ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar TYVASO DPI de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de TYVASO DPI.

Polvo para inhalación TYVASO DPI® (treprostinilo), para inhalación por vía oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2002

----------INDICACIONES Y USO----------

Tyvaso DPI es un mimético de la prostaciclina indicado para el tratamiento de lo siguiente:

- Hipertensión arterial pulmonar (pulmonary arterial hypertension, PAH; grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad del ejercicio. Los estudios con Tyvaso que establecieron la eficacia incluyeron, predominantemente, a pacientes con síntomas de la clase funcional III de la Asociación Neoyorquina de Cardiología (New York Heart Association, NYHA) y etiologías de hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria (56 %) o HAP asociada con enfermedades del tejido conjuntivo (33 %). (1.1)
- Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial (Pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease, PH-ILD; grupo 3 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. El estudio con Tyvaso que estableció la eficacia incluyó, predominantemente, a pacientes con etiologías de neumonía intersticial idiopática (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) (45 %), incluidas fibrosis pulmonar idiopática (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), fibrosis pulmonar combinada y enfisema (combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE) (25 %), y enfermedad del tejido conjuntivo del Grupo 3 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (22 %). (1.2)

---------- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN ----------

- Usar solo con el inhalador de Tyvaso DPI. (2.1)
- Administrar con una sola inhalación por cartucho. (2.1)
- Administrar en 4 sesiones de tratamiento separadas cada día con aproximadamente 4 horas de diferencia durante las horas de vigilia. (2.1)
- Dosis inicial: un cartucho de 16 µg por sesión de tratamiento. (2.2)
- La dosis debe aumentarse en 16 µg adicionales por sesión de tratamiento en intervalos aproximados de 1 a 2 semanas, si se tolera. (2.2)
- Ajustar a dosis de mantenimiento objetivo de 48 a 64 µg por sesión de tratamiento, 4 veces al día. (2.2)

--------- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES ---------

Polvo para inhalación: Cartuchos de plástico de dosis única que contienen 16 µg, 32 µg, 48 µg, 64 µg u 80 µg de treprostinilo en forma de polvo seco. (3)

---------- CONTRAINDICACIONES ----------

Ninguna. (4)

---------- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ----------

- Tyvaso DPI puede causar hipotensión sintomática. (5.1)
- Tyvaso DPI inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragia. (5.2)
- Pueden ser necesarios ajustes de dosis de Tyvaso DPI si se agregan o retiran inhibidores o inductores de CYP2C8. (5.3, 7.3)
- Puede provocar broncoespasmo: Los pacientes con antecedentes de enfermedad hiperreactiva de las vías respiratorias pueden ser más sensibles. (5.4)

---------- REACCIONES ADVERSAS ----------

Las reacciones adversas más frecuentes (≥4 %) son tos, dolor de cabeza, irritación de garganta/dolor faringolaríngeo, náuseas, rubefacción, diarrea y síncope. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con United Therapeutics Corp. llamando al 1-866-458-6479 o con la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

Consulte 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la etiqueta aprobada por la FDA.

Revisado: 10/2024

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO
- 1.1 Hipertensión arterial pulmonar
- 1.2 Hipertensión pulmonar asociada a ILD

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
- 2.1 Administración
- 2.2 Dosis habitual en adultos

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- 5.1 Riesgo de hipotensión sintomática
- 5.2 Riesgo de hemorragia
- 5.3 Efecto de otros fármacos sobre treprostinilo
- 5.4 Broncoespasmo

6 REACCIONES ADVERSAS
- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
- 7.1 Bosentán
- 7.2 Sildenafilo
- 7.3 Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P
- 7.4 Efecto de otros fármacos sobre treprostinilo

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 disfunción renal

10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
- 11.1 Cartuchos de Tyvaso DPI

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 14.1 Hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1 de la OMS) (TRIUMPH I)
- 14.2 Tratamiento a largo plazo de la PAH
- 14.3 Hipertensión pulmonar asociada a ILD (grupo 3 de la OMS)

16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANEJO
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Hipertensión arterial pulmonar

Tyvaso DPI está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP; Grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. Los estudios con Tyvaso que establecieron la eficacia incluyeron, predominantemente, a pacientes con síntomas de la clase funcional III de la Asociación Neoyorquina de Cardiología (New York Heart Association, NYHA) y etiologías de hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria (56 %) o HAP asociada con enfermedades del tejido conjuntivo (33 %).

Los efectos disminuyen con respecto al intervalo de dosificación mínimo recomendado de 4 horas; el momento del tratamiento se puede ajustar para las actividades previstas.

Si bien existen datos a largo plazo sobre el uso de treprostinilo por otras vías de administración, casi toda la experiencia clínica con treprostinilo inhalado se ha basado en un antagonista del receptor de endotelina (endothelin receptor antagonist, ERA) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (phosphodiesterase type 5, PDE-5). La experiencia clínica con Tyvaso controlada se limitó a 12 semanas de duración *[consulte Estudios clínicos (14)]*.

1.2 Hipertensión pulmonar asociada a ILD

Tyvaso DPI está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad pulmonar intersticial (pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease, PH-ILD) (Grupo 3 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. El estudio con Tyvaso que estableció la eficacia incluyó, predominantemente, a pacientes con etiologías de neumonía intersticial idiopática (IIP) (45 %), incluidas fibrosis pulmonar idiopática (IPF), fibrosis pulmonar combinada y enfisema (CPFE) (25 %), y enfermedad del tejido conjuntivo del Grupo 3 de la OMS (22 %) *[consulte Estudios clínicos (14.3)]*.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Administración

Usar Tyvaso DPI solo con el inhalador de Tyvaso DPI. Tyvaso DPI se administra con una sola inhalación por cartucho. Administrar Tyvaso DPI en 4 sesiones de tratamiento separadas y con el mismo espacio por día, durante las horas de vigilia. Las sesiones de tratamiento deben tener una diferencia aproximada de 4 horas.

Si la dosis recetada es superior a 80 µg por sesión de tratamiento, se necesitará más de 1 cartucho por sesión. Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso para el funcionamiento y el cuidado del inhalador de Tyvaso DPI.

No usar el inhalador de Tyvaso DPI con otros medicamentos.

Entre cada una de las 4 sesiones diarias de tratamiento, guarde el inhalador de Tyvaso DPI con la boquilla puesta y vacía. Limpiar el exterior del inhalador solo con un paño limpio y seco, si es necesario. No enjuagar ni lavar el inhalador de Tyvaso DPI; mantener siempre el inhalador seco. Después de 7 días de uso, tirar el inhalador de Tyvaso DPI usado al contenedor de basura doméstica habitual.

2.2 Dosis habitual en adultos

Dosis inicial:

El tratamiento con Tyvaso DPI debe comenzar con un cartucho de 16 µg por sesión de tratamiento, 4 veces al día.

Dosis de mantenimiento:

Aumentar la dosis en 16 µg adicionales por sesión de tratamiento en intervalos aproximados de 1 a 2 semanas. La dosis de mantenimiento objetivo suele ser de 48 a 64 µg por sesión.

Si los efectos adversos impiden el ajuste de dosis, Tyvaso DPI se debe continuar con la dosis tolerada más alta.

Si se omite una sesión de tratamiento programada, la terapia debe reanudarse lo antes posible a la dosis habitual.

Dosificación para la transición desde la solución para inhalación Tyvaso® (treprostinilo):

Los siguientes regímenes de Tyvaso DPI y Tyvaso dan una exposición similar:

Tyvaso DPI Concentración del cartucho	**Tyvaso Cantidad de inhalaciones**
16 µg	≤5 (≤30 µg)
32 µg	6 a 7 (36 a 42 µg)
48 µg	8 a 10 (48 a 60 µg)
64 mcg	11 a 13 (66 a 78 µg)
80 µg	14 a 15 (84 a 90 µg)

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Polvo para inhalación: Cartuchos de plástico de dosis única que contienen 16 µg, 32 µg, 48 µg, 64 µg u 80 µg de treprostinilo en forma de polvo seco.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de hipotensión sintomática

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

5.2 Riesgo de hemorragia

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

5.3 Efecto de otros fármacos sobre treprostinilo

La administración conjunta de un inhibidor de la enzima 2C8 del citocromo P450 (CYP) (p. ej., gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (tanto $C_{máx}$ como AUC) a treprostinilo. La administración conjunta de un inductor enzimático del CYP2C8 (p. ej., rifampicina) puede disminuir la exposición a treprostinilo. Es probable que el aumento de la exposición aumente los eventos adversos asociados con la administración de treprostinilo, mientras que es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica *[consulte Interacciones farmacológicas (7.3) y Farmacología clínica (12.3)]*.

5.4 Broncoespasmo

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Disminución de la presión arterial sistémica *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.
- Hemorragia *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

<u>Hipertensión arterial pulmonar</u>

Tyvaso DPI

En un estudio (BREEZE) de seguridad y tolerabilidad de 3 semanas, abierto y de una sola secuencia, realizado en 51 pacientes con dosis estables de Tyvaso, solución para inhalación que cambiaron a una dosis correspondiente de Tyvaso DPI, los eventos adversos más informados sobre Tyvaso DPI durante la fase de tratamiento de 3 semanas incluyeron tos, dolor de cabeza, disnea y náuseas. La tolerabilidad de los pacientes, evaluada por la incidencia de nuevos eventos adversos tras la transición a Tyvaso DPI, fue consistente con el perfil de seguridad conocido esperado de la solución para inhalación Tyvaso. La Tabla 1 enumera los eventos adversos que se produjeron con una tasa de al menos el 4 %.

Tabla 1: Eventos adversos en ≥4 % de los pacientes con HAP que recibieron Tyvaso DPI en BREEZE (fase de tratamiento)

Evento adverso	Tyvaso DPI (n=51) n (%)
Tos	18 (35.3)
Dolor de cabeza	8 (15.7)
Disnea	4 (7.8)
Náuseas	3 (5.9)

La seguridad de Tyvaso DPI también se estudió en una fase de extensión del estudio en la que se administraron dosis a 49 pacientes durante 43 años-paciente. El cincuenta y nueve por ciento (59 %) de los pacientes alcanzó una dosis de 64 µg, 4 veces al día o superior. Los eventos adversos durante esta fase de extensión a largo plazo fueron similares a los observados en la fase de tratamiento de 3 semanas.

Solución para inhalación Tyvaso

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas (TRIUMPH I) de 235 pacientes con HAP (Grupo 1 de la OMS y casi todos los de la clase funcional III de la NYHA), las reacciones adversas informadas con más frecuencia con la solución para inhalación Tyvaso incluyeron tos e irritación de garganta, dolor de cabeza, efectos gastrointestinales, dolor muscular, mandibular u óseo, mareo, rubefacción y síncope. En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 4 % y fueron más frecuentes en los pacientes tratados con la solución para inhalación Tyvaso que con placebo.

Tabla 2 : Eventos adversos en ≥4 % de los pacientes con HAP que recibieron la solución para inhalación Tyvaso y más frecuentes[a] que con el placebo en TRIUMPH I

Evento adverso	Tratamiento n (%)	
	Solución para inhalación Tyvaso n=115	Placebo n = 120
Tos	62 (54)	35 (29)
Dolor de cabeza	47 (41)	27 (23)
Irritación de garganta/dolor faringolaríngeo	29 (25)	17 (14)
Náuseas	22 (19)	13 (11)
Rubefacción	17 (15)	1 (<1)
Síncope	7 (6)	1 (<1)

[a] Más del 3 % mayor que con placebo

Hipertensión pulmonar asociada a ILD

En un estudio controlado con placebo de 16 semanas de duración (INCREASE) de 326 pacientes con PH-ILD (Grupo 3 de la OMS), las reacciones adversas a la solución para inhalación Tyvaso fueron similares a las experimentadas en estudios de HAP.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Bosentán

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

7.2 Sildenafilo

En un estudio farmacocinético en humanos llevado a cabo con sildenafilo (60 mg/día) y una formulación oral de treprostinilo (treprostinilo diolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre treprostinilo y sildenafilo.

