

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Treprostinil Tillomed Pharma 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 2,5 mg treprostinila v obliki natrijeve soli.

Ena 20 ml viala z raztopino vsebuje 50 mg treprostinila v obliki natrijevega treprostinilata (sol, ki nastane *in situ* med izdelavo končnega zdravila).

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 75,08 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje (za subkutano ali intravensko uporabo)

Bistra brezbarvna do rahlo rumena raztopina, praktično brez vidnih delcev.

pH: 6,0–7,2

Osmolalnost: 220–320 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravljenje idiopatske ali dedne pljučne arterijske hipertenzije (PAH) za izboljšanje tolerance za telesno aktivnost in simptomov pri bolnikih, razvrščenih v 3. funkcijski razred po razvrstitvi NYHA (*New York Heart Association*).

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Treprostinil Tillomed Pharma se daje v obliki neprekinjene subkutane ali intravenske infuzije.

Zaradi tveganj, povezanih s kronično vstavljenimi centralnimi venskimi katetri, vključno z resnimi okužbami krvi, je najprimernejši način dajanja subkutano infundiranje (nerazredčenega zdravila), medtem ko je neprekinjeno intravensko infundiranje namenjeno tistim bolnikom, ki so že bili stabilizirani s subkutano infuzijo treprostinila, vendar subkutanega dajanja pozneje niso več prenašali in pri katerih se to tveganje smatra za sprejemljivo.

Zdravljenje smejo uvesti in nadzorovati le zdravniki z izkušnjami v zdravljenju pljučne hipertenzije.

Odrasli

Uvedba zdravljenja pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s prostaciklini

Zdravljenje je treba uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom v zdravstvenem okolju, kjer je mogoče zagotoviti intenzivno nego.

Priporočena začetna hitrost infundiranja je 1,25 ng/kg/min. Če bolniki začetni odmerek slabo prenašajo, je treba hitrost infundiranja zmanjšati na 0,625 ng/kg/min.

Prilagoditve odmerka

V prvih štirih tednih zdravljenja je treba hitrost infundiranja povečevati pod zdravniškim nadzorom postopno po 1,25 ng/kg/min tedensko, nato pa po 2,5 ng/kg/min tedensko.

Da bi dosegli vzdrževalni odmerek, pri katerem se simptomi izboljšajo in ki ga bolniki prenašajo, je treba odmerek prilagoditi individualno in pod zdravniškim nadzorom.

Med 12-tedenskim preskušanjem je bila učinkovitost ohranjena samo, če je bil odmerek v povprečju povečan 3-krat do 4-krat mesečno. Namen prilagajanja odmerka je določiti odmerek, pri katerem se izboljšajo simptomi PAH in hkrati zmanjšajo prekomerni farmakološki učinki treprostinila.

Neželeni učinki, kot so vročinski oblivi, glavobol, hipotenzija, slabost, bruhanje in driska, so v splošnem odvisni od uporabljenega odmerka treprostinila. V nadaljevanju zdravljenja lahko izzvenijo, če pa vztrajajo ali jih bolniki ne morejo več prenašati, je treba hitrost infuzije zmanjšati, da se zmanjša njihova intenziteta.

V fazi spremljanja kliničnih preskušanj so bili povprečni odmerki, doseženi po 12 mesecih 26 ng/kg/min, po 24 mesecih 36 ng/kg/min in po 48 mesecih 42 ng/kg/min. Pri bolnikih s čezmerno telesno maso ($\geq 30\%$ nad idealno telesno maso) je začetni odmerek in povečanje odmerkov potrebno določiti glede na idealno telesno maso.

Nenadna ukinitvev ali nenadno znatno zmanjšanje odmerka treprostinila lahko povzroči povratni učinek pljučne arterijske hipertenzije. Priporoča se izogibanje prekinitvi zdravljenja s treprostinilom. V primeru prekinitve ali nenadnega nenamernega zmanjšanja odmerka, je potrebno zdravilo ponovno takoj uvesti. Usposobljeno zdravniško osebje določi optimalno strategijo za ponovno uvedbo infundiranja treprostinila za vsak posamezni primer posebej. V večini primerov se lahko infundiranje treprostinila po nekajurni prekinitvi uvede z enako stopnjo odmerka; pri prekinitvah, ki trajajo dalj časa, pa je treba odmerek treprostinila ponovno titrirati.

Starejši

Klinična preskušanja treprostinila niso vključevala zadostnega števila bolnikov starih 65 let ali več, da bi bilo mogoče ugotoviti, ali se na zdravilo odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Pri analizi farmakokinetičnih parametrov v tej populaciji je bil plazemski očistek treprostinila zmanjšan za 20 %. Na splošno je treba odmerek pri starejših določiti previdno, ob upoštevanju zmanjšane delovanja jeter, ledvic in srca, sočasnih bolezni ali drugih zdravil, ki jih bolnik jemlje.

Otroci in mladostniki

Podatkov za bolnike mlajše od 18 let je malo. Na osnovi kliničnih preskušanj, ki so na voljo, ni mogoče oceniti ali učinkovitost in varnost priporočene sheme odmerjanja za odrasle lahko ekstrapoliramo na otroke in mladostnike.

Skupine bolnikov s tveganjem

Bolniki z jetrno okvaro

Plazemska izpostavljenost treprostinilu (površina pod krivuljo plazemskih koncentracij treprostinila; AUC) se pri blagi jetrni okvari poveča za 260 %, pri zmerni pa do 510 % (Child-Pughovih razredih A in B). Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je bil plazemski očistek treprostinila zmanjšan do 80 %. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost

zaradi tveganja za povečano sistemsko izpostavljenost, ki lahko zmanjša toleranco in poveča od odmerka odvisne neželene učinke.

Začetni odmerek treprostinila je treba zmanjšati na 0,625 ng/kg/min, nato pa ga previdno postopoma povečevati.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Treprostinil se z dializo ne odstrani iz telesa (gljete poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Način prehoda na intravensko zdravljenje z epoprostenolom

Kadar je potreben prehod na intravensko dajanje epoprostenola, je treba prehodno fazo opraviti pod strogim zdravniškim nadzorom. Pri tem se lahko uporabi naslednja priporočena shema prehoda. Infuzije treprostinila je treba najprej počasi zmanjšati v korakih po 2,5 ng/kg/min. Po najmanj eni uri zdravljenja z novim doseženim odmerkom treprostinila, se lahko začne zdravljenje z največjim odmerkom epoprostenola, 2 ng/kg/min. Odmerek treprostinila je treba nato zmanjševati v razmikih po najmanj dve uri in sočasno večati odmerek epoprostenola, potem ko se začetni odmerek že daje najmanj eno uro.

Način uporabe

Dajanje v obliki kontinuirane subkutane infuzije

Zdravilo Treprostinil Tillomed Pharma se daje z neprekinjeno subkutano infuzijo skozi subkutani kateter z uporabo ambulantne infuzijske črpalke.

Da bi se izognili morebitnim prekinitvam pri dovajanju zdravila, v primeru nenamerne poškodbe opreme, mora bolnik imeti dostop do nadomestne črpalke in kompletov za subkutano infundiranje.

Ambulantna infuzijska črpalka za subkutano dajanje nerazredčenega zdravila Treprostinil Tillomed Pharma mora imeti naslednje lastnosti:

- 1) biti mora majhna in lahka,
- 2) imeti mora možnost nastavljanja hitrosti infundiranja v korakih po približno 0,002 ml/h,
- 3) opremljena mora biti z alarmom v primeru zamašitev, izpraznjenih baterij, napak v programski opremi in okvar motorja,
- 4) biti mora natančna v območju +/- 6 % programirane hitrosti infundiranja,
- 5) poganjati jo mora pozitiven tlak (neprekinjen ali utripajoč).

Vsebnik mora biti izdelan iz polivinilklorida, polipropilena ali stekla.

Bolniki morajo biti dobro poučeni o uporabi in programiranju črpalke, priključitvi in vzdrževanju infuzijskega kompleta.

Izpiranje priključene infuzijske cevke lahko povzroči nenamerno preveliko odmerjanje.

Hitrost infuzije ∇ (ml / h) se izračuna po naslednji formuli:

$$\nabla \text{ (ml/h)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times W \text{ (kg)} \times [0,00006 / \text{koncentracija treprostinila (mg/ml)}]$$

D = predpisani odmerek, izražen v ng/kg/min

W = telesna masa bolnika, izražena v kg

Zdravilo Treprostinil Tillomed Pharma je na voljo v koncentracijah 1 mg/ml; 2,5 mg/ml; 5 mg/ml in 10 mg/ml.

Za subkutano infundiranje je potrebno zdravilo Treprostinil Tillomed Pharma **dovajati brez dodatnega redčenja** s hitrostjo subkutanega infundiranja (ml/h), izračunano na podlagi bolnikovega odmerka (ng/kg/min), mase (kg) in jakosti (mg/ml) zdravila Treprostinil Tillomed Pharma, ki se uporablja. Med uporabo se enkratni vsebnik (brizga) nerazredčenega zdravila Treprostinil Tillomed Pharma lahko daje do največ 72 ur pri temperaturi 37°C. Hitrost subkutane infuzije se izračuna po naslednji formuli:

$$\text{Hitrost subkutane infuzije (ml/h)} = \frac{\text{Odmerek (ng/kg/min)} \times \text{Masa (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Jakost treprostinila v viali (mg/ml)}}$$

* Pretvorbeni faktor 0,00006 = 60 min/uro x 0,000001 mg/ng

Primeri izračunov za *subkutano infuzijo* so naslednji:

1. primer:

Za osebo s telesno maso 60 kg in priporočenim začetnim odmerkom 1,25 ng/kg/min z uporabo treprostinila v viali z jakostjo 1 mg/ml se hitrost infuzije izračuna na sledeč način:

$$\text{Hitrost subkutane infuzije (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

2. primer:

Za osebo s telesno maso 65 kg in priporočenim začetnim odmerkom 40 ng/kg/min z uporabo treprostinila v viali z jakostjo 5 mg/ml se hitrost infuzije izračuna na sledeč način:

$$\text{Hitrost subkutane infuzije (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

V tabeli 1 so navodila za hitrost **subkutanega** infundiranja zdravila Treprostinil Tillomed Pharma z jakostjo 2,5 mg/ml pri bolnikih z različno telesno maso, ki ustrezajo odmerkom na telesno maso do 42,5 ng/kg/min.

Tabela 1

**Nastavitev hitrosti infundiranja subkutane črpalke (ml/h) za zdravilo Treprostinil
Tillomed Pharma pri koncentraciji treprostinila 2,5 mg/ml**

Telesna masa bolnika (kg)

Odmerek (ng/kg/min)	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
6,25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
7,5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
8,75	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
10	0,006	0,007	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
11,25	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
12,5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
13,75	0,008	0,010	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
15	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
16,25	0,010	0,012	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
17,5	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
18,75	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
20	0,012	0,014	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
21,25	0,013	0,015	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
22,5	0,014	0,016	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
23,75	0,014	0,017	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
25	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
27,5	0,017	0,020	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
30	0,018	0,022	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
32,5	0,020	0,023	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
35	0,021	0,025	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
37,5	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
40	0,024	0,029	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096
42,5	0,026	0,031	0,036	0,041	0,046	0,051	0,056	0,061	0,066	0,071	0,077	0,082	0,087	0,092	0,097	0,102

Zasenčena polja kažejo največjo hitrost infundiranja z eno brizgo, ki jo zamenjate vsake 3 dni.

Dajanje v obliki neprekinjenega intravenskega infundiranja z uporabo ambulantne črpalke

Zdravilo Treprostinil Tillomed Pharma se daje v obliki neprekinjene intravenske infuzije skozi centralni venski kateter z uporabo ambulantne črpalke za infundiranje. Začasno se lahko daje tudi skozi periferno vensko kanilo, po možnosti z namestitvijo v veliko veno. Uporaba periferne infuzije, ki traja več kot nekaj ur, je lahko povezana s povečanim tveganjem za tromboflebitis (glejte poglavje 4.8).

Da bi se izognili morebitnim prekinitvam pri dovajanju zdravila, v primeru okvare opreme, mora bolnik imeti dostop do nadomestne črpalke in kompletov za infundiranje.

Na splošno mora imeti ambulantna črpalka za infundiranje, ki se uporablja za intravensko dajanje razredčenega zdravila Treprostinil Tillomed Pharma, naslednje lastnosti:

- 1) biti mora majhna in lahka

2) imeti mora možnost nastavljanja hitrosti infundiranja v korakih po približno 0,05 ml/h, Običajna hitrost pretoka je med 0,4 ml in 2 ml na uro.

3) opremljena mora biti z alarmom za zamašitev/izostanek dovajanja, izpraznjene baterije, napake v programski opremi in okvare motorja

4) imeti mora natančnost dovajanja urnega odmerka $\pm 6\%$ ali boljše

5) poganjati jo mora pozitivni pritisk.

Vsebnik mora biti izdelan iz polivinilklorida, polipropilena ali stekla.

Treprostinil se redči bodisi s sterilno vodo za injekcije ali z 9 mg/ml (0,9 %) (m/V) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in se daje intravensko v obliki neprekinjene infuzije, skozi kirurško nameščen centralni venski kateter ali začasno skozi periferno vensko kanilo z uporabo infuzijske črpalke za intravensko dovajanje zdravila.

Pri uporabi ustrezne ambulantne infuzijske črpalke in vsebnika je treba vnaprej določiti hitrost intravenskega infundiranja, da se omogoči želeno obdobje infundiranja. Najdaljše trajanje uporabe razredčenega treprostinila ne sme preseči 24 ur (glejte poglavje 6.3).

Običajni vsebnik intravenskega infundirnega sistema ima prostornino 20, 50 ali 100 ml. Po določitvi potrebne hitrosti intravenskega infundiranja (ml/h) in odmerka za bolnika (ng/kg/min) ter telesne mase (kg) se lahko koncentracija intravenskega razredčenega treprostinila (mg/ml) izračuna po naslednji formuli:

1. korak

$$\text{Koncentracija intravenskega treprostinila (mg/ml)} = \frac{\text{Odmerek (ng/kg/min)} \times \text{Telesna masa (kg)} \times 0,00006}{\text{Hitrost intravenskega infundiranja (ml/h)}}$$

Koncentracija treprostinila, ki je potrebna za koncentracijo razredčenega intravenskega treprostinila, glede na določeno velikost vsebnika, se nato lahko izračuna po naslednji formuli:

2. korak

$$\text{Količina zdravila Treprostinil Tillomed Pharma (ml)} = \frac{\text{Koncentracija razredčenega intravenskega treprostinila (mg/ml)}}{\text{Jakost treprostinila v viali (mg/ml)}} \times \text{skupni volumen razredčene raztopine treprostinila v vsebniku (ml)}$$

Izračunana količina zdravila Treprostinil Tillomed Pharma se nato doda v vsebnik skupaj z zadostno količino topila (sterilna voda za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje), da se doseže zelena celokupna prostornina v vsebniku.

Primer izračuna *intravenske infuzije* je:

Primer 3:

Za 60 kg osebo in odmerkom 5 ng/kg/min z vnaprej določeno hitrostjo intravenskega infundiranja 1 ml/h in vsebnikom 50 ml se koncentracija razredčenega intravenskega treprostinila izračuna, kot sledi:

1. korak

$$\begin{array}{l} \text{Koncentracija} \\ \text{razredčenega} \\ \text{intravenskega} \\ \text{treprostinila} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{\underline{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}}{1 \text{ ml/h}} = \begin{array}{l} \mathbf{0,018} \text{ mg/ml} \\ \text{(18.000 ng/ml)} \end{array}$$

Količina zdravila Treprostinil Tillomed Pharma (z uporabo vial z jakostjo 1 mg/ml), potrebna za celokupno koncentracijo razredčenega treprostinila 0,018 mg/ml in celokupno prostornino 50 ml se izračuna, kot sledi:

2. korak

$$\begin{array}{l} \text{Količina zdravila} \\ \text{Treprostinil} \\ \text{Tillomed Pharma} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{\underline{0,018 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml}}{1 \text{ mg/ml}} = \mathbf{0,9 \text{ ml}}$$

Koncentracija razredčenega intravenskega treprostinila za osebo iz primera 3 se tako pripravi z dodajanjem 0,9 ml zdravila Treprostinil Tillomed Pharma z jakostjo 1 mg/ml v ustrezni vsebnik skupaj z zadostno količino topila, da se doseže celokupni volumen 50 ml v vsebniku. Pretok črpalke se v tem primeru nastavi na 1 ml/h.

Primer 4:

Za osebo s telesno maso 75 kg in odmerkom 30 ng/kg/min s predhodno določeno hitrostjo intravenskega infundiranja 2 ml/h in vsebnikom 100 ml se koncentracija razredčenega intravenskega treprostinila izračuna, kot sledi:

1. korak

$$\begin{array}{l} \text{Koncentracija} \\ \text{razredčenega} \\ \text{intravenskega} \\ \text{treprostinila} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{\underline{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}}{2 \text{ ml/h}} = \begin{array}{l} \mathbf{0,0675} \text{ mg/ml} \\ \text{(67,500 ng/ml)} \end{array}$$

Količina treprostinila (z uporabo vial z jakostjo 2,5 mg/ml), potrebna za celokupno koncentracijo razredčenega treprostinila 0,0675 mg/ml in celokupno prostornino 100 ml se izračuna, kot sledi:

2. korak

$$\begin{array}{l} \text{Količina zdravila} \\ \text{Treprostinil} \\ \text{Tillomed Pharma} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{\underline{0,0675 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} = \mathbf{2,7 \text{ ml}}$$

Koncentracija razredčenega intravenskega treprostinila za osebo iz primera 4 se tako pripravi z dodajanjem 2,7 ml zdravila Treprostinil Tillomed Pharma z jakostjo 2,5 mg/ml, v ustrezni vsebnik skupaj z zadostno količino topila, da se doseže celokupni volumen 100 ml v vsebniku. Pretok črpalke se v tem primeru nastavi na 2 ml/h.

V tabeli 2 so smernice glede količine (ml) zdravila Treprostinil Tillomed Pharma 2,5 mg/ml, ki ga je potrebno redčiti v vsebnikih velikih 20 ml, 50 ml ali 100 ml (hitrost infundiranja 0,4, 1 ali 2 ml/h) za bolnike različnih telesnih mas, kar ustreza odmerkom do 42,5 ng/kg/min.

Tabela 2

Prostornina (ml) zdravila Treprostinil Tillomed Pharma 2,5 mg/ml, ki se redči v vložku ali injekcijski brizgi																
20 ml (hitrost infundiranja 0,4 ml/h), 50 ml (hitrost infundiranja 1 ml/h), 100 ml vložek (hitrost infundiranja 2 ml/h)																
Odmerek (ng/kg/min)	Telesna masa bolnika (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,150	0,180	0,210	0,240	0,270	0,300	0,330	0,360	0,390	0,420	0,450	0,480	0,510	0,540	0,570	0,60
6,25	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,725	0,75
7,5	0,225	0,270	0,315	0,360	0,405	0,450	0,495	0,540	0,585	0,630	0,675	0,720	0,765	0,810	0,855	
8,75	0,263	0,315	0,368	0,420	0,473	0,525	0,578	0,630	0,683	0,735	0,788	0,840	0,893	0,945	0,998	
10	0,300	0,360	0,420	0,480	0,540	0,600	0,660	0,720	0,780	0,840	0,900	0,960	1,020	1,080	1,140	
11,25	0,334	0,405	0,473	0,540	0,608	0,675	0,743	0,810	0,878	0,945	1,013	1,080	1,148	1,215	1,283	
12,5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	
13,75	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	
15	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	
16,25	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	
17,5	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	
18,75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	
20	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	
21,25	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	
22,5	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	
23,75	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	
25	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	
27,5	0,825	0,990	1,155	1,320	1,485	1,650	1,815	1,980	2,145	2,310	2,475	2,640	2,805	2,970	3,135	
30	0,900	1,080	1,260	1,440	1,620	1,800	1,980	2,160	2,340	2,520	2,700	2,880	3,060	3,240	3,420	
32,5	0,975	1,170	1,365	1,560	1,755	1,950	2,145	2,340	2,535	2,730	2,925	3,120	3,315	3,510	3,705	
35	1,050	1,260	1,470	1,680	1,890	2,100	2,310	2,520	2,730	2,940	3,150	3,360	3,570	3,780	3,990	
37,5	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	
40	1,200	1,440	1,680	1,920	2,160	2,400	2,640	2,880	3,120	3,360	3,600	3,840	4,080	4,320	4,560	
42,5	1,275	1,530	1,785	2,040	2,295	2,550	2,805	3,060	3,315	3,570	3,825	4,080	4,335	4,590	4,845	

Usposabljanje za bolnike, ki prejemajo neprekinjeno intravensko infuzijo z uporabo ambulantne črpalke

Klinična ekipa, odgovorna za zdravljenje, mora zagotoviti, da je bolnik popolnoma usposobljen in zmožen uporabljati izbrano infuzijsko napravo. Obdobje poučevanja in nadziranja se mora nadaljevati, dokler se ne oceni, da je bolnik zmožen menjavati infuzije, spreminjati hitrosti/odmerjanja po navodilih in, da je sposoben ravnati ob splošnem alarmu naprave. Bolnika je treba usposobiti za ustrezno aseptično tehniko, ki se uporablja pri pripravi vsebnika za infuzijo treprostnila in pripravo infuzijskih cevk ter priključkov. Bolniku je treba izročiti pisna navodila izdelovalca črpalke ali posebej pripravljena navodila zdravnika, ki zdravljenje predpiše. Navodilo mora vsebovati običajne postopke za dovajanje zdravila, nasvete, kako ukrepati v primeru zamašitve in drugih alarmnih črpalke ter podrobnosti o osebi, na katero se je treba obrniti v nujnih primerih.

Zmanjšanje tveganja za okužbe krvi, povezane s katetrom, z uporabo ambulantne črpalke

Posebno pozornost je treba nameniti spodaj navedenemu za pomoč pri zmanjšanju tveganja za okužbe krvi, povezane s katetrom pri bolnikih, ki dobivajo treprostnil z intravensko infuzijo z uporabo ambulantne črpalke (glejte poglavje 4.4). Ti nasveti so v skladu s trenutnimi smernicami najboljše prakse za preprečevanje okužb krvi, povezanih s katetrom, in vsebujejo:

Splošna načela

- uporaba tuneliranega centralnega venskega katetra (CVK) z manšeto z najmanjšim številom priključkov;
- vstavev CVK z uporabo tehnike sterilne pregrade;
- uporaba pravilne higiene rok in aseptičnih tehnik pri vstavljanju in zamenjavi katetra, dostopanju do njega, njegovem popravljanju ali pregledovanju in/ali menjavi obveze na mestu vstavitve katetra;
- za prekritje mesta vstavitve katetra je treba uporabiti sterilno gazo (zamenjati jo je treba vsaka dva dni) ali sterilno prosojno polprepustno obvezo (zamenjati jo je treba vsaj vsakih sedem dni);
- obvezo je treba zamenjati, ko postane vlažna, popusti, se umaže ali po pregledu mesta vstavitve;
- topikalnih antibiotičnih mazil ali krem ni dovoljeno uporabljati, saj lahko olajšajo glivične okužbe in bakterije, odporne na protimikrobna zdravila.

Trajanje uporabe razredčene raztopine treprostnila

- čas uporabe razredčenega zdravila ne sme biti daljši od 24 ur.

Uporaba notranjega 0,2-mikronskega filtra

- med cevke infuzije in petelinček katetra je treba vstaviti 0,2-mikronski filter in ga vsakih 24 ur zamenjati, ko je čas za menjavo infuzijskega vsebnika

Dve nadaljnji priporočili, pomembni za preprečevanje gramnegativnih okužb krvi, ki se prenašajo z vodo, se nanašata na petelinček katetra. Ti vključujeta:

Uporaba zaprtega sistema petelinčka z deljenima prekatoma

- uporaba zaprtega sistema petelinčka (najbolje z deljenim prekatom, namesto mehanskega ventila) zagotovi zaprtje svetline katetra vsakič, ko se infuzijski sistem odklopi. To prepreči tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.
- pripomoček z zaprtim sistemom petelinčka in deljenima prekatoma je treba zamenjati vsakih 7 dni.

Infuzijski sistem z "Luer lock" priključkom

Tveganje kontaminacije z gramnegativnih organizmi, ki se prenašajo z vodo, je verjetno večje, če je priključek "Luer lock" v času menjave infuzijske linije ali petelinčkov z zaprtim sistemom moker. Zato:

- se namakanje ali potapljanje infuzijskega sistema na mestu povezave petelinčka katetra odsvetuje
- v času menjave sistema z zaprtim petelinčkom ne sme biti prisotne vode v navojih priključka "Luer lock";
- se sme infuzijsko linijo odklopiti od sistema z zaprtim petelinčkom le enkrat vsakih 24 ur, ob času menjave.

4.3. Kontraindikacije

- Znana preobčutljivost na treprostinil ali katerokoli pomožno snov.
- Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z vensko okluzivno boleznijo.
- Kongestivna srčna odpoved zaradi hude okvare delovanja levega prekata.
- Hudo okvarjeno delovanje jeter (Child-Pughov razred C).
- Aktivna razjeda na želodcu, intrakranialna krvavitev, poškodba ali drugo stanje s krvavitvijo.
- Prirojene ali pridobljene okvare zaklopk s klinično pomembno disfunkcijo srčne mišice, ki ni povezana s pljučno hipertenzijo.
- Huda koronarna srčna bolezen ali nestabilna angina pectoris; miokardni infarkt v preteklih šestih mesecih; dekompenzirana srčna odpoved, ki ni pod skrbnim zdravniškim nadzorom; hude aritmije; cerebrovaskularni dogodki (na primer tranzitorna ishemična ataka, kap) v preteklih treh mesecih.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri odločitvi o uvedbi zdravljenja s treprostinilom morate upoštevati veliko verjetnost, da bo neprekinjeno infundiranje trajalo dalj časa. Zato je treba pretehtati bolnikovo pripravljenost in odgovornost za sprejetje vstavljenega katetra in naprave za infundiranje.

Treprostinil je močan pljučni in sistemski vazodilatator. Pri osebah, pri katerih je sistemski arterijski tlak nizek, lahko zdravljenje s treprostinilom poveča tveganje za sistemsko hipotenzijo. Zdravljenje ni priporočeno pri bolnikih s sistoličnim arterijskim tlakom, nižjim od 85 mmHg.

Priporočljivo je, da se ob spremembi odmerka spremlja sistemski krvni tlak in srčni utrip, infundiranje pa je treba prekiniti, če se razvijejo simptomi hipotenzije oziroma, če sistolični krvni tlak pade pod 85 mmHg.

Nenadna odtegnitev ali hitro znatno zmanjšanje odmerka treprostinila lahko povzroči ponovni pojav pljučne arterijske hipertenzije (glejte poglavje 4.2).

Če se pri bolniku med zdravljenjem s treprostinilom pojavi pljučni edem, je treba upoštevati možnost, da je s tem povezana pljučna venska okluzivna bolezen. Zdravljenje morate prekiniti.

Pri bolnikih s čezmerno telesno maso (ITM večji od 30 kg/m²) je očistek treprostinila počasnejši.

Korist subkutanega zdravljenja s treprostinilom pri bolnikih s hujšo pljučno arterijsko hipertenzijo (4. razred po razvrstitvi NYHA) ni bila ugotovljena.

Razmerja učinkovitosti in varnosti treprostinila pri pljučni arterijski hipertenziji, povezani z levo- desnim srčnim spojem, portalno hipertenzijo ali okužbo z virusom HIV, niso raziskovali.

Bolnikom z jetrno in ledvično okvaro je treba zdravilo odmerjati previdno (glejte poglavje 4.2).

V primerih, pri katerih lahko treprostinil z zaviranjem agregacije trombocitov poveča nevarnost krvavitve je potrebna previdnost.

To zdravilo vsebuje 75,08 mg natrija na 20-ml vialo, kar ustreza 3,75 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Sočasna uporaba zaviralca encima citokroma P450 (CYP) 2C8 (npr. gemfibrozila) lahko poveča izpostavljenost (tako C_{max} kot tudi AUC) treprostinilu. Povečana izpostavljenost pa povečuje verjetnost neželenih učinkov, povezanih z uporabo treprostinila. Zato je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka treprostinila (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba spodbujevalca encima CYP2C8 (npr. rifampicina) lahko zmanjša izpostavljenost treprostinilu. Manjša izpostavljenost pa verjetno zmanjša klinično učinkovitost. Zato je treba razmisliti o povečanju odmerka treprostinila (glejte poglavje 4.5).

Neželeni učinki, pripisani intravenskemu sistemu dovajanja zdravila:

Pri bolnikih, ki so prejeli treprostinil v obliki intravenske infuzije, so poročali o okužbah krvi in sepsi, povezanih s centralnim venskim katetrom. Ta tveganja se pripisujejo sistemu dovajanja zdravila. Retrospektivna ocena sedmih centrov v Združenih državah Amerike, kjer so za zdravljenje PAH treprostinil uporabljali intravensko z uporabo ambulantne črpalke, je pokazala stopnjo incidence za okužbe krvi, povezane s katetrom, 1,10 dogodka na 1.000 katetrskih dni. Zdravniki morajo poznati nabor možnih gramnegativnih in grampozitivnih organizmov, s katerimi se lahko bolnik pri dolgoročni uporabi centralnega venskega katetra okuži, zato je neprekinjeno subkutano infundiranje nerazredčenega treprostinila prednostni način dajanja.

Klinična ekipa, odgovorna za zdravljenje, mora zagotoviti, da je bolnik povsem usposobljen in zmožen za uporabo izbrane infuzijske naprave (glejte poglavje 4.2).

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, ki jih je treba upoštevati

+ Diuretiki, antihipertenzivi ali drugi vazodilatatorji

Sočasna uporaba treprostinila z diuretiki, antihipertenzivi ali drugimi vazodilatatorji poveča tveganje za nastanek sistemske hipotenzije.

+ Zaviralci agregacije trombocitov, *vključno z nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili in antikoagulantmi*

Treprostinil lahko zavre delovanje trombocitov. Sočasna uporaba treprostinila z zaviralci agregacije trombocitov, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili in donorji dušikovega oksida ali antikoagulantmi lahko poveča tveganje za krvavitev. Bolnike, ki jemljejo antikoagulate, je treba nenehno pozorno opazovati skladno s priporočili običajne zdravniške prakse za nadzor takih oblik zdravljenja. Bolniki, ki jemljejo antikoagulate, naj sočasno ne uporabljajo drugih zaviralcev agregacije trombocitov. Neprekinjeno subkutano infundiranje treprostinila ni vplivalo na farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti

enkratnega odmerka (25 mg) varfarina. Ni podatkov o možnem medsebojnem delovanju, ki bi povečalo nevarnost krvavitve ob sočasni uporabi treprostiniila in donorjev dušikovega oksida.

+ **Furosemid**

Pri bolnikih, ki jemljejo furosemid, se plazemski očistek treprostiniila lahko rahlo zmanjša. Vzrok za to interakcijo so verjetno skupne presnovne poti teh dveh učinkovin (glukurokonjugacija karboksilatne skupine).

+ **Spodbujevalci/zaviralci encima citokroma P450 (CYP) 2C8**

Gemfibrozil - Farmakokinetične študije peroralne uporabe treprostiniil diolamina pri ljudeh so pokazale, da sočasna uporaba gemfibrozila, zaviralca encima citokroma P450 (CYP) 2C8, podvoji izpostavljenost (tako C_{max} kot AUC) treprostiniilu. Ni bilo ugotovljeno, če zaviralci CYP2C8 vplivajo na varnost in učinkovitost treprostiniila pri parenteralni (subkutani ali intravenozni) aplikaciji. Če se po obdobju titracije bolnikovim zdravilom doda ali odvzame zaviralec CYP2C8 (npr. gemfibrozil, trimetoprim in deferasiroks), je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka treprostiniila.

Rifampicin - Farmakokinetične študije peroralne uporabe treprostiniil diolamina pri ljudeh so pokazale, da sočasna uporaba rifampicina, spodbujevalca encima CYP2C8, zmanjša izpostavljenost treprostiniilu (za približno 20 %). Ni bilo ugotovljeno, če rifampicin vpliva na varnost in učinkovitost treprostiniila pri parenteralni (subkutani ali intravenozni) aplikaciji. Če se po obdobju titracije bolnikovim zdravilom doda ali odvzame rifampicin, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka treprostiniila.

Spodbujevalci CYP2C8 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka) lahko zmanjšajo izpostavljenost treprostiniilu. Če se po obdobju titracije bolnikovim zdravilom doda ali odvzame spodbujevalec CYP2C8, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka treprostiniila.

+ **Bosentan**

V farmakokinetični študiji uporabe bosentana (250 mg/dan) in treprostiniil diolamina (2 mg/dan peroralno) pri ljudeh, niso opazili farmakokinetičnih interakcij med treprostiniilom in bosentanom.

+ **Sildenafil**

V farmakokinetični študiji uporabe sildenafil (60 mg/dan) in treprostiniil diolamina (2 mg/dan peroralno) pri ljudeh, niso opazili farmakokinetičnih interakcij med treprostiniilom in sildenafilom.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi treprostiniila pri nosečnicah niso na voljo. Rezultati raziskav na živalih so glede učinkov na nosečnost nezadostni (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje pri ljudeh ni znano. Uporaba zdravila Treprostiniil Tillomed Pharma med nosečnostjo je dovoljena samo, če potencialna korist za nosečnico upravičuje potencialno tveganje za zarodek.

Ženske v rodni dobi

Med zdravljenjem s treprostiniilom se priporoča uporaba kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se treprostiniil izloča v materino mleko. Ženskam, ki jemljejo zdravilo Treprostiniil Tillomed Pharma, je treba svetovati, da prenehajo z dojenjem.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Začetek zdravljenja in prilagajanje odmerjanja lahko spremljajo neželeni učinki, kot sta sistemska hipotenzija ali vrtoglavica, ki lahko zmanjšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8. Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah, nadzorovanih s placebom, in v izkušnjah v obdobju trženja treprostina, so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica neželenih učinkov

ORGANSKI SISTEM	NEŽELENI UČINEK	POGOSTNOST
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe krvi, povezane s centralnim venskim katetrom, sepsa, bakteriemija**	neznana
	okužbe mesta infundiranja, nastanek abscesa na mestu subkutanega infundiranja	neznana
	celulitis	neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	pogosti
Srčne bolezni	srčno popuščanje s povečanim minutnim volumnom	neznana
Žilne bolezni	vazodilatacija, zardevanje	zelo pogosti
	hipotenzija	pogosti
	krvavitve [§]	pogosti
	tromboflebitis*	neznana
Bolezni prebavil	driska, siljenje na bruhanje	zelo pogosti
	bruhanje	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti
	pruritus	pogosti
	generalizirani izpuščaji (makularni ali papularni)	neznana
Bolezni mišično-skeletnega	bolečine v čeljustih	zelo pogosti

sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgija	pogosti
	bolečina v okončini	pogosti
	bolečine v kosteh	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečine na mestu infundiranja, reakcija na mestu infundiranja, krvavitev ali hematoma	zelo pogosti
	edem	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba krvi, povezana s centralnim katetrom, sepsa, bakteriemija**	neznana
	okužba na mestu infundiranja, tvorba subkutanega abscesa na mestu infundiranja	neznana
	celulitis	neznana

* Poročali so o primerih tromboflebitisa, povezanega s perifernim intravenskim infundiranjem

** Poročali so o življenjsko nevarnih in smrtnih primerih

§ Glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

V skupini bolnikov, v kateri je veliko število bolnikov zdravljeno z antikoagulantmi, so bile krvavitve pričakovane pogoste. Treprostinil lahko zaradi učinkov na agregacijo trombocitov poveča nevarnost krvavitve, kar se je pri nadzorovanih kliničnih preskušanjih odražalo s pogostejšo pojavnostjo krvavitve iz nosu in prebavil (vključno s krvavitvami v prebavila, iz danke, dlesni in meleno). Prisotne so bile tudi hemoptiza, hematemeza in hematurija, vendar z enako ali manjšo pogostostjo kot pri skupini bolnikov, ki so jemali placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9. Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja treprostiniila so podobni učinkom, zaradi katerih moramo omejiti povečanje odmerka; mednje spadajo oblivi vročine, glavobol, hipotenzija, slabost, bruhanje in driska. Bolniki, ki kažejo simptome prevelikega odmerjanja, morajo, glede na resnost simptomov, nemudoma zmanjšati odmerek ali treprostiniil prenehati jemati, dokler simptomi prevelikega odmerjanja ne izzvenijo. Ponovno odmerjanje je treba začeti previdno ob zdravniškem nadzoru in natančnem opazovanju bolnikov zaradi ponovitve neželenih simptomov.

Ni znanega antidota.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina
Oznaka ATC: B01AC21

Mehanizem delovanja:

Treprostiniil je analog prostaciklina.

Ima neposredni vazodilatacijski učinek na pljučni in sistemski arterijski obtok ter zavira agregacijo trombocitov.

Pri živalih ti vazodilatacijski učinki zmanjšajo levo in desno ventrikularno obremenitev ter povečajo moč in volumen srčnega iztisa. Učinek treprostiniila na hitrost srčnega utripa pri živalih je odvisen od odmerka. Večjih učinkov na prevodnost srca niso opazili.

Podatki o učinkovitosti pri odraslih s pljučno arterijsko hipertenzijo:

Študije s subkutanim odmerjanjem treprostiniila

S treprostiniilom, apliciranim z neprekinjeno subkutano infuzijo, so opravili dve randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični preskušnji faze III pri osebah s stabilno pljučno arterijsko hipertenzijo. V teh dveh preskušanjih je sodelovalo 469 odraslih bolnikov: 270 z idiopatsko ali dedno pljučno arterijsko hipertenzijo (skupina, ki je prejela treprostiniil = 134 bolnikov; skupina, ki je prejela placebo = 136 bolnikov), 90 bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano z boleznijo vezivnega tkiva (večinoma skleroderma) (skupina, ki je prejela treprostiniil = 41 bolnikov; skupina, ki je prejela placebo = 49 bolnikov), in 109 bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s kongenitalno kardiopatijo z levo-desnim spojem (treprostiniil = 58 bolnikov; placebo = 51 bolnikov). Glede na izhodiščno vrednost so bolniki v skupini, ki je prejela treprostiniil subkutano, pri testu razdalje, prehojene v 6 minutah, v povprečju prehodili 326 metrov \pm 5 metrov, bolniki v skupini, ki je prejela placebo, pa 327 metrov \pm 6 metrov. Med študijo so odmerek pri obeh zdravljenjih progresivno povečevali glede na simptome pljučne arterijske hipertenzije in klinično toleranco. Srednji odmerek, ki so ga dosegli po 12 tednih, je bil v skupini, ki je prejela treprostiniil 9,3 ng/kg/min, v skupini, ki je prejela placebo pa 19,1 ng/kg/min. Po 12 tednih zdravljenja je bila srednja vrednost odstopanja pri testu razdalje, prehojene v 6 minutah glede na izhodiščno vrednost pri skupni populaciji iz obeh preskušanj -2 metra \pm 6,61 metra pri bolnikih, ki so prejeli treprostiniil, in $-21,8$ metra \pm 6,18 metra pri skupini, ki je prejela placebo. Ti rezultati kažejo, da je bila srednja vrednost učinka zdravljenja v primerjavi s placebom, pri skupni populaciji iz obeh preskušanj, ocenjenega s testom razdalje prehojene v 6 minutah, 19,7 metra ($p = 0,0064$). Spremembe hemodinamičnih parametrov (srednje vrednosti arterijskega pljučnega tlaka (PAPm), desnega arterijskega tlaka (RAP),

pljučne vaskularne rezistence (PVR), srčnega indeksa (CI) in venske nasičenosti s kisikom (SvO₂) so pokazale, da je treprostinil boljši od placeba. Izboljšanje znakov in simptomov pljučne hipertenzije (sinkopa, vrtoglavica, bolečine v prsnem košu, utrujenost in dispneja) je bilo statistično značilno ($p < 0,0001$). Poleg tega so se pri bolnikih, ki so 12 tednov prejeli treprostinil, izboljšali tudi simptomi dispneje in utrujenosti ter simptomi dispneje po Borgovi lestvici ($p < 0,0001$). Glede na analizo skupnih kriterijev, ki povezujejo vsaj 10-odstotno izboljšanje zmožnosti za telesno aktivnost (preskus s 6-minutnim sprehodom) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo po 12 tednih, izboljšanje bolezni za vsaj en razred po razvrstitvi NYHA v primerjavi z izhodiščno vrednostjo po 12 tednih in odsotnost skupnega poslabšanja arterijske hipertenzije ter odsotnost smrti pred 12. tednom pri skupni populaciji obeh študij, je bilo skupno število bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje s treprostinilom, 15,9 % (37/233), medtem ko se je v skupini, ki je prejela placebo, odzivalo 3,4 % (8/236) bolnikov. Analiza podskupin globalnih populacij je v primerjavi s placebom pokazala statistično pomemben učinek zdravljenja s treprostinilom pri testu razdalje, prehojene v 6 minutah v podskupini bolnikov z idiopatsko ali dedno pljučno arterijsko hipertenzijo, ($p = 0,043$), ne pa tudi v podskupini bolnikov z arterijsko hipertenzijo povezano s sklerodermo ali kongenitalno kardiopatijo.

Učinki na primarni končni cilj (npr. sprememba razdalje prehojene v 6 minutah po 12-tedenskem zdravljenju) so bili manjši kot pri preteklih kontrolah z bosentanom, iloprostom in epoprostenolom.

Študij neposredne primerjave treprostinila in intravenske infuzije epoprostenola niso opravili.

Pri otrocih z PAH niso opravili specifičnih študij.

Ni podatkov o kliničnih študijah z aktivno primerjavo pri bolnikih z PAH.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku so ponavadi dosežene po 15 do 18 urah po začetku subkutanega ali intravenskega infundiranja treprostinila. Plazemske koncentracije treprostinila v stanju dinamičnega ravnovesja so pri hitrosti infundiranja 2,5 do 125 ng/kg/min odvisne od odmerka.

Pri subkutanem in intravenskem odmerjanju treprostinila je bila dosežena bioekvivalenca v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerku 10 ng/kg/min.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve za treprostinil je znašal med 1,11 in 1,22 l/kg.

Biotransformacija in izločanje

Povprečna razpolovna doba izločanja po 6-urnem subkutanem dajanju znaša med 1,32 in 1,42 ure, po 72-urnem infundiranju 4,61 ure in po vsaj 3-tedenskem infundiranju 2,93 ure, plazemski očistek pa med 586,2 in 646,9 ml/kg/h. Pri osebah s čezmerno telesno maso (ITM > 30 kg/m²) je očistek manjši.

V študiji pri zdravih prostovoljcih, pri kateri so uporabili [¹⁴C] radioaktivni treprostinil, se je v 224 urah izločilo z urinom 78,6 %, v blatu pa 13,4 % subkutanega radioaktivnega odmerka. Opazili niso nobenega posameznega pomembnejšega presnovka. V urinu so odkrili pet presnovkov, ki so tvorili 10,2 % do 15,5 % uporabljenega odmerka. Teh pet presnovkov je skupaj pomenilo 64,4 % odmerka. Trije so produkti oksidacije 3-hidroksiloktilne stranske

verige, eden je glukurokonjugirani derivat (treprostinil glukuronid), eden pa je neopredeljen. Z urinom se je izločilo samo 3,7 % odmerka v obliki nespremenjene spojine.

V sedemdnevni farmakokinetični študiji pri 14 zdravih prostovoljcih, v kateri so subkutano infundirali odmerke treprostinila od 2,5 do 15 ng/kg/min, je plazemska koncentracija treprostinila v stanju dinamičnega ravnovesja dvakrat dosegla največje vrednosti (ob 1. in 10. uri), dvakrat pa najmanjše (ob 7. in 16. uri). Največje koncentracije so bile približno 20 % do 30 % večje od najmanjših.

Študija *in vitro* ni razkrila zaviralnega učinka treprostinila na človeške jetrne mikrosomske citokrom P450 izoencime (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A).

Odmerjanje treprostinila ni vplivalo na jetrni mikrosomski protein, skupno vsebnost citokroma (CYP) P 450 ali aktivnosti izoencimov CYP1A, CYP2B in CYP3A. S paracetamolom (4 g/dan) in varfarinom (25 mg/dan) so pri zdravih prostovoljcih opravili študije interakcij. Te študije niso pokazale klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko treprostinila. V študiji z varfarinom so ugotovili, da med treprostinilom in varfarinom ni očitnih farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij.

Treprostinil se presnavlja v glavnem preko CYP2C8.

Posebne skupine

Jetrna okvara:

Pri bolnikih s portalno hipertenzijo in z blago (n = 4) do zmerno (n = 5) jetrno insuficienco, ki so 150 minut dobivali subkutani odmerek treprostinila 10 ng/kg/min, je bila površina pod krivuljo (0- 24 ur) večja za 260 % oz. 510 % v primerjavi z zdravimi osebami. Očistek pri bolnikih z jetrno insuficienco se je v primerjavi z zdravimi odraslimi osebami zmanjšal za do 80 % (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara:

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki potrebujejo dializo (n = 8) je uporaba enkratnega peroralnega odmerka treprostinila 1 mg pred dializo in po njej povzročila AUC_{0-inf} , ki v primerjavi z zdravimi preiskovanci ni bil pomembno spremenjen.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

V 13- in 26-tedenskih študijah je neprekinjeno subkutano infundiranje natrijevega treprostinilata pri podganah in psih povzročilo reakcije na mestu infundiranja (edem/eritem, izpuščaji/otekanje, bolečina/občutljivost na dotik). Pri psih, ki so prejeli po ≥ 300 ng/kg/min, je prišlo do hudih kliničnih učinkov (zmanjšana aktivnost, bruhanje, redki iztrebek in edem na mestu infundiranja) in smrti (ob ugreznjenju črevesja in zdrsru danke). Pri teh živalih je bila povprečna plazemska koncentracija treprostinila v stanju dinamičnega ravnovesja 7,85 ng/ml. Takšno plazemsko koncentracijo je pri ljudeh mogoče doseči z infundiranjem > 50 ng/kg/min treprostinila.

Ker študije plodnosti pