

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

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

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Advertencias y precauciones (5.4)

05/2022

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

Tyvaso 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 que establecen la eficacia incluyeron, predominantemente, a pacientes con síntomas de la clase funcional III de la Asociación del Corazón de Nueva York (New York Heart Association, NYHA) y etiologías de PAH idiopática o hereditaria (56 %) o PAH 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 que estableció la efectividad incluyó predominantemente a pacientes con etiología de neumonía intersticial idiopática (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 OMS (22 %). (1.2)

-----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- Usar solo con el sistema de inhalación de Tyvaso. (2.1)
- Administrar sin diluir, tal como se suministra. Una única inhalación de Tyvaso proporciona aproximadamente 6 mcg de treprostinilo. (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: 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 de tratamiento en intervalos aproximados de 1 a 2 semanas, si se tolera. (2.1)
- Ajustar a dosis de mantenimiento objetivo de 9 a 12 inhalaciones por sesión de tratamiento, 4 veces al día. (2.1)

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

Solución estéril para inhalación oral: ampolla de 2,9 ml que contiene 1.74 mg de treprostinilo (0.6 mg por ml). (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna. (4)

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

- Tyvaso puede causar hipotensión sintomática. (5.1)
- Tyvaso inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragia. (5.2)
- Pueden ser necesarios ajustes de dosis de Tyvaso 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, náuseas, mareos, sofocos, irritación de garganta, dolor faringolaríngeo, diarrea y síncope. (6)

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: 05/2022

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 Dosis habitual en adultos
- 2.2 Administración

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
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Bosentán
- 7.2 Sildenafil
- 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

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 1)
- 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 está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH; grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad del ejercicio. Los estudios que establecen la eficacia incluyeron, predominantemente, a pacientes con síntomas de la clase funcional III de la NYHA y etiologías de PAH idiopática o hereditaria (56 %) o PAH 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 controlada con treprostinilo inhalado se ha basado en bosentan (un antagonista del receptor de endotelina) o sildenafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5). La experiencia clínica controlada se limitó a 12 semanas de duración [*consulte Estudios clínicos (14)*].

1.2 Hipertensión pulmonar asociada a ILD

Tyvaso está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial (PH-ILD; grupo 3 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio. El estudio que estableció la efectividad incluyó predominantemente a pacientes con etiología 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)*].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis habitual en adultos

Tyvaso está previsto para inhalación oral usando el sistema de inhalación de Tyvaso, que consiste en un dispositivo ultrasónico de administración por pulsos y sus accesorios.

La dosis de Tyvaso se administra en 4 sesiones de tratamiento separadas y con el mismo espacio por día, durante las horas de vigilia. Cada sesión de tratamiento tomará de 2 a 3 minutos. Las sesiones de tratamiento deben tener una diferencia aproximada de 4 horas.

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, reduzca a 1 o 2 inhalaciones y, posteriormente, aumente a 3 inhalaciones, según se tolere.

Dosis de mantenimiento:

La dosis debe aumentarse en 3 inhalaciones adicionales por sesión de tratamiento, 4 veces al día en intervalos aproximados de 1 a 2 semanas. Los estudios que establecen la eficacia en pacientes con PAH y PH-ILD han utilizado dosis objetivo de 9 a 12 inhalaciones por sesión de tratamiento, 4 veces al día. Si los efectos adversos impiden el ajuste de dosis hasta la dosis objetivo, Tyvaso se debe continuar con la dosis tolerada más alta.

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

2.2 Administración

Tyvaso solo debe usarse con el sistema de inhalación de Tyvaso. Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso para el funcionamiento del sistema de inhalación de 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 fármaco debido a un mal funcionamiento del equipo, los pacientes deben tener acceso a un dispositivo de reserva del sistema de inhalación de Tyvaso.