7.3 Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P

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

Los estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de treprostinilo (treprostinilo diolamina) indicaron que la administración conjunta del inhibidor de la enzima 2C8 del citocromo P450 (CYP), gemfibrozilo, aumenta la exposición (tanto $C_{máx}$ como AUC) a treprostinilo. La administración conjunta del inductor de la enzima del CYP2C8, rifampicina, reduce la exposición a treprostinilo. No está claro si la seguridad y la eficacia de treprostinilo por vía inhalatoria se ven alteradas por inhibidores o inductores de CYP2C8 *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

7.4 Efecto de otros fármacos sobre treprostinilo

Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con treprostinilo (oral o subcutáneo) administrado en forma conjunta 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 treprostinilo. El treprostinilo no afecta a la farmacocinética ni a la farmacodinámica de la warfarina. La farmacocinética de R- y S- warfarina y el índice internacional normalizado (INR) en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 25 mg de warfarina no se vieron afectados 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

Resumen de riesgos

Los informes de caso limitados de uso de treprostinilo en mujeres embarazadas son insuficientes para informar de un riesgo asociado al fármaco de resultados adversos en el desarrollo. Sin embargo, existen riesgos para la madre y el feto asociados a la hipertensión arterial pulmonar *(consulte Consideraciones clínicas).* En estudios en animales, no se observaron efectos reproductivos y de desarrollo adversos para treprostinilo a ≥8 y ≥134 veces la exposición en humanos, cuando se basa en la concentración máxima ($C_{máx}$) y el área bajo la curva (area under the curve, AUC), respectivamente, después de una única dosis inhalada de polvo para inhalación de treprostinilo de 64 µg.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas
Riesgo materno y embriofetal asociado a la enfermedad
La hipertensión arterial pulmonar se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad materna y fetal.

Datos
Se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con treprostinilo mediante administración subcutánea continua y con la administración oral de treprostinilo diolamina. En los estudios con treprostinilo diolamina administrado por vía oral, no se determinaron dosis de efectos adversos para la viabilidad/el crecimiento fetal, el desarrollo fetal (teratogenia) y el desarrollo posnatal en ratas. En ratas preñadas, no se observó evidencia de daño al feto tras la administración oral de treprostinilo diolamina a la dosis más alta probada (20 mg/kg/día), lo que representa aproximadamente 129 y 1366 veces la exposición en humanos, cuando se basó en la $C_{máx}$ y el AUC, respectivamente, tras una única dosis inhalada de polvo para inhalación de treprostinilo de 64 µg. En conejas preñadas, se produjeron malformaciones externas fetales y de tejido blando, y malformaciones esqueléticas fetales. La dosis a la que no se observaron efectos adversos (0.5 mg/kg/día) representa alrededor de 8 y 134 veces la exposición en humanos, cuando se basa en la $C_{máx}$ y el AUC, respectivamente, tras una única dosis inhalada de polvo para inhalación de treprostinilo de 64 µg. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento con treprostinilo en el parto ni en el alumbramiento en estudios con animales. Los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

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

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. En los estudios clínicos de treprostinilo inhalado no se incluyó a pacientes menores de 18 años para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de mayor edad.

8.5 Uso geriátrico

En los estudios clínicos utilizados para establecer la eficacia de la solución para inhalación Tyvaso en pacientes con HAP y PH-ILD, se inscribió a 268 (47.8 %) pacientes de 65 años y más. Los efectos del tratamiento y el perfil de seguridad observados en los pacientes geriátricos fueron similares a los de los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, lo que refleja la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia farmacológica.

8.6 Pacientes con insuficiencia hepática

La depuración plasmática de treprostinilo, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80 % en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada. Aumente la dosis lentamente al tratar a pacientes

con insuficiencia hepática debido al riesgo de un aumento de la exposición sistémica, lo que puede provocar un aumento de los efectos adversos dependientes de la dosis. Treprostinilo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

8.7 Pacientes con disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. El treprostinilo no se elimina mediante diálisis *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

10 SOBREDOSIS

En general, los síntomas de sobredosis con treprostinilo inhalado incluyen rubefacción, dolor de cabeza, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Proporcione tratamiento de apoyo general hasta que los síntomas de sobredosis se hayan resuelto.

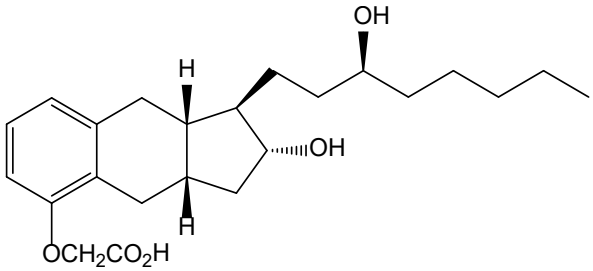
11 DESCRIPCIÓN

11.1 Cartuchos de Tyvaso DPI

Tyvaso DPI consiste en cartuchos de plástico de dosis única llenos de un polvo blanco que contiene un 1 % de treprostinilo, un mimético de la prostaciclina, para administración por inhalación oral utilizando solo el inhalador de Tyvaso DPI. El treprostinilo se adsorbe en partículas portadoras compuestas por fumaryl diketopiperazine (FDKP). Cada cartucho contiene 16 µg, 32 µg, 48 µg, 64 µg u 80 µg de treprostinilo con pesos de llenado aproximados de 1.6 mg, 3.2 mg, 4.8 mg, 6.4 mg u 8.0 mg de Tyvaso DPI, respectivamente.

Treprostinilo es ácido (1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-[[2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3*S*)-3-hidroxioctil]-1*H*-benz[*f*]inden-5-il]oxi]acético. Treprostinilo tiene un peso molecular de 390.52 y una fórmula molecular de $C_{23}H_{34}O_5$.

La fórmula estructural de treprostinilo es la siguiente:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

12.2 Farmacodinámica

En un ensayo clínico de 240 voluntarios sanos, dosis únicas de la solución para inhalación Tyvaso de 54 µg (la dosis de mantenimiento objetivo por sesión) y 84 µg (dosis de inhalación supraterapéutica) prolongaron el intervalo QT corregido (QTc) en aproximadamente 10 ms. El efecto QTc se disipó a medida que disminuía la concentración de treprostinilo.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Los datos de exposición plasmática al treprostinilo se obtuvieron a partir de un estudio cruzado de 6 tratamientos, 6 períodos y 6 secuencias de Tyvaso DPI y de la solución para inhalación Tyvaso en voluntarios sanos. La $C_{máx}$ media para las dosis de 16 µg, 48 µg y 64 µg de Tyvaso DPI fue de 0.39, 1.11 y 1.33 ng/ml, respectivamente, con una mediana de tiempo máximo ($T_{máx}$) correspondiente de 0.17 h. La media del $AUC_{0\text{-}5\ h}$ para las dosis de 16 µg, 48 µg y 64 µg de Tyvaso DPI fue de 0.275, 0.774 y 0.964 h·ng/ml, respectivamente.

