

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TYVASO SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 1,74 mg/2,9 mL (0,6 mg/ml)
Treprostínilo

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tyvaso (treprostínilo) solución para inhalación 1,74 mg/2,9 mL (0,6 mg/mL)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene 0,6 mg de treprostínilo, como treprostínilo sódico.

Cada ampolla de 2,9 mL de solución para inhalación contiene 1,74 mg de treprostínilo (sal sódica formada *in situ* durante la fabricación del producto terminado).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Este medicamento contiene 12,06 mg de sodio por ampolla de 2,9 mL.

Para la lista completa de excipientes, véase el apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación

Tyvaso es una solución transparente entre incolora y ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial (HP-EPI) para mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tyvaso se administra por vía inhalatoria en 4 sesiones de tratamiento al día, separadas y espaciadas por igual, durante las horas de vigilia. Cada sesión de tratamiento consiste en un número de inhalaciones (respiraciones) que los médicos prescriben de forma personalizada. Las sesiones de tratamiento deben espaciarse aproximadamente 4 horas y durarán de 2 a 3 minutos cada una.

La dosis administrada es de aproximadamente 6 microgramos de treprostínilo por cada inhalación (respiración).

La dosis administrada es la dosis disponible para el paciente después de pasar la boquilla del sistema de inhalación de Tyvaso.

Una ampolla de Tyvaso contiene un volumen de medicación suficiente para las 4 sesiones de tratamiento en un solo día.

Tyvaso debe administrarse exclusivamente con el sistema de inhalación de Tyvaso.

Dosis inicial:

El tratamiento debe iniciarse con 3 inhalaciones (respiraciones) de Tyvaso (18 mcg de treprostínilo) por sesión de tratamiento 4 veces al día. Si no se toleran bien 3 inhalaciones, la dosis inicial debe reducirse a 1 o 2 inhalaciones, y aumentar posteriormente a 3 inhalaciones, según se tolere.

Dosis de mantenimiento:

La dosis debe aumentarse bajo supervisión médica en incrementos de 1 inhalación por sesión de tratamiento, 4 veces al día con un intervalo mínimo de 3 días.

Titulación hasta dosis objetivo de mantenimiento de 9 a 12 inhalaciones por sesión de tratamiento, 4 veces al día (véase el apartado 5.1).

La dosis debe ajustarse de forma individualizada y bajo supervisión médica para alcanzar una dosis de mantenimiento con la que mejoren los síntomas y que sea tolerada por el paciente.

No existen pruebas que sugieran o hagan sospechar que los pacientes que toman treprostínilo en solución inhalado corran el riesgo de sufrir síntomas de abstinencia o efecto rebote asociados a la interrupción del tratamiento. Si se salta o interrumpe una sesión de tratamiento programada, debe reanudarse el tratamiento lo antes posible.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Los estudios clínicos de Tyvaso en pacientes de edad avanzada con HP-EPI mostraron que los efectos del tratamiento y el perfil de seguridad observados en 214 (65,6 %) pacientes de 65 años o más fueron similares a los de los pacientes más jóvenes. En general, se recomienda precaución al seleccionar la dosis en pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes o el uso de otros fármacos.

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático de treprostínilo, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 76 % en sujetos que presentaban una insuficiencia hepática de leve a moderada. Por lo tanto, se recomienda precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de un aumento de la exposición sistémica que podría reducir la tolerabilidad y provocar un aumento de los efectos adversos dependientes de la dosis. El treprostínilo inhalado no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El treprostínilo no se elimina por diálisis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tyvaso en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Tyvaso está destinado exclusivamente a la inhalación por nebulización. La solución para inhalación Tyvaso lista para usar solo debe administrarse utilizando el sistema de inhalación de Tyvaso (véase apartado 6.5). No se ha establecido la eficacia y tolerabilidad del treprostínilo inhalado cuando se administra con otros sistemas de nebulización, que proporcionan diferentes características de nebulización de la solución de treprostínilo.

Los pacientes que inician el tratamiento con Tyvaso deben recibir una explicación de cómo utilizar el sistema de inhalación de Tyvaso, bajo la estrecha supervisión del profesional sanitario para asegurar una buena tolerancia de la dosis y la velocidad de inhalación.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el apartado 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- El treprostínilo es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. En sujetos que presentan una presión arterial sistémica baja, el tratamiento con treprostínilo puede aumentar el riesgo de hipotensión sistémica. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una presión arterial sistólica inferior a 85 mmHg. Se recomienda monitorizar la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante cualquier cambio de dosis, con instrucciones de interrumpir la infusión si aparecen síntomas de hipotensión o se detecta una presión arterial sistólica de 85 mmHg o inferior.
- *Uso en pacientes con insuficiencia hepática*
Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser dosificados con precaución (véase el apartado 4.2).
- *Hemorragia:*
Se recomienda precaución en situaciones en las que treprostínilo pueda aumentar el riesgo de hemorragia al inhibir la agregación plaquetaria (véase el apartado 4.8).
- La administración concomitante de un inhibidor de la enzima citocromo P450 (CYP) 2C8 (p. ej., gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (tanto la C_{máx} como el AUC) a treprostínilo. Es probable que el aumento de la exposición incremente los efectos adversos asociados a la administración de treprostínilo. Debe considerarse la reducción de la dosis de treprostínilo (véase el apartado 4.5).
- La administración concomitante de un inductor de la enzima CYP2C8 (p. ej., rifampicina) puede reducir la exposición a treprostínilo. Es probable que una menor exposición reduzca la eficacia clínica. Debe considerarse un aumento de la dosis de treprostínilo (véase el apartado 4.5).
- Broncoespasmo: Al igual que otras prostaglandinas inhaladas, Tyvaso puede causar broncoespasmo agudo. Los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), u otro tipo de hiperreactividad bronquial, presentan un mayor riesgo de broncoespasmo. Asegúrese de que dichos pacientes reciben un tratamiento óptimo para la enfermedad reactiva de las vías respiratorias antes y durante el tratamiento con Tyvaso, solución para inhalación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores

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

Inhibidores de la agregación plaquetaria, incluidos los AINE y los anticoagulantes

El treprostínilo puede inhibir la función plaquetaria. La administración concomitante de Tyvaso con inhibidores de la agregación plaquetaria, incluidos los AINE, donantes de óxido nítrico o anticoagulantes, puede aumentar el riesgo de hemorragia. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes que toman anticoagulantes conforme a las recomendaciones de la práctica médica convencional en el seguimiento de dichos tratamientos. Debe evitarse el uso concomitante de otros inhibidores plaquetarios en pacientes que toman anticoagulantes. La infusión subcutánea continua de treprostínilo no tuvo ningún efecto sobre la farmacodinámica y la farmacocinética de una dosis única (25 mg) de warfarina. No se dispone de datos sobre las posibles interacciones que provoquen un aumento del riesgo de hemorragia si el treprostínilo se prescribe conjuntamente con donantes de óxido nítrico.

Furosemida

El aclaramiento plasmático de treprostinilo puede verse ligeramente reducido en pacientes tratados con furosemida. Esta interacción se debe probablemente a algunas características metabólicas comunes que comparten ambos compuestos (glucuroconjugación del grupo carboxilato).

Inductores/inhibidores de la enzima citocromo P450 (CYP) 2C8

Gemfibrozilo: Los estudios farmacocinéticos en seres humanos con treprostinilo diolamina oral indicaron que la administración concomitante de gemfibrozilo, el inhibidor de la enzima 2C8 del citocromo P450 (CYP), doblaba la exposición (tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como el AUC) al treprostinilo. No se ha determinado si la seguridad y eficacia del treprostinilo por vía inhalatoria se ven alteradas por los inhibidores del CYP2C8. Si se añade o se retira un inhibidor de CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo, trimetoprim y deferasirox) de la medicación del paciente después del periodo de titulación, se debe considerar el ajuste de la dosis de treprostinilo (véase los apartados 4.2 y 5.2).

Rifampicina: Los estudios farmacocinéticos en humanos con treprostinilo diolamina oral indicaron que la coadministración del inductor de la enzima CYP2C8, rifampicina, disminuye la exposición al treprostinilo (en aproximadamente un 20 %). No se ha determinado si la seguridad y eficacia del treprostinilo por vía inhalatoria se ven alteradas por la rifampicina. Si se añade o elimina rifampicina de la medicación del paciente después del periodo de titulación, debe considerarse el ajuste de la dosis de treprostinilo.

Los inductores del CYP2C8 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición al treprostinilo. Si se añade o retira un inductor de CYP2C8 de la medicación del paciente después del periodo de titulación, debe considerarse el ajuste de la dosis de treprostinilo.

Bosentán

En un estudio farmacocinético en seres humanos con bosentán (250 mg/día) y treprostinilo diolamina (dosis oral de 2 mg/día), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre el treprostinilo y el bosentán.

Sildenafil

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos, o son limitados, sobre el uso de treprostinilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción (véase el apartado 5.3). Solo debe utilizarse Tyvaso durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto. En mujeres en edad fértil se recomienda la anticoncepción durante el tratamiento con Tyvaso.

Lactancia

No se sabe si el treprostinilo/metabolitos se excreta en la leche humana.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos. Para estudios no clínicos, véase el apartado 5.3.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El inicio del tratamiento o los ajustes de la dosis pueden ir acompañados de efectos indeseables como hipotensión sistémica sintomática o mareos que pueden afectar a la capacidad para conducir y manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos con treprostinilo inhalado son tos, irritación de garganta, dolor de cabeza, mareos y diarrea, con una tasa de al menos el 10 %. La mayoría de estas reacciones son más frecuentes durante la fase inicial de aumento de la dosis.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en estudios controlados con placebo y la experiencia poscomercialización con treprostinilo se clasifican según su frecuencia utilizando la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); Muy raro ($< 1/10\ 000$); No se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de órgano, aparato o sistema	Muy común	Común	Poco común	Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹	Náuseas ¹ , Vómitos ¹ , Molestias abdominales, Boca seca	Hemorragia gastrointestinal	
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración		Fatiga, Dolor torácico, Astenia, Edema, Secreción de flujo		
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías respiratorias superiores, neumonía	Bronquitis	
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito, Retención de líquidos		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en la mandíbula ¹ , Dolor en una extremidad ¹	Mialgia, Artralgia	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹ , Mareos	Presíncope, Disgeusia, Síncope	Temblor, Cefalea sinusal	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ¹ , Irritación de garganta ¹	Dolor orofaríngeo, Epistaxis, Hemoptisis, Congestión nasal, Tos productiva, Insuficiencia respiratoria aguda	Congestión pulmonar, Rinorrea, Broncoespasmo ³	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Petequias, Prurito	
Trastornos vasculares		Hipotensión, Sofocos ¹		Hemorragias ²

^{1,2,3} Véase el apartado «Descripción de reacciones adversas seleccionadas»

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos adversos transitorios o controlables

Suelen ser efectos reversibles durante el tratamiento o con la reducción de la exposición, y se pueden controlar con tratamiento sintomático. En la práctica clínica, se ha observado que los efectos gastrointestinales responden a los medicamentos antidiarreicos y antieméticos. Los episodios asociados al dolor se han tratado frecuentemente con analgésicos; y la irritación de garganta, con analgésicos orales en aerosol.

Hemorragias

El treprostinilo inhibe la agregación plaquetaria y puede aumentar el riesgo de hemorragia, particularmente en pacientes que reciben anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios concomitantes (véase el apartado 4.4 y el apartado 4.5). La gravedad de las hemorragias notificadas en estudios clínicos y tras la comercialización oscila entre leves y graves.

Broncoespasmo

Al igual que otras prostaglandinas inhaladas, Tyvaso puede causar broncoespasmo agudo (véase el apartado 4.4). Los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), u otro tipo de hiperreactividad bronquial, presentan un mayor riesgo de broncoespasmo. Asegúrese de que dichos pacientes reciben un tratamiento óptimo para la enfermedad reactiva de las vías respiratorias antes y durante el tratamiento con Tyvaso, solución para inhalación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales sanitarios están obligados a comunicar las reacciones adversas que observen.

