y las heces (13 %) durante 10 días. Se detectaron cinco metabolitos aparentemente inactivos en la orina; cada uno representa el 10 a 15 % de la dosis administrada. Cuatro de los metabolitos son producto de la oxidación de la cadena lateral de 3-hidroxiocetil y uno es un derivado glucuroconjugado (treprostínil glucurónido).

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

Poblaciones específicas

Insuficiencia hepática

La depuración plasmática de treprostínil, vía subcutánea, se redujo hasta un 80 % en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado treprostínil en pacientes con insuficiencia hepática grave [*consulte Posología y forma de administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal; por lo tanto, debido a que treprostínil y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria, existe la posibilidad de un aumento en el medicamento original y sus metabolitos y un aumento en la exposición sistémica [*consulte Posología y forma de administración (2.3), Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogénesis de dos años en ratas con treprostínil por inhalación con dosis objetivo de 5.26, 10.6 y 34.1 mcg/kg por día. No hubo evidencia de potencial carcinógeno asociado con treprostínil por inhalación en ratas con niveles de exposición sistémica de hasta 35 veces la exposición clínica con la dosis de mantenimiento objetivo de 54 mcg. Los estudios de toxicología genética *in vitro* e *in vivo* no demostraron efectos mutagénicos o clastogénicos de treprostínil. Treprostínil sódico no afectó la fertilidad ni el rendimiento de apareamiento de ratas machos o hembras que recibieron infusiones subcutáneas (sc) continuas a tasas de hasta 450 ng de treprostínil/kg por minuto [cerca de 59 veces la tasa de infusión subcutánea inicial recomendada en humanos (1.25 ng/kg por minuto) y 8 veces la tasa promedio (9.3 ng/kg por minuto) alcanzada en ensayos clínicos, expresada en ng/m²]. En este estudio, las ratas machos recibieron tratamiento 10 semanas antes del apareamiento y durante el período de apareamiento de 2 semanas. Las ratas hembras recibieron tratamiento 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 6 de gestación.

La administración oral de treprostínil diolamina en ratas Tg.rasH2 con dosis de 0, 5, 10 y 20 mg/kg por día en machos y 0, 3, 7.5 y 15 mg/kg por día en hembras todos los días durante 26 semanas no aumentó significativamente la incidencia de tumores. Las exposiciones, cuando se basaron en el ABC obtenida con los niveles de dosis más altos usados en machos y hembras, son cerca de 208 y 460 veces, respectivamente, la exposición en humanos después de una dosis única inhalada de 54 mcg.

Treprostínil diolamina se evaluó *in vivo* en un ensayo de micronúcleos en ratas y no indujo un aumento de incidencia de eritrocitos policromáticos micronucleados.

13.4 Toxicidad por inhalación

Las ratas y los perros que recibieron administraciones diarias de treprostinil por inhalación durante 3 meses desarrollaron lesiones en el tracto respiratorio (degeneración epitelial respiratoria, hiperplasia/hipertrofia de células caliciformes, ulceración epitelial, degeneración y necrosis epitelial escamosa y hemorragia pulmonar). Algunas de las mismas lesiones vistas en animales sacrificados al final del tratamiento (lesiones en la laringe, el pulmón y la cavidad nasal en ratas, y lesiones en la laringe en perros) también se observaron en 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 manifestaciones en ratas (se administraron dosis tan bajas como 7 µg/kg por día), mientras que 107 µg/kg por día fue el nivel de dosis sin efecto en perros.

En un estudio de 2 años en ratas con treprostinil por inhalación con dosis objetivo de 5.26, 10.6 y 34.1 mcg/kg por día, hubo más muertes (11) en los grupos de dosis de treprostinil medias y altas durante las primeras 9 semanas del estudio, en comparación con 1 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 mayores incidencias de inflamación e hiperplasia urotelial en la vejiga urinaria. Las exposiciones en ratas con niveles de dosis medias y altas fueron de cerca de 15 y 35 veces, respectivamente, la exposición clínica con la dosis de mantenimiento objetivo de 54 mcg.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hipertensión arterial pulmonar (Grupo I de la OMS)

TRIUMPH I fue un estudio aleatorizado, multicéntrico y doble ciego de 12 semanas controlado con placebo de pacientes con HAP. La población del estudio incluyó a 235 pacientes clínicamente estables con hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1 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 tipo 5) durante, al menos, tres meses antes del inicio del estudio. El tratamiento concomitante también podría haber incluido anticoagulantes, otros vasodilatadores (por ejemplo, bloqueadores del canal de calcio), diuréticos, oxígeno y digitálicos, pero no una prostaciclina. Estos pacientes recibieron placebo o Tyvaso en cuatro sesiones de tratamiento diario, con una dosis objetivo de 9 inhalaciones (54 mcg) por sesión durante el transcurso del estudio de 12 semanas. Los pacientes eran predominantemente mujeres (82 %), el origen de la HAP era idiopática/hereditaria (56 %), secundaria a enfermedades del tejido conectivo (33 %), por VIH o uso previo de anorexígenos (12 %); bosentán fue el medicamento oral concomitante en el 70 % de los pacientes inscritos y sildenafil en el 30 %.