La exposición sistémica al treprostinilo ($AUC_{0\text{-}5\ h}$ y $C_{máx}$) de Tyvaso DPI tras la inhalación fue aproximadamente proporcional a las dosis administradas (16 a 64 µg).

Distribución

Después de la infusión parenteral, el volumen de distribución en equilibrio estacionario (steady state volume of distribution, V_{ss}) de treprostinilo es de aproximadamente 14 l/70 kg de peso corporal ideal.

In vitro, treprostinilo se une en un 91 % a proteínas plasmáticas humanas en el rango de concentración de 330 a 10,000 mcg/l.

Eliminación

Con una dosis única de Tyvaso DPI, la semivida terminal media del treprostinilo osciló entre 27 y 50 minutos.

Metabolismo: El treprostinilo es metabolizado de manera considerable por el hígado, principalmente por el CYP2C8. Los metabolitos se excretan en la orina (79 %) y las heces (13 %) a lo largo de 10 días. Se detectaron cinco metabolitos aparentemente inactivos en la orina, cada uno de los cuales representaba entre el 10 y el 15 % de la dosis administrada. Cuatro de los metabolitos son productos de oxidación de la cadena lateral de 3-hidroxiloctilo y uno es un derivado glucuroconjugado (treprostinilo glucurónido).

Excreción: De la administración subcutánea de treprostinilo, solo el 4 % se excreta sin cambios en la orina.

Poblaciones específicas

Insuficiencia hepática

La depuración plasmática de treprostinilo, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80 % en sujetos que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. El treprostinilo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave que requirieron diálisis (n = 8), la administración de una dosis única de 1 mg de treprostinilo administrado por vía oral antes y después de la diálisis dio lugar a un

$AUC_{0\text{-}inf}$ que no se alteró significativamente en comparación con los sujetos sanos *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]*.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración con inhalación de treprostinilo en dosis objetivo de 5.26, 10.6 y 34.1 mcg/kg/día. No hubo evidencia de potencial carcinogénico asociado a la inhalación de treprostinilo en ratas con niveles de exposición sistémica de hasta 36 veces la exposición clínica con la dosis de polvo para inhalación de treprostinilo de 64 µg. Los estudios de toxicología genética *in vitro* e *in vivo* no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de treprostinilo. El treprostinilo sódico no afectó la fertilidad ni el desempeño en el apareamiento de ratas macho o hembra a las que se administraron infusiones subcutáneas continuas en velocidades de hasta 450 ng treprostinilo/kg/min. En este estudio, los machos recibieron dosis desde 10 semanas antes del apareamiento y durante el período de apareamiento de 2 semanas. Las mujeres recibieron dosis desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 6 de gestación.

La administración oral de treprostinilo diolamina a ratones Tg.rasH2 en 0, 5, 10 y 20 mg/kg/día en machos y a 0, 3, 7.5 y 15 mg/kg/día en hembras una vez al día durante 26 semanas no aumentó significativamente la incidencia de tumores.

El treprostinilo diolamina se analizó *in vivo* en un ensayo de micronúcleos en ratas y no indujo un aumento de la incidencia de eritrocitos policromáticos micronucleados.

13.2 Toxicología o farmacología en animales

En un estudio en ratas de 2 años de duración con la solución para inhalación de treprostinilo a dosis objetivo de 5.26, 10.6 y 34.1 µg/kg/día, se produjeron más muertes (11) en los grupos de dosis media y alta de treprostinilo durante las primeras 9 semanas del estudio, en comparación con 1 en los grupos de control. Al nivel de dosis alto, los machos mostraron una mayor incidencia de inflamación en los dientes y la glándula prepucial, y las hembras mostraron mayores incidencias de inflamación e hiperplasia urotelial en la vejiga urinaria. Las exposiciones en ratas a niveles de dosis medios y altos fueron de 14 y 36 veces, respectivamente, la exposición clínica a la dosis de polvo para inhalación de treprostinilo de 64 µg.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

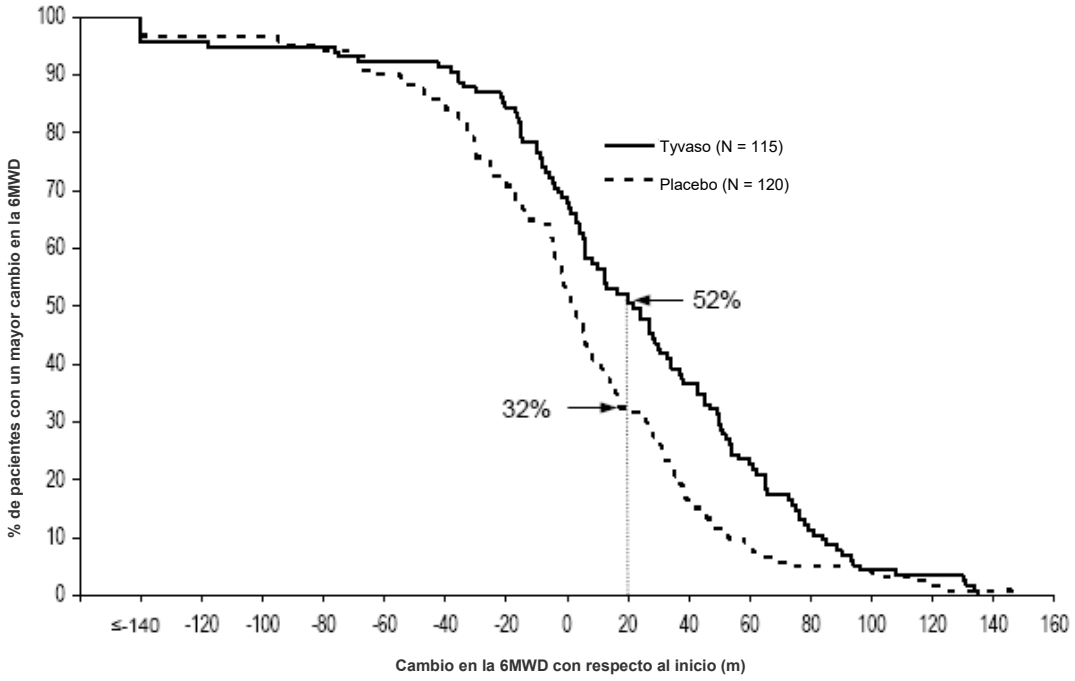
14.1 Hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1 de la OMS) (TRIUMPH I)