4.9 Sobredosis

Los signos y síntomas de sobredosis de Tyvaso en estudios clínicos son extensiones de sus efectos farmacológicos limitantes de dosis y consisten en rubefacción, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. La mayoría de episodios fueron autolimitados y se resolvieron con la reducción o la retirada de Tyvaso. Se recomienda proporcionar cuidados generales de apoyo hasta que se hayan resuelto los síntomas de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria excl. heparina código ATC: B01AC21

Mecanismo de acción

El treprostinilo es un análogo de la prostaciclina. Ejerce un efecto vasodilatador directo en la circulación arterial pulmonar y sistémica e inhibe la agregación plaquetaria.

Efectos farmacodinámicos

En un ensayo clínico con 240 voluntarios sanos, las dosis únicas de Tyvaso 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 al disminuir la concentración de treprostinilo.

Eficacia clínica

Hipertensión pulmonar asociada a EPI (HP-EPI)

INCREASE fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 16 semanas de duración, en el que participaron 326 pacientes con HP-EPI. Los pacientes incluidos en el estudio tenían predominantemente etiologías de neumonía intersticial idiopática (45 %), como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar combinada y enfisema (25 %), y la enfermedad del tejido conectivo del grupo 3 de la OMS (22 %). La media basal de la prueba de marcha de seis minutos (6MWD, por su sigla en inglés) fue de 260 metros.

Los pacientes del estudio INCREASE fueron asignados aleatoriamente (1:1) a placebo o 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 a lo largo de las 16 semanas del estudio. Aproximadamente el 75 % de los pacientes aleatorizados a Tyvaso aumentaron la dosis hasta 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 principal de valoración de la eficacia fue el cambio en la 6MWD medida en el pico de exposición (entre 10 y 60 minutos después de la dosis) desde el inicio hasta la semana 16. Los pacientes que recibieron Tyvaso tuvieron un cambio medio corregido con placebo desde el valor basal en el pico de 6MWD de 21 metros en la semana 16 ($p=0,004$) utilizando la estimación de Hodges-Lehmann.

El efecto del tratamiento sobre la 6MWD en la semana 16 fue coherente en varios subgrupos, incluyendo la etiología de la HP-EPI, la gravedad de la enfermedad, la edad, el sexo, la hemodinámica basal y la dosis.

El tiempo hasta el empeoramiento clínico en el estudio INCREASE se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta que se cumplió uno de los siguientes criterios: hospitalización por una indicación cardiopulmonar, disminución de la 6MWD >15 % desde el valor basal directamente relacionada con la HP-EPI en 2 visitas consecutivas y con al menos 24 horas de diferencia, muerte (por todas las causas) o trasplante de pulmón. El tratamiento con Tyvaso en pacientes con HP-EPI dio lugar a un número numéricamente 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 del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de empeoramiento clínico (log-rank test $p=0,041$), y una reducción global del 39 % del riesgo de sufrir un episodio de empeoramiento clínico (HR=0,61 [IC 95 %; 0,40, 0,92]).

Tabla 1: Eventos de empeoramiento clínico (HP-EPI)

		Tyvaso n=163 n (%)	Placebo n=163 n (%)	HR (IC del 95 %)
Empeoramiento clínico		37 (22,7 %)	54 (33,1 %)	0,61 (0,40, 0,92)
Primer evento contribuyente	Hospitalización por indicación cardiopulmonar	18 (11,0 %)	24 (14,7 %)	
	Disminución de 6MWD >15 % desde el inicio directamente relacionada con HP-EPI	13 (8,0 %)	26 (16,0 %)	
	Muerte (todas las causas)	4 (2,5 %)	4 (2,5 %)	
	Trasplante de pulmón	2 (1,2%)	0	
Primero de cada evento	Hospitalización por indicación cardiopulmonar	21 (12,9)	30 (18,4%)	
	Disminución de 6MWD >15 % desde el inicio directamente relacionada con HP-EPI	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%)	

Población pediátrica

No hay datos de estudios clínicos realizados con el comparador activo en pacientes con HP-EPI.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se obtuvo información farmacocinética de dosis únicas de treprostínilo inhalado en voluntarios sanos en 3 estudios distintos. La exposición sistémica al treprostínilo (AUC y C_{máx}) tras 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 del treprostínilo intravenoso en 18 voluntarios sanos. Las estimaciones medias de la biodisponibilidad sistémica absoluta del treprostínilo tras la inhalación fueron aproximadamente del 64 % (18 mcg) y del 72 % (36 mcg).

Se obtuvieron datos de exposición plasmática al treprostínilo inhalado a partir de 2 estudios con la dosis de mantenimiento objetivo, 54 mcg. La C_{máx} media a la dosis diana fue de 0,91 y 1,32 ng/mL, con una T_{máx} media correspondiente de 0,25 y 0,12 horas, respectivamente. El AUC medio para la dosis de 54 mcg fue de 0,81 y 0,97 hr ng/mL, respectivamente.

Distribución

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

El treprostínilo *in vitro* se une en un 91 % a las proteínas plasmáticas humanas en el intervalo de concentración de 330 a 10.000 mcg/L.

Biotransformación

Del treprostínilo administrado por vía subcutánea, solo el 4 % se excreta sin cambios en la orina. Los metabolitos se excretan en la orina (79 %) y las heces (13 %) a lo largo de 10 días. En la orina se detectaron cinco metabolitos aparentemente inactivos, cada uno de los cuales representaba entre el 10 y el 15 % de la dosis administrada. Cuatro de los metabolitos son productos de la oxidación de la cadena lateral 3-hidroxiocetil y uno es un derivado glucuronoconjugado (treprostínilo glucurónico).

Un estudio *in vitro* demostró que el treprostínilo no inhibe las isoenzimas microsomales del citocromo P450 hepático humano (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A).

Además, la administración de treprostínilo no tuvo ningún efecto inductor sobre la proteína microsomal hepática, el contenido total de citocromo (CYP) P 450 o sobre las actividades de las isoenzimas CYP1A, CYP2B y CYP3A.

Se han realizado estudios de interacciones medicamentosas sobre la administración concomitante del treprostínilo (oral o subcutáneo) con paracetamol (4 g/día), warfarina (25 mg/día) y fluconazol (200 mg/día), respectivamente en voluntarios sanos. Estos estudios no han demostrado un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del treprostínilo. Un estudio realizado con warfarina no encontró ninguna interacción farmacodinámica ni farmacocinética aparente entre treprostínil y warfarina.

En el metabolismo del treprostínilo interviene principalmente la CYP2C8.

Eliminación

Se obtuvieron datos de exposición plasmática al treprostínilo inhalado a partir de 2 estudios con la dosis de mantenimiento objetivo, 54 mcg. Tras una dosis única de 54 mcg de treprostínilo inhalado, la semivida terminal media fue de aproximadamente 33 minutos.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático de treprostínilo, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80 % en sujetos que presentaban una insuficiencia hepática de leve a moderada en comparación con adultos sanos. El treprostínilo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave que requieren 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Datos no clínicos sobre carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad 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. No hubo pruebas de potencial carcinogénico asociado a la inhalación de treprostínilo en ratas a niveles de exposición sistémica de hasta 35 veces la exposición clínica a la dosis de mantenimiento objetivo de 54 mcg.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* de toxicología genética no han demostrado efectos mutagénicos ni clastogénicos del treprostínilo.

El treprostínilo sódico se probó *in vivo* en un ensayo de micronúcleos en ratas y no indujo un aumento de la incidencia de eritrocitos policromáticos micronucleados.

El treprostinilo sódico no afectó a la fertilidad ni al rendimiento del apareamiento de ratas macho o hembra a las que se administraron infusiones subcutáneas continuas a tasas de hasta 450 ng de treprostinilo/kg/min. En este estudio, se inició la administración a los machos 10 semanas antes del apareamiento y siguió durante el período de apareamiento de 2 semanas. En las hembras se inició la administración 2 semanas antes del apareamiento hasta el día gestacional 6.

Datos no clínicos sobre embarazo

En estudios con animales, no se observaron efectos adversos en la reproducción y el desarrollo para el treprostinilo a ≥ 9 y ≥ 145 veces la exposición humana cuando se basó en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC, respectivamente, tras una dosis única de treprostinilo de 54 mcg.

Se han realizado estudios de reproducción animal con treprostinilo mediante administración subcutánea continua y con treprostinilo diolamina administrado por vía oral. En estudios con treprostinilo diolamina administrado por vía oral, no se determinaron dosis de efectos adversos para la viabilidad/crecimiento fetal, el desarrollo fetal (teratogenicidad) y el desarrollo posnatal en ratas. En ratas preñadas, no se observaron indicios de daños en el feto tras la administración oral de treprostinilo diolamina a la dosis más alta probada (20 mg/kg/día), lo que representa unas 154 y 1479 veces la exposición humana, si nos basamos en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC, respectivamente, tras una dosis única de Tyvaso de 54 mcg. En conejas preñadas, se produjeron malformaciones fetales externas y de los tejidos blandos, así como malformaciones esqueléticas fetales. La dosis a la que no se observaron efectos adversos (0,5 mg/kg/día) representa aproximadamente 9 y 145 veces la exposición humana, si nos basamos en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC, respectivamente, tras una dosis única de Tyvaso de 54 mcg. En estudios con animales no se ha observado ningún efecto en el parto relacionado con el tratamiento con treprostinilo. Los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.

Datos no clínicos sobre toxicología, farmacología

En un estudio de 2 años en ratas con inhalación de treprostinilo a dosis objetivo de 5,26, 10,6 y 34,1 mcg/kg/día, se produjeron más muertes (11) en los grupos de treprostinilo a dosis media y alta durante las primeras 9 semanas del estudio, en comparación con 1 en los grupos de control. En el nivel de dosis alta, los varones mostraron una mayor incidencia de inflamación en los dientes y la glándula prepucial, y las mujeres mostraron una mayor incidencia de inflamación e hiperplasia urotelial en la vejiga urinaria. Las exposiciones en ratas a niveles de dosis media y alta fueron aproximadamente 15 y 35 veces, respectivamente, la exposición clínica a la dosis de mantenimiento objetivo de 54 mcg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Citrato de sodio
Hidróxido de sodio
Ácido clorhídrico
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe combinarse con otros medicamentos en el sistema de inhalación de Tyvaso, (véase «Instrucciones de uso del sistema de inhalación Tyvaso») (véase el apartado 6.6).

6.3 Período de eficacia

3 años.

Almacenar a no más de 25°C

Una vez abierta la bolsa:

7 días

Una vez abierta la ampolla:

24 horas

Debe utilizarse una ampolla de Tyvaso al día en el sistema de inhalación de Tyvaso. Una vez transferida la ampolla al recipiente para el medicamento, la solución no debe permanecer en el dispositivo más de 24 horas. Cualquier resto de solución debe desecharse al final del día.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Esta especialidad farmacéutica no requiere condiciones especiales de almacenamiento. Dado que Tyvaso es sensible a la luz, guarde las ampollas sin abrir en la bolsa original para protegerlas de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, véase el apartado 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tyvaso 0,6 mg/ml, solución para inhalación se presenta en ampollas transparentes de polietileno de baja densidad (LDPE) de 2,9 ml, envasadas en bolsas. Cada bolsa contiene 4 ampollas de Tyvaso. Las bolsas se envasan en cajas de cartón de 28 ampollas (es decir, 7 bolsas).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tyvaso debe utilizarse únicamente con el sistema de inhalación de Tyvaso, un sistema nebulizador de inhalación que consta de un dispositivo de administración pulsátil ultrasónico y sus accesorios.

Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso del sistema de inhalación de Tyvaso.

El sistema de inhalación de Tyvaso debe prepararse para su uso cada día de acuerdo con las instrucciones de uso (ver «Instrucciones de uso del sistema de inhalación de Tyvaso»). Antes de la primera sesión de tratamiento, el paciente debe girar la parte superior de una sola ampolla de Tyvaso para abrir y introducir todo el contenido en el recipiente del medicamento. Para las instrucciones de administración, véase el apartado 4.2.

El medicamento no utilizado o material residual debe desecharse según las normativas locales.

Version 03.2024