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

El sistema de inhalación de Tyvaso debe prepararse para su uso diario de acuerdo con las instrucciones de uso. Una ampolla de Tyvaso contiene un volumen suficiente de medicamento para las 4 sesiones de tratamiento en un solo día. Antes de la primera sesión de tratamiento, el paciente debe girar la tapa de la ampolla única de Tyvaso y exprimir todo el contenido en el vaso del medicamento. Entre cada una de las 4 sesiones de tratamiento diarias, el dispositivo debe taparse y almacenarse en posición vertical con el medicamento restante dentro.

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

Evite el contacto de la piel o los ojos con la solución de Tyvaso. No ingiera la solución de Tyvaso por vía oral.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

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 puede producir hipotensión sintomática.

5.2 Riesgo de hemorragia

Tyvaso 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

treprostínulo. Es probable que el aumento de la exposición aumente los eventos adversos asociados con la administración de treprostínulo, 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 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 la solución para inhalación Tyvaso.

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.

Hipertensión arterial pulmonar

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas (TRIUMPH I) de 235 pacientes con PAH (grupo 1 de la OMS y casi todos los de clase funcional III de la NYHA), las reacciones adversas informadas con más frecuencia con Tyvaso incluían tos e irritación de garganta, dolor de cabeza, efectos gastrointestinales, dolor muscular, mandibular o de huesos, mareo, rubefacción y síncope. En la Tabla 1 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 Tyvaso que con placebo.

Tabla 1 : Eventos adversos en ≥ 4 % de los pacientes con PAH que recibieron Tyvaso y más frecuentes^a que con el placebo en TRIUMPH I

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 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

La seguridad de Tyvaso también se estudió en un estudio de extensión abierto a largo plazo en el que 206 pacientes recibieron dosis durante 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 alcanzó la dosis objetivo de 9 inhalaciones, 4 veces al día. El cuarenta y dos por ciento (42 %) logró una dosis de 12 inhalaciones, 4 veces al día. Los eventos adversos durante este estudio de dosificación crónica fueron cualitativamente similares a los observados en el ensayo controlado con placebo de 12 semanas.

En un estudio de observación, prospectivo en el que se comparó a los pacientes que recibían Tyvaso (958 años-paciente de exposición) y un grupo de control (tratamiento con otras terapias aprobadas para la PAH; 1094 años-paciente), Tyvaso se asoció con una mayor tasa de tos (16.2 frente a 10.9 por 100 años-paciente), irritación de garganta (4.5 frente a 1.2 por 100 años-paciente), molestia nasal (2.6 frente a 1.3 por 100 años-paciente) y hemoptisis (2.5 frente a 1.3 por 100 años-paciente) en comparación con el grupo de control.

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 fueron similares a las experimentadas en estudios de PAH.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

La reacción adversa del angioedema se ha identificado durante el uso posterior a la aprobación de Tyvaso. Debido a que esta reacción se informa de manera voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

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 Sildenafil

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

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 $C_{\text{máx}}$ como AUC) a treprostinilo. La administración

conjunta del inductor de la enzima del CYP2C8, rifampicina, reduce la exposición a treprostínilo. No está claro si la seguridad y la eficacia de treprostínilo 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 treprostínilo

Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con treprostínilo (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 treprostínilo. El treprostínilo 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 treprostínilo 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 treprostínilo 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 treprostínilo a ≥ 9 y ≥ 145 veces la exposición en humanos cuando se basó en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC, respectivamente, después de una única dosis de treprostínilo de 54 mcg.

Se desconoce el riesgo de fondo 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 general 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 a un aumento del riesgo de mortalidad materna y fetal.