TRIUMPH I fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de 12 semanas de pacientes con HAP (NCT00147199). La población del estudio incluyó a 235 sujetos clínicamente estables con PAH (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 endotelina) o sildenafilo (un inhibidor de la fosfodiesterasa-5) durante al menos 3 meses antes del inicio del estudio. La terapia concomitante también podría haber incluido anticoagulantes, otros vasodilatadores (p. ej., bloqueadores de los canales de calcio), diuréticos, oxígeno y digitálicos, pero no una prostaciclina. A estos pacientes se les administró placebo o solución para inhalación Tyvaso en 4 sesiones de tratamiento diarias con una dosis objetivo de 9 inhalaciones (54 µg) por sesión durante las 12 semanas que duró el estudio. Los pacientes eran predominantemente mujeres (82 %), presentaban PAH idiopática/hereditaria (56 %), secundaria a enfermedades del tejido conectivo (33 %) o secundaria al VIH o al uso previo de

anorexígenos (12 %); bosentán fue el medicamento oral concomitante en el 70 % de los inscritos, sildenafilo en el 30 %.

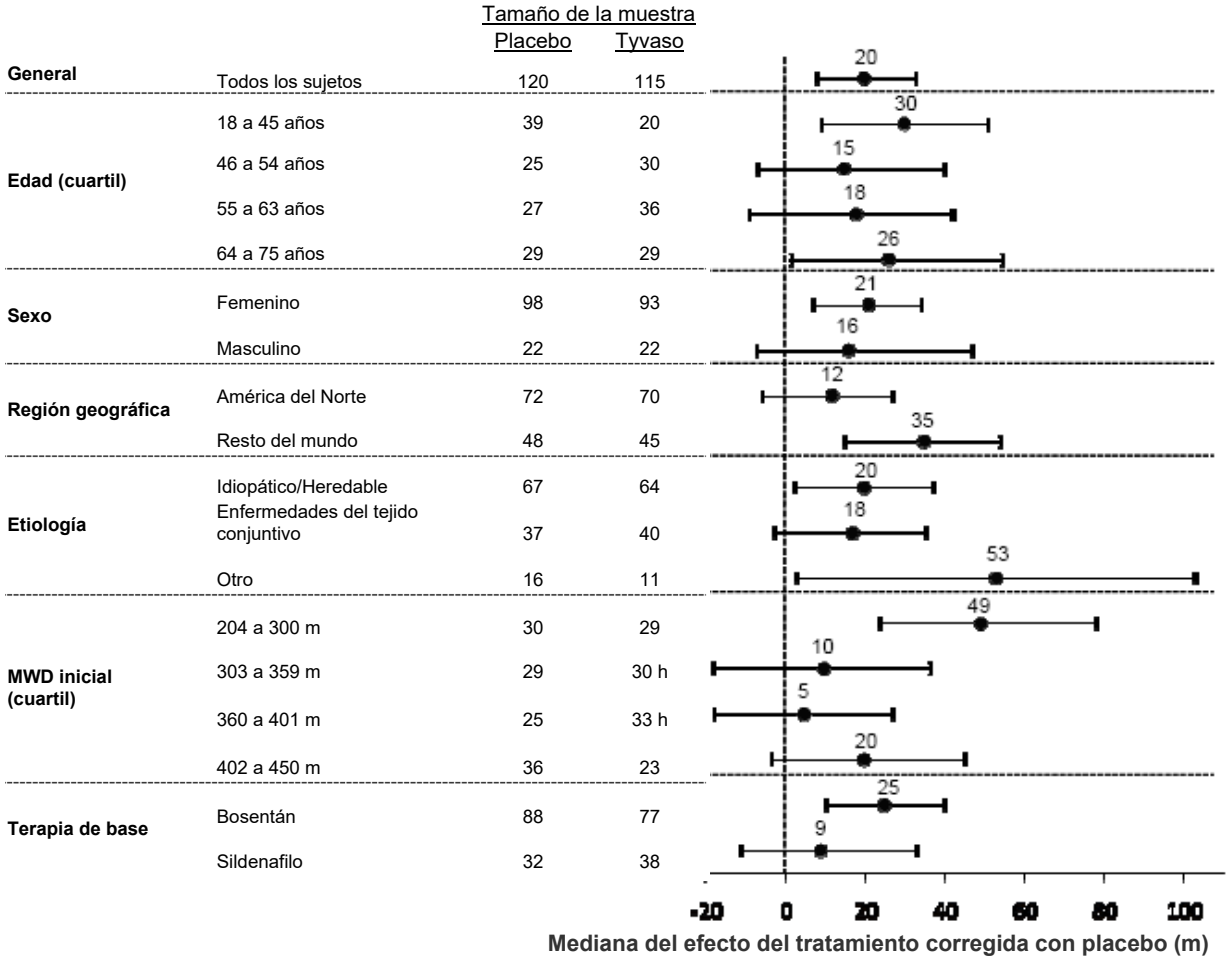
El criterio de valoración principal de la eficacia del ensayo fue el cambio en la distancia recorrida en 6 minutos (6-Minute Walk Distance, 6MWD) en relación con el inicio a las 12 semanas. La prueba 6MWD se midió en la exposición máxima (entre 10 y 60 minutos después de la administración de la dosis) y entre 3 y 5 horas después del bosentán o entre 0.5 y 2 horas después del sildenafilo. Los pacientes que recibieron la solución para inhalación Tyvaso tuvieron una mediana del cambio corregida con placebo respecto al inicio en la 6MWD máxima de 20 metros en la semana 12 ($p < 0.001$). La distribución de estos cambios en la 6MWD desde el inicio en la semana 12 se graficó en todo el rango de valores observados (Figura 1). La prueba 6MWD medida en la exposición mínima (definida como la medición de la 6MWD al menos 4 horas después de la administración de la dosis) mejoró en 14 metros. No se realizaron evaluaciones de la 6MWD controladas con placebo después de 12 semanas.

Figura 1 : Distribuciones de los cambios en la 6MWD con respecto al inicio en la semana 12 durante la concentración plasmática máxima de la solución para inhalación Tyvaso



La mediana del efecto del tratamiento corregida con placebo en la 6MWD se estimó (utilizando el estimador de Hodges-Lehmann) en varias subpoblaciones definidas por cuartil de edad, sexo, región geográfica del centro del estudio, etiología de la enfermedad, cuartil inicial de 6MWD y tipo de terapia de base (Figura 2).

Figura 2 : **Mediana del efecto del tratamiento corregida con placebo (estimación de Hodges-Lehmann con un intervalo de confianza [confidence interval, CI] del 95 %) sobre el cambio en la 6MWD desde el inicio en la semana 12 durante la concentración plasmática máxima de la solución para inhalación Tyvaso para diversos subgrupos**



14.2 Tratamiento a largo plazo de la PAH

En el seguimiento a largo plazo de los pacientes que fueron tratados con la solución para inhalación Tyvaso en el estudio fundamental para el registro y la extensión abierta (N = 206) (NCT00147199), las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia a los 1, 2 y 3 años fueron del 97 %, 91 % y 82 %, respectivamente. Estas observaciones no controladas no permiten la comparación con un grupo de control que no recibió la solución para inhalación Tyvaso y no pueden utilizarse para determinar el efecto a largo plazo de la solución para inhalación Tyvaso en la mortalidad.

14.3 Hipertensión pulmonar asociada a ILD (grupo 3 de la OMS)

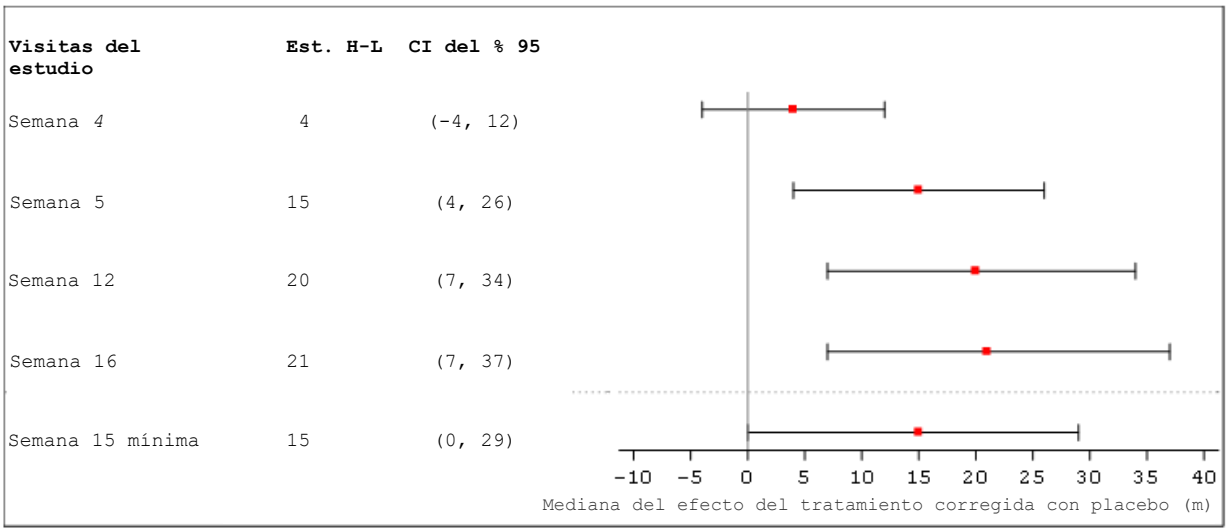
INCREASE fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 16 semanas en el que se inscribió a 326 pacientes con PH-ILD (NCT02630316). Los pacientes inscritos en el estudio tenían predominantemente etiologías de neumonía intersticial idiopática (45 %), incluidas

fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar combinada y enfisema (25 %) y enfermedad del tejido conjuntivo del grupo 3 de la OMS (22 %). La 6MWD inicial media era de 260 metros.

Los pacientes del estudio INCREASE fueron aleatorizados (1:1) a placebo o a la solución para inhalación Tyvaso en 4 sesiones diarias de tratamiento con una dosis objetivo de 9 inhalaciones (54 µg) por sesión y una dosis máxima de 12 inhalaciones (72 µg) por sesión durante las 16 semanas que duró el estudio. Aproximadamente, el 75 % de los pacientes aleatorizados a la solución para inhalación Tyvaso tuvieron un ajuste de dosis a 9 inhalaciones, 4 veces al día o más, y el 48 % de los pacientes aleatorizados a la solución para inhalación Tyvaso alcanzaron una dosis de 12 inhalaciones, 4 veces al día durante el estudio.

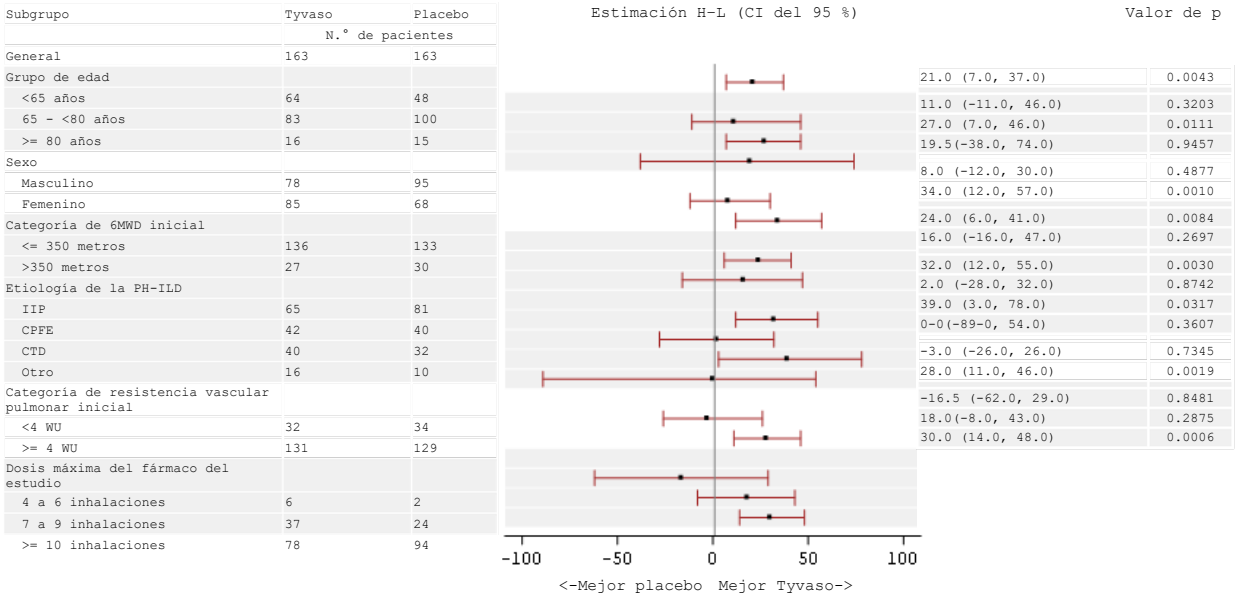
El criterio de valoración principal de la eficacia fue el cambio en la 6MWD medido en la exposición máxima (entre 10 y 60 minutos después de la administración de la dosis) desde el inicio hasta la semana 16. Los pacientes que recibieron la solución para inhalación Tyvaso presentaron una mediana del cambio corregida con placebo respecto al inicio en la 6MWD máxima de 21 metros en la semana 16 ($p = 0.004$) utilizando la estimación de Hodges-Lehmann (Figura 3).

Figura 3 : Estimación de Hodges-Lehmann del efecto del tratamiento por visita para la 6MWD en la exposición máxima de la solución para inhalación Tyvaso (PH-ILD)



El efecto del tratamiento sobre la 6MWD en la semana 16 fue uniforme para varios subgrupos, incluida la etiología de la PH-ILD, la gravedad de la enfermedad, la edad, el sexo, la hemodinámica inicial y la dosis (Figura 4).

Figura 4: Gráfico de bosque sobre los análisis de subgrupos de la 6MWD máxima (metro) en la semana 16 (PH-ILD)

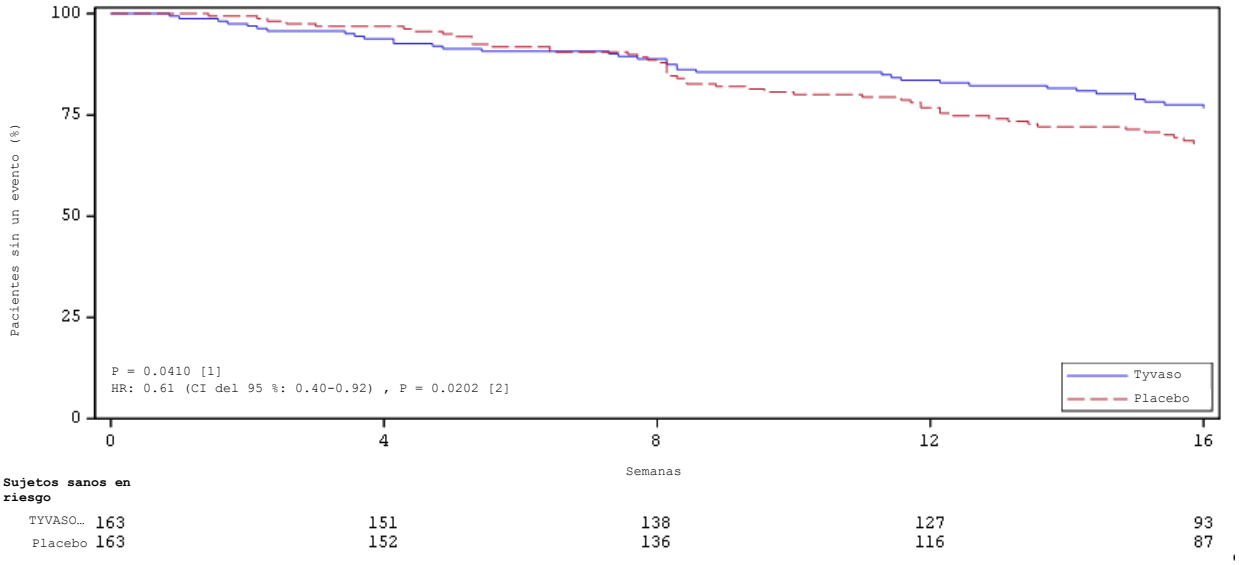


El tiempo hasta el empeoramiento clínico en el estudio INCREASE se definió como el tiempo hasta la aleatorización hasta que se cumpliera 1 de los siguientes criterios: hospitalización debido a una indicación cardiopulmonar, disminución de la 6MWD >15 % con respecto al inicio directamente relacionada con la PH-ILD en 2 visitas consecutivas y con al menos 24 horas de diferencia, muerte (todas las causas) o trasplante de pulmón. El tratamiento con la solución para inhalación Tyvaso en pacientes con PH-ILD dio como resultado una cantidad menor de hospitalizaciones. La cantidad de muertes notificadas fue la misma para ambos grupos de tratamiento (Tabla 3). En general, el tratamiento con la solución para inhalación Tyvaso demostró un aumento estadísticamente significativo en el tiempo hasta el primer evento de empeoramiento clínico (prueba del orden logarítmico p = 0.041; Figura 5) y una reducción general del 39 % en el riesgo de un evento de empeoramiento clínico (cociente de riesgos [hazard ratio, HR] = 0.61 [CI del 95 %; 0.40, 0.92]; Figura 5).

Tabla 3: Eventos de empeoramiento clínico (PH-ILD)

		Solución para inhalación Tyvaso n=163 n (%)	Placebo n=163 n (%)	HR (CI del 95 %)
Empeoramiento clínico		37 (22.7 %)	54 (33.1 %)	0.61 (0.40, 0.92)
Primer evento contribuyente	**Hospitalización debido a una indicación cardiopulmonar**	18 (11.0 %)	24 (14.7 %)	
	Disminución en la 6MWD >15 % con respecto al inicio directamente relacionada con la PH-ILD	13 (8.0 %)	26 (16.0 %)	
	Muerte (todas las causas)	4 (2.5 %)	4 (2.5 %)	
	Trasplante de pulmón	2 (1.2 %)	0	
El primero de cada evento	**Hospitalización debido a una indicación cardiopulmonar**	21 (12.9 %)	30 (18.4 %)	
	Disminución en la 6MWD >15 % con respecto al inicio directamente relacionada con la PH-ILD	16 (9.8 %)	31 (19.0 %)	
	Muerte (todas las causas)	8 (4.9 %)	10 (6.1 %)	
	Trasplante de pulmón	2 (1.2 %)	1 (0.6 %)	

Figura 5 : Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta los eventos de empeoramiento clínico (PH-ILD)



16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

El polvo para inhalación Tyvaso DPI (treprostinilo) está disponible en forma de cartuchos de plástico de dosis única de 16 µg, 32 µg, 48 µg, 64 µg u 80 µg de treprostinilo con pesos de llenado aproximados de 1.6 mg, 3.2 mg, 4.8 mg, 6.4 mg u 8.0 mg de Tyvaso DPI, respectivamente. Cuatro cartuchos están contenidos en una sola cavidad de una tira de blíster. Una tarjeta contiene 7 tiras de blíster separadas por perforaciones para un total de 28 cartuchos de cada concentración etiquetada en los kits de ajuste de dosis y mantenimiento. Para mayor comodidad, la perforación permite a los usuarios extraer una única tira de blíster que contiene 4 cartuchos. Los kits institucionales contienen 4 tiras de blíster para un total de 16 cartuchos de cada concentración etiquetada.

Los cartuchos están codificados por colores: púrpura para 16 µg, azul oscuro para 32 µg, azul claro para 48 µg, verde claro para 64 µg y naranja para 80 µg. Cada cartucho está marcado con "Tyvaso DPI" y la concentración de dosis correspondiente de "16 µg", "32 µg", "48 µg", "64 µg" u "80 µg".

El inhalador de Tyvaso DPI está envasado individualmente en un envoltorio transparente. El inhalador está completamente montado con una cubierta de boquilla extraíble. El inhalador de Tyvaso DPI puede utilizarse durante un máximo de 7 días a partir de la fecha del primer uso. Después de 7 días de uso, el inhalador debe ser desechado y sustituido por uno nuevo.

Tyvaso DPI está disponible en las siguientes configuraciones:

		Contenido del kit	
Descripción	**NDC**	**Cantidad de cartuchos y concentración**	**Cantidad de inhaladores**
Polvo para inhalación Tyvaso DPI (treprostinilo) Kit de ajuste de dosis	66302-600-02	112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 16 µg por cartucho 84 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 32 µg por cartucho	5
	66302-610-02	112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 16 µg por cartucho 112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 32 µg por cartucho 28 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 48 µg por cartucho	5
Polvo para inhalación Tyvaso DPI (treprostinilo) Kit de mantenimiento	66302-616-03	112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 16 µg por cartucho	5
	66302-632-03	112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 32 µg por cartucho	5
	66302-648-03	112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 48 µg por cartucho	5
	66302-664-03	112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 64 µg por cartucho	5
	66302-680-03	112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 80 µg por cartucho	5
	66302-620-03	112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 32 µg por cartucho 112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 48 µg por cartucho	5

	66302-630-03	112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 32 µg por cartucho 112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 64 µg por cartucho	5
	66302-640-03	112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 48 µg por cartucho 112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 64 µg por cartucho	5
	66302-650-03	112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 16 µg por cartucho 112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 48 µg por cartucho 112 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 64 µg por cartucho	5
Polvo para inhalación Tyvaso DPI (treprostinilo) Kit institucional	66302-716-04	16 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 16 µg por cartucho	2
	66302-732-04	16 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 32 µg por cartucho	2
	66302-748-04	16 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 48 µg por cartucho	2
	66302-764-04	16 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 64 µg por cartucho	2
	66302-780-04	16 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 80 µg por cartucho	2
	66302-720-04	16 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 32 µg por cartucho 16 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 48 µg por cartucho	2

Almacenamiento de blíster:

Almacenamiento		
Presentación de Tyvaso DPI	**Almacenamiento refrigerado de 2 a 8 °C (36 a 46 °F)**	**Almacenamiento a temperatura ambiente de 20 a 25 °C (68 a 77 °F), desviaciones permitidas de 15 a 30 °C (59 a 86 °F)**
Tarjetas o tiras de blíster selladas (sin abrir)	Puede conservarse hasta la fecha de caducidad impresa en los blísteres.	Debe utilizarse en un plazo de 8 semanas.
Tiras de blíster abiertas	No vuelva a introducir una tarjeta o tira de blíster en el refrigerador después de haberla abierto o almacenado a temperatura ambiente.	Debe utilizarse en un plazo de 3 días.

Almacenamiento de inhaladores:

Almacenar de 2 a 25 °C (36 a 77 °F); se permiten desviaciones. El inhalador de Tyvaso DPI puede conservarse refrigerado, pero debe estar a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de su uso. El

inhalador puede utilizarse durante un máximo de 7 días a partir de la fecha del primer uso. Después de 7 días de uso, el inhalador debe ser desechado y sustituido por uno nuevo.

Manejo:

Si se refrigeran, los cartuchos y el inhalador deben estar a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de su uso.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indique al paciente que lea la etiqueta aprobada por la FDA (instrucciones de uso).

Capacite a los pacientes en el proceso de administración de Tyvaso DPI, incluida la dosificación, la configuración del inhalador de Tyvaso DPI, el funcionamiento, la limpieza y el mantenimiento, de acuerdo con las instrucciones de uso *[consulte Posología y administración (2.1, 2.2)]*.

Aconseje a los pacientes que, después de 7 días de uso, el inhalador debe ser desechado y sustituido por uno nuevo *[ver Posología y Administración (2.1)]*.

Indique a los pacientes que utilicen Tyvaso DPI únicamente con el inhalador de Tyvaso DPI *[ver Posología y administración (2.1)]*.

Si se pierde una sesión de tratamiento programada, reanude la terapia lo antes posible *[consulte Posología y administración (2.2)]*.

©Copyright 2024 United Therapeutics Corp. Todos los derechos reservados.
Tyvaso DPI® and Tyvaso® son marcas comerciales de United Therapeutics Corporation.

Tyvaso DPI es fabricado por:

MannKind Corporation
Danbury, CT 06810

Tyvaso DPI es fabricado para y distribuido por:

United Therapeutics Corp.
Research Triangle Park, NC 27709

US/TYV/1057