El criterio principal de valoración de eficacia del ensayo fue el cambio en la distancia de la prueba de marcha de seis minutos (PM6M) en relación con el valor inicial a las 12 semanas. La distancia en la PM6M se midió en la exposición máxima (entre 10 y 60 minutos después de la administración de la dosis), y de 3 a 5 horas después de bosentán o 0.5 a 2 horas después de sildenafil. Los pacientes que recibieron Tyvaso tuvieron una mediana de cambio corregida por placebo desde el valor inicial en la distancia en la PM6M máxima de 20 metros en la Semana 12 ($p < 0.001$). La distribución de estos cambios de la distancia en la PM6M del valor inicial en la Semana 12 se graficó en el rango de valores observados (Figura 1). La distancia en la PM6M medida en la exposición mínima (definida como medición de distancia en la PM6M, al menos, 4 horas después de la administración de la dosis) mejoró por 14 metros. No hubo evaluaciones de distancia en la PM6M controladas con placebo después de las 12 semanas.

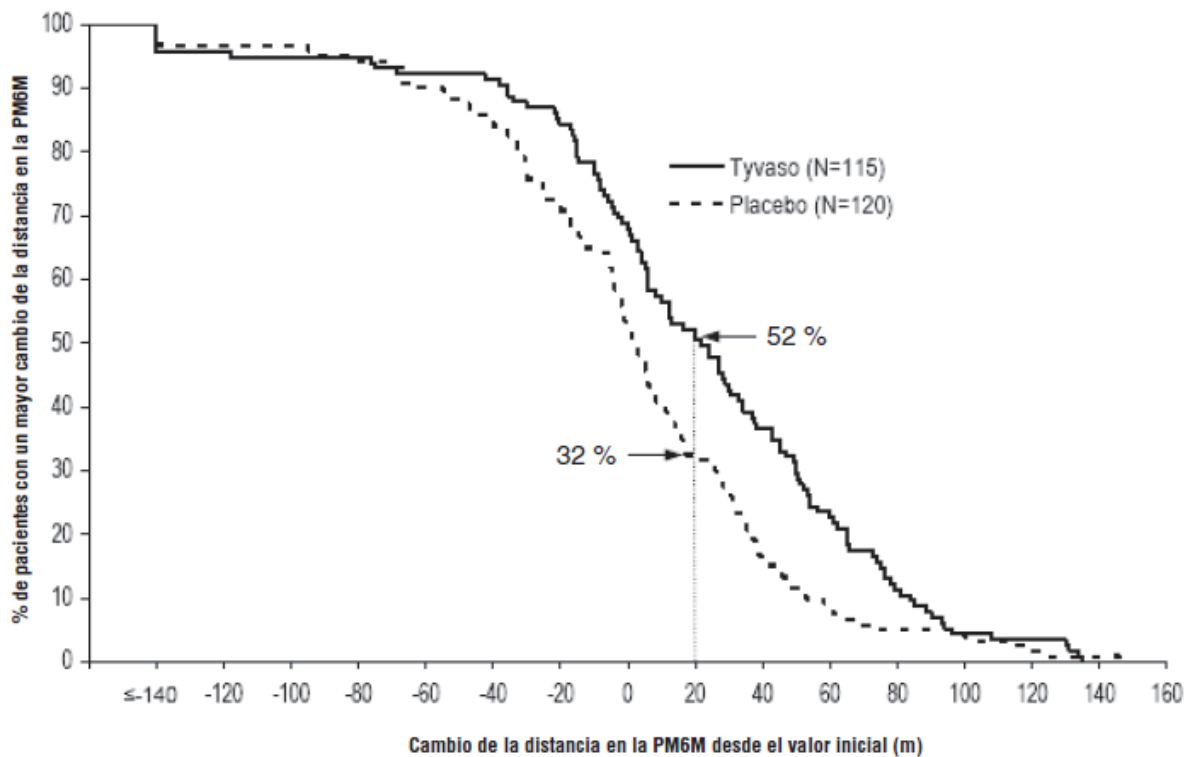


Figura 1. Distribuciones de cambios de distancia en la PM6M desde el valor inicial en la Semana 12 durante la concentración máxima en plasma de Tyvaso

El efecto medio del tratamiento corregido con placebo sobre la distancia en la PM6M se calculó (usando el estimador de Hodges-Lehmann) dentro de diversas subpoblaciones definidas por cuartil de edad, sexo, región geográfica del sitio del estudio, etiología de la enfermedad, cuartil de la distancia en la PM6M inicial y tipo de tratamiento de base (Figura 2).

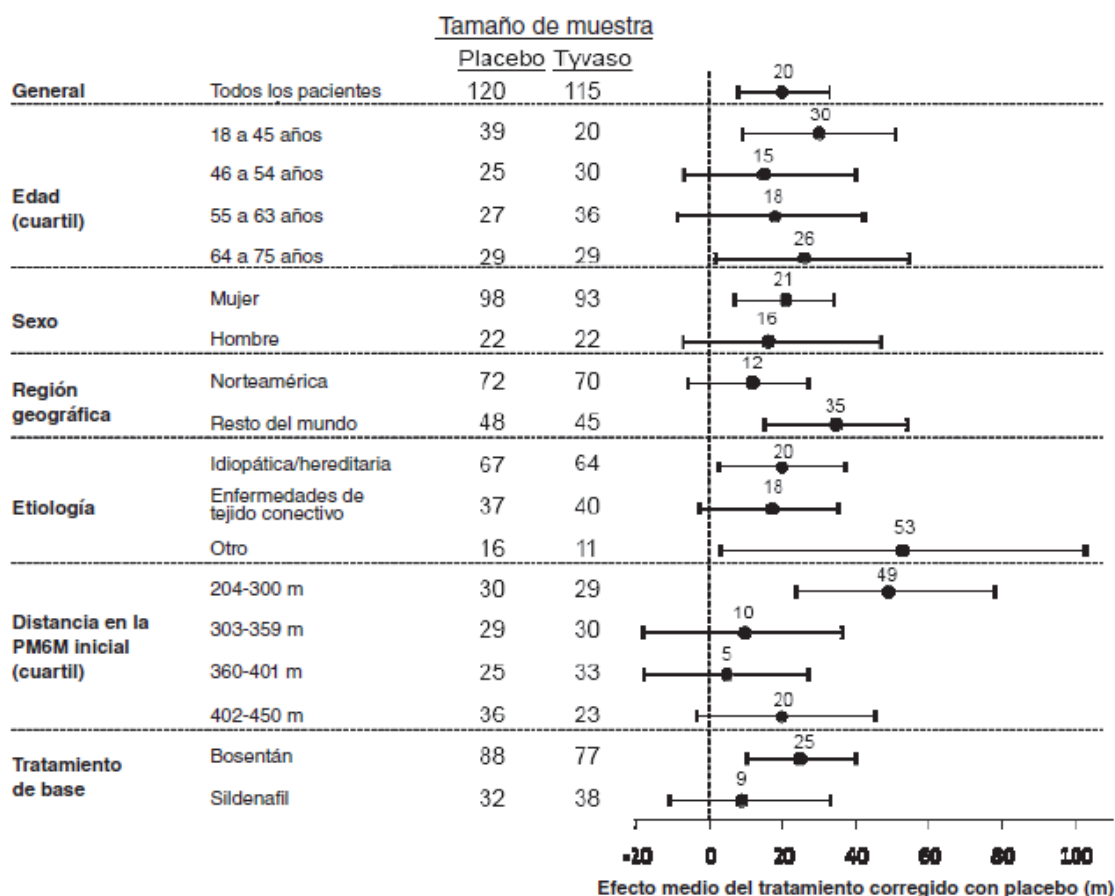


Figura 2. Efecto medio del tratamiento corregido con placebo (estimación de Hodges-Lehmann con IC del 95 %) en el cambio de la distancia en la PM6M desde el valor inicial en la Semana 12 durante la concentración máxima en plasma de Tyvaso para diversos subgrupos

14.2 Tratamiento a largo plazo de HAP

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

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Tyvaso (treprostínil) solución para inhalar viene en ampollas de PEBD transparentes de 2.9 ml en envases de cuatro ampollas en una bolsa de papel de aluminio. Tyvaso es una solución transparente incolora a levemente amarillenta que contiene 1.74 mg de treprostínil por ampolla con una concentración de 0.6 mg/ml.

Las ampollas de Tyvaso son estables hasta la fecha indicada cuando se almacenan en la bolsa de papel de aluminio sin abrir a 25 °C (77 °F), con oscilaciones permitidas a 15-30 °C (59-86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP)]. Una vez que se abre la bolsa de papel de aluminio, las ampollas deben usarse dentro de los 7 días. Debido a que Tyvaso es sensible a la luz, las ampollas no abiertas deben almacenarse en la bolsa de papel de aluminio.

Todos los días se debe usar una ampolla de Tyvaso en el Sistema de inhalación Tyvaso. Después de abrir una ampolla de Tyvaso y traspasarla al recipiente para el medicamento, la solución debe permanecer en el dispositivo no más de un día (24 horas). Toda la solución remanente debe desecharse al final del día.

El Kit de inicio del Sistema de inhalación Tyvaso contiene una caja de 28 ampollas de Tyvaso [siete bolsas de papel de aluminio, cada una con cuatro ampollas de 2.9 ml. Cada ampolla contiene 1.74 mg de trestatinil (0.6 mg por ml)] y el Sistema de inhalación Tyvaso. (NDC 66302-206-01)

El Kit de resurtido del Sistema de inhalación Tyvaso contiene una caja de 28 ampollas de Tyvaso [siete bolsas de papel de aluminio, cada una con cuatro ampollas de 2.9 ml. Cada ampolla contiene 1.74 mg de trestatinil (0.6 mg por ml)] y accesorios. (NDC 66302-206-02)

La caja de 4 envases de Tyvaso tiene una bolsa de papel aluminio con cuatro ampollas de 2.9 ml. Cada ampolla contiene 1.74 mg de trestatinil (0.6 mg por ml). (NDC 66302-206-03)

El Kit de inicio institucional del Sistema de inhalación Tyvaso contiene una caja de 4 ampollas de Tyvaso [una bolsa de papel de aluminio con cuatro ampollas de 2.9 ml. Cada ampolla contiene 1.74 mg de trestatinil (0.6 mg por ml)] y el Sistema de inhalación Tyvaso. (NDC 66302-206-04)

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Indíquelo al paciente que lea la sección Etiquetas para pacientes aprobadas por la FDA (Información del paciente e Instrucciones de uso).

Capacite a los pacientes en el proceso de administración de Tyvaso, incluidos la administración, el montaje, el funcionamiento, la limpieza y el mantenimiento del Sistema de inhalación Tyvaso, según las instrucciones de uso [*consulte Posología y forma de administración (2.1)*].

Para evitar posibles interrupciones en la administración del medicamento debido a un malfuncionamiento del equipo, los pacientes deben tener acceso a un dispositivo de Sistema de inhalación Tyvaso de respaldo [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].

Si se omite o interrumpe una sesión de tratamiento programada, reanude el tratamiento lo antes posible [*consulte Posología y forma de administración (2.1)*].

Si Tyvaso entra en contacto con la piel o los ojos, indíqueles a los pacientes que se enjuaguen de inmediato con agua [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].

©Copyright 2017 United Therapeutics Corp. Todos los derechos reservados.

Tyvaso fabricado para:

United Therapeutics Corp.
Research Triangle Park, NC 27709

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Tyvaso (Ti-vásō) (treprostinil) solución para inhalar

¿Qué es Tyvaso?

Tyvaso es un medicamento de venta con receta médica usado en adultos para tratar la hipertensión arterial pulmonar (HAP), que es presión arterial elevada en las arterias de los pulmones.

Tyvaso puede mejorar la capacidad de ejercicio. Su capacidad de ejercicio disminuye 4 horas después del tratamiento con Tyvaso.

Se desconoce si Tyvaso es seguro y efectivo en niños menores de 18 años.

Antes de administrarse Tyvaso, infórmele al proveedor de atención médica todas sus afecciones médicas, incluido lo siguiente:

- si tiene enfermedad pulmonar, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- si tiene una infección pulmonar
- si tiene problemas hepáticos o renales
- si tiene presión arterial baja
- si tiene problemas de sangrado
- si está embarazada o si piensa quedar embarazada. Se desconoce si Tyvaso afectará la salud del feto.
- si está lactando o piensa lactar. Se desconoce si Tyvaso pasa a la leche materna. Consulte a su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con Tyvaso.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que está tomando, incluidos los medicamentos de venta con receta médica y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios. Tyvaso y otros medicamentos pueden interactuar entre sí.

Infórmele a su proveedor de atención médica especialmente si toma:

- medicamentos usados para tratar la presión arterial elevada o enfermedades cardíacas
- medicamentos que disminuyen la coagulación de la sangre (anticoagulantes)
- píldoras de agua (diuréticos)
- gemfibrozil (Lopid)
- rifampina (Rimactane, Rifadin, Rifamate, Rifater)

Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista con los nombres de los medicamentos que toma y muéstresela a su proveedor de atención médica y farmacéutico especializado cuando compre un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar Tyvaso?

- **Consulte el “Manual de instrucciones de uso” detallado que viene con su Sistema de inhalación Tyvaso para conocer las instrucciones sobre cómo administrar Tyvaso de manera correcta.**
- Tyvaso solo debe utilizarse con el Sistema de inhalación Tyvaso.
- No mezcle Tyvaso con otros medicamentos en el Sistema de inhalación Tyvaso.
- Tome Tyvaso exactamente según las indicaciones de su proveedor de atención médica. Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis si es necesario.
- No trague la solución para inhalar de Tyvaso.
- Tyvaso se aspira (inhala) por la boca para que llegue directo a los pulmones. Tyvaso se administra en 4 sesiones de tratamiento por día, separadas, durante las horas de vigilia. Las sesiones deben realizarse con un intervalo de, aproximadamente, 4 horas entre sí.
- Cada sesión de tratamiento durará de 2 a 3 minutos.
- Evite el contacto de la solución de Tyvaso con los ojos o la piel. Si Tyvaso entra en contacto con los ojos o la piel, enjuague de inmediato con agua.
- Si omite una dosis de Tyvaso, tome la dosis usual lo antes posible.
- Si toma demasiada cantidad de Tyvaso, comuníquese inmediatamente con su proveedor de atención médica o diríjase a la sala de urgencias del hospital más cercano.
- Para evitar un posible retraso en el tratamiento con Tyvaso, siempre debe tener acceso a un dispositivo de Sistema de inhalación Tyvaso de respaldo.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Tyvaso?

Tyvaso puede provocar efectos secundarios serios, incluidos los siguientes:

- **Presión arterial baja (hipotensión sintomática).** Si tiene presión arterial baja, Tyvaso puede disminuir su presión arterial aún más.
- **Problemas de sangrado.** Tyvaso puede aumentar el riesgo de sangrado en personas que toman diluyentes de la sangre (anticoagulantes).

Los efectos secundarios más comunes de Tyvaso incluyen los siguientes:

- tos
- náuseas
- mareos
- irritación y dolor de garganta
- dolor de cabeza
- enrojecimiento del rostro y el cuello
- diarrea
- desmayos o pérdida de la conciencia

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Tyvaso.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Usted puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo guardar el Tyvaso?

- Almacene a 25 °C (77 °F), con oscilaciones permitidas de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP)].
- Almacene las ampollas de Tyvaso en la bolsa de papel de aluminio sin abrir y lejos de la luz hasta que esté listo para usarlas.
- Si no se las abre y se las almacena en la bolsa de papel de aluminio, las ampollas de Tyvaso pueden usarse hasta la fecha de vencimiento impresa en la bolsa. No use las ampollas de Tyvaso pasada la fecha de vencimiento impresa en la bolsa.
- Las ampollas de Tyvaso deben usarse dentro de los 7 días de abierta la bolsa de papel de aluminio.
- Tyvaso puede guardarse en el recipiente para el medicamento del Sistema de inhalación Tyvaso por no más de 1 día. Deseche cualquier remanente de Tyvaso que quede en el recipiente para el medicamento al final del día.

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Tyvaso.

A veces los medicamentos se recetan para otros fines que no son los indicados en los prospectos de información para el paciente. No utilice Tyvaso para tratar una afección para la cual no le fue recetado. No les dé Tyvaso a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Eso puede hacerles daño. Puede pedirle al proveedor de atención médica o al farmacéutico especializado la información sobre Tyvaso destinada a los profesionales de atención médica.

¿Cuáles son los ingredientes de Tyvaso?

Ingrediente activo: treprostinil

Ingredientes inactivos: cloruro de sodio, citrato de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyección

Fabricado por: United Therapeutics Corp., Research Triangle Park, NC 27709 USA

Tyvaso es una marca comercial registrada de United Therapeutics Corporation.

Copyright© 2017, United Therapeutics Corp. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite www.tyvaso.com o llame al 1-877-864-8437.

Esta información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: 10/2017

US/TYV/0263