Datos

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con treprostínilo mediante administración subcutánea continua y con la administración oral de treprostínilo diolamina. En los estudios con treprostínilo 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 treprostínilo diolamina a la dosis más alta probada (20 mg/kg/día), lo que representa aproximadamente 154 y 1479 veces la exposición en humanos, cuando se basa en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC, respectivamente, tras una única dosis de Tyvaso de 54 mcg. 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 9 y 145 veces la exposición en humanos, cuando se basa en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC, respectivamente, después de una única dosis de Tyvaso de 54 mcg. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento con treprostínilo 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 treprostínilo 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 Tyvaso 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 Tyvaso en pacientes con PAH y PH-ILD, 268 (47.8 %) se inscribió a 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 treprostínilo, 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. Treprostínilo 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 treprostínilo no se elimina mediante diálisis [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

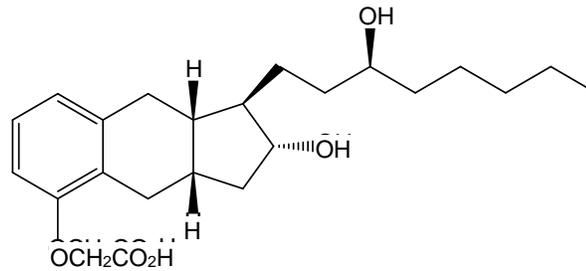
En general, los síntomas de sobredosis con Tyvaso incluyen rubefacción, dolor de cabeza, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Proporcione tratamiento de apoyo general hasta que los síntomas de sobredosis se hayan resuelto.

11 DESCRIPCIÓN

Tyvaso es una formulación estéril de treprostínilo, un mimético de la prostaciclina, previsto para su administración por inhalación oral utilizando el sistema de inhalación de Tyvaso. Tyvaso se suministra en ampollas de polietileno de baja densidad (LDPE) de 2.9 ml, que contienen 1.74 mg de treprostínilo (0.6 mg/ml). Cada ampolla también contiene 18.9 mg de cloruro de sodio, 18.3 mg de citrato de sodio dihidratado, 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 agregarse para ajustar el pH entre 6.0 y 7.2.

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

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 Tyvaso de 54 mcg (la dosis de mantenimiento objetivo por sesión) y 84 mcg (dosis de inhalación supraterapéutica) prolongaron el intervalo QTc corregido en aproximadamente 10 ms. El efecto QTc se disipó rápidamente a medida que disminuía la concentración de treprostinilo.

12.3 Farmacocinética

Se obtuvo información farmacocinética para dosis únicas de treprostinilo inhalado en voluntarios sanos en 3 estudios separados. La exposición sistémica a treprostinilo (AUC y C_{máx}) después de la inhalación demostró ser proporcional a las dosis administradas (18 mcg a 90 mcg).

Absorción

En un estudio cruzado de 3 períodos, se comparó la biodisponibilidad de 2 dosis únicas de Tyvaso (18 mcg y 36 mcg) con la de treprostinilo por vía intravenosa en 18 voluntarios sanos. Las estimaciones medias de la biodisponibilidad sistémica absoluta de treprostinilo después de la inhalación fueron de aproximadamente el 64 % (18 mcg) y el 72 % (36 mcg).

Los datos de exposición plasmática a treprostinilo se obtuvieron de 2 estudios con la dosis de mantenimiento objetivo de 54 mcg. La C_{máx} media a la dosis objetivo fue de 0.91 y 1.32 ng/ml con un T_{máx} medio correspondiente de 0.25 y 0.12 h, respectivamente. El AUC media para la dosis de 54 mcg fue de 0.81 y 0.97 h ng/ml, respectivamente.

Distribución

Después de la infusión parenteral, el volumen de distribución aparente en equilibrio estacionario (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.

Metabolismo y excreción

De la administración subcutánea de treprostínilo, solo el 4 % se excreta sin cambios en la orina. El treprostínilo 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-hidroxioceto y 1 es un derivado glucuroconjugado (treprostínilo glucurónido).

La eliminación de treprostínilo (tras la administración subcutánea de treprostínilo) es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 4 horas utilizando un modelo de 2 compartimentos.

Poblaciones específicas

Insuficiencia hepática

La depuración plasmática de treprostínilo, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80 % en sujetos que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. El treprostínilo 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 treprostínilo administrado por vía oral antes y después de la diálisis dio lugar a un AUC_{0-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 treprostínilo 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 treprostínilo 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 ningún efecto mutagénico o clastogénico de treprostínilo. El treprostínilo 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 treprostínilo/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 treprostínilo 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 treprostínilo 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 inhalación de treprostínilo a dosis objetivo de 5.26, 10.6 y 34.1 mcg/kg/día, se produjeron más muertes (11) en los grupos de dosis media y alta de

treprostínilo 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 15 y 35 veces, respectivamente, la exposición clínica a la dosis de mantenimiento objetivo de 54 mcg.

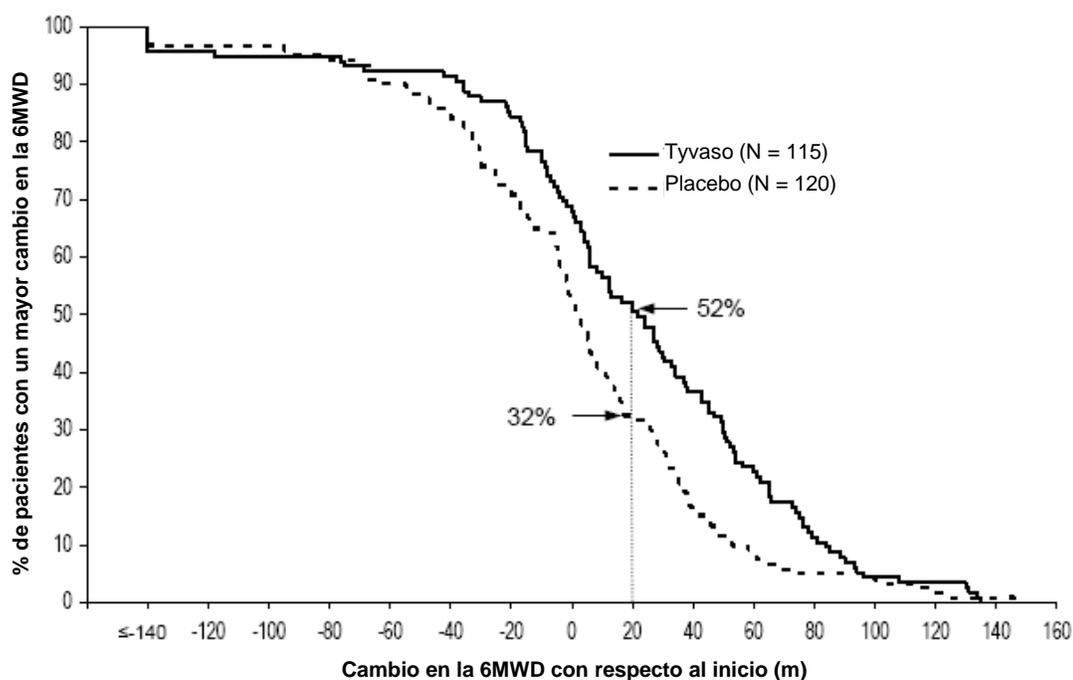
14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hipertensión arterial pulmonar (grupo 1 de la OMS 1)

TRIUMPH I fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de 12 semanas de pacientes con PAH. 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 sildenafil (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 Tyvaso, en 4 sesiones de tratamiento diarias 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 %), 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, sildenafil 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 sildenafil. Los pacientes que recibieron 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.

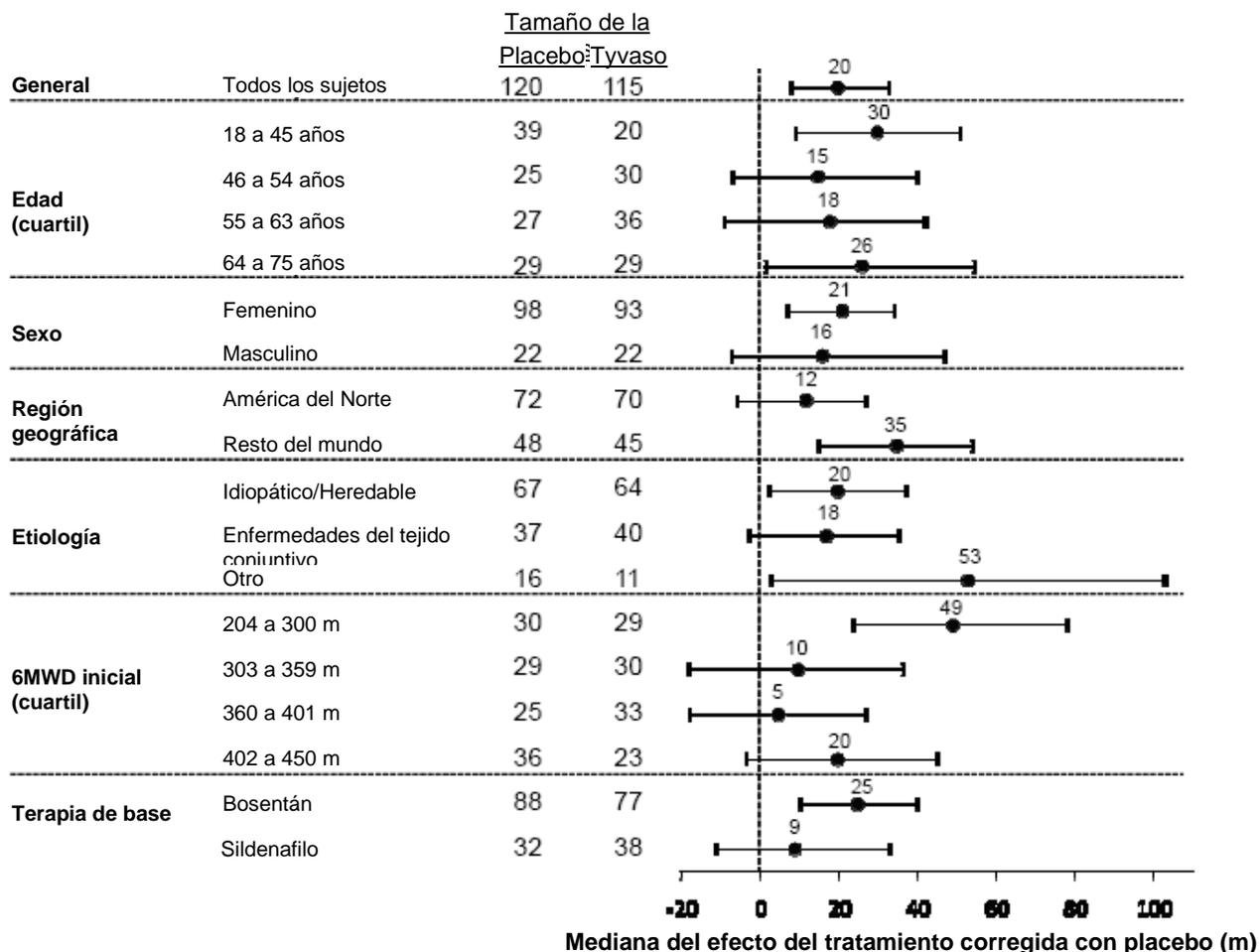
Figura 1 : **Distribuciones de los cambios en la 6MWD con respecto al inicio en la semana 12 durante la concentración plasmática máxima de Tyvaso**



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 [CI] del 95 %) sobre el cambio en la

6MWD desde el inicio en la semana 12 durante la concentración plasmática máxima de 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 Tyvaso en el estudio esencial y la extensión abierta (N = 206), 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 Tyvaso y no pueden utilizarse para determinar el efecto a largo plazo de Tyvaso en la mortalidad.

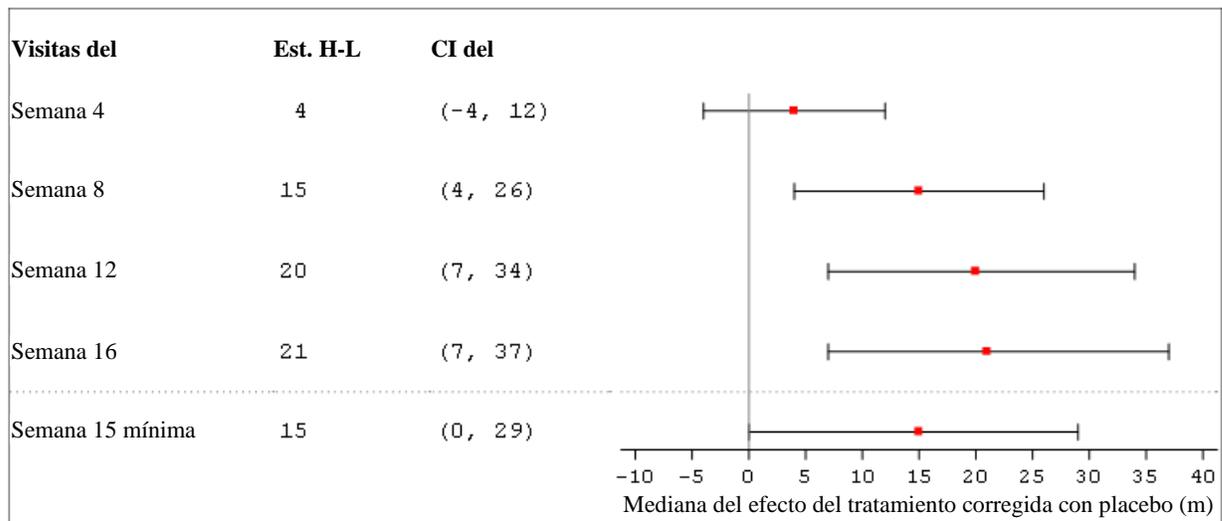
14.3 Hipertensión pulmonar asociada a ILD (grupo 3 de la OMS)

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. 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 Tyvaso en 4 sesiones diarias de tratamiento con una dosis objetivo de 9 inhalaciones (54 mcg) por sesión y una dosis máxima de 12 inhalaciones (72 mcg) por sesión durante el transcurso del estudio de 16 semanas. Aproximadamente, el 75 % de los pacientes aleatorizados a Tyvaso tuvieron un ajuste de dosis en aumento a una dosis de 9 inhalaciones, 4 veces al día o más, y el 48 % de los pacientes aleatorizados a Tyvaso alcanzaron una dosis de 12 inhalaciones, 4 veces al día durante el estudio.

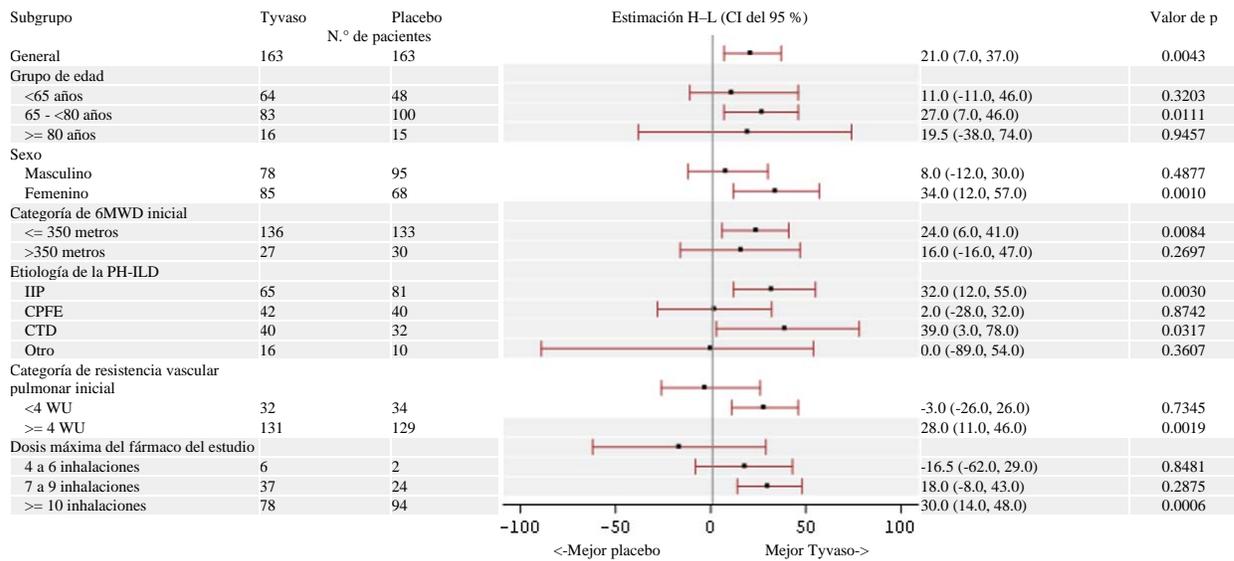
El criterio de valoración principal de la eficacia fue el cambio en la 6MWD medido en la exposición máxima (entre 10 y 60 minutos después de la administración de la dosis) desde el inicio hasta la semana 16. Los pacientes que recibieron Tyvaso presentaron una mediana del cambio corregida por placebo 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 (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)

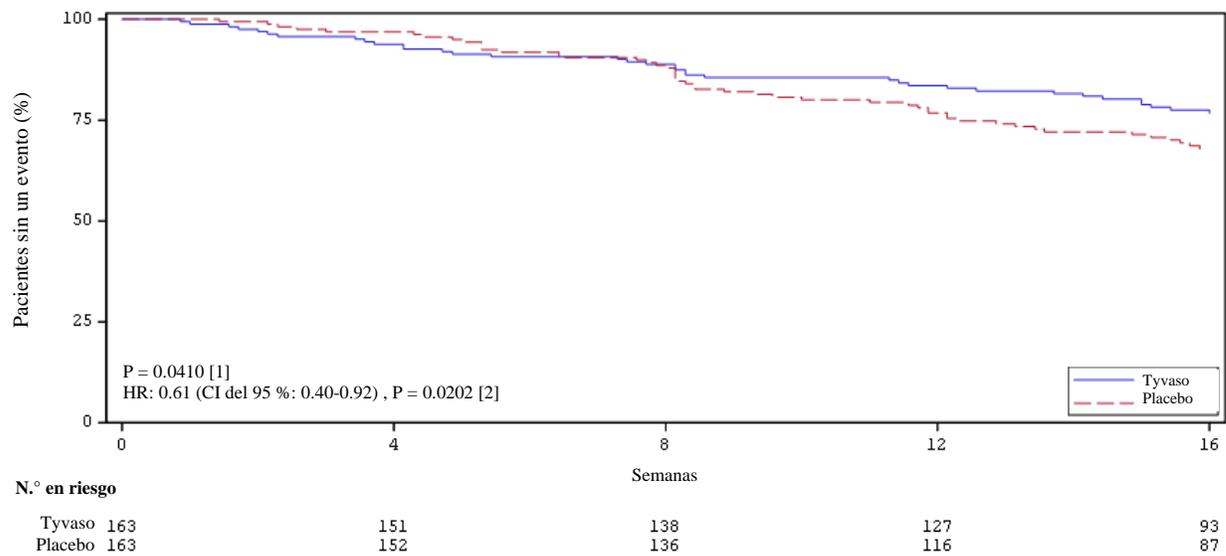


El tiempo hasta el empeoramiento clínico en el estudio INCREASE se definió como el tiempo hasta la aleatorización hasta que se cumpliera 1 de los siguientes criterios: hospitalización debido a una indicación cardiopulmonar, disminución de la 6MWD >15 % con respecto al inicio directamente relacionada 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 Tyvaso en pacientes con PH-ILD dio como resultado una cantidad menor de hospitalizaciones. El número de muertes notificadas fue el mismo para ambos grupos de tratamiento (Tabla 2). En general, el tratamiento con 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 2 : Eventos de empeoramiento clínico (PH-ILD)

		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

La solución para inhalación de Tyvaso (treprostinilo) se suministra en ampollas de LDPE transparentes de 2.9 ml envasadas como 4 ampollas en una bolsa de aluminio. Tyvaso es una solución transparente de incolora a ligeramente amarilla que contiene 1.74 mg de treprostinilo 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 bolsa de aluminio sin abrir a 20-25 °C (68-77 °F) con desviaciones permitidas de hasta 15-30 °C (59-86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos]. Una vez abierto el paquete de aluminio, las ampollas deben utilizarse en un plazo de 7 días. Debido a que son sensibles a la luz, las ampollas sin abrir deben almacenarse en la bolsa de aluminio.

Debe usarse una ampolla de Tyvaso cada día en el sistema de inhalación de Tyvaso. Después de abrir y transferir una ampolla al vaso del medicamento, la solución debe permanecer en el dispositivo durante no más de 1 día (24 horas). Cualquier solución restante debe desecharse al final del día.

El kit de inicio para el sistema de inhalación de Tyvaso contiene una caja de 28 ampollas de Tyvaso (7 bolsas de aluminio con cuatro ampollas de 2.9 ml cada una; cada ampolla contiene 1.74 mg de treprostinilo [0.6 mg por ml]) y el sistema de inhalación de Tyvaso. (NDC 66302-206-01)

El kit de resurtido para el sistema de inhalación de Tyvaso contiene una caja de 28 ampollas de Tyvaso (7 bolsas de aluminio con cuatro ampollas de 2.9 ml cada una; cada ampolla contiene 1.74 mg de treprostinilo [0.6 mg por ml]) y los accesorios. (NDC 66302-206-02)

Caja de 4 paquetes de Tyvaso con 1 bolsa de aluminio que contiene cuatro ampollas de 2.9 ml. Cada ampolla contiene 1.74 mg de treprostinilo (0.6 mg por ml). (NDC 66302-206-03)

El kit de inicio institucional para el sistema de inhalación de Tyvaso contiene una caja de 4 ampollas de Tyvaso (1 bolsa de aluminio con cuatro ampollas de 2.9 ml; cada ampolla contiene 1.74 mg de treprostinilo [0.6 mg por ml]) y el sistema de inhalación de Tyvaso. (NDC 66302-206-04)

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, incluida la dosificación, la configuración del sistema de inhalación de Tyvaso, el funcionamiento, la limpieza y el mantenimiento, de acuerdo con las instrucciones de uso [*consulte Posología y administración (2.1, 2.2)*].

Para evitar posibles interrupciones en la administración del fármaco debido a un mal funcionamiento del equipo, los pacientes deben tener acceso a un dispositivo de reserva del sistema de inhalación de Tyvaso [*consulte Posología y administración (2.2)*].

En caso de que se pierda o interrumpa una sesión de tratamiento programada, reanude la terapia lo antes posible [*consulte Posología y administración (2.1)*].

Si Tyvaso entra en contacto con la piel o los ojos, indique a los pacientes que se enjuaguen inmediatamente con agua [*consulte Posología y administración (2.2)*].

©Copyright 2022 United Therapeutics Corp. Todos los derechos reservados.

Tyvaso se fabrica para la siguiente institución:

United Therapeutics Corp.
Research Triangle Park, NC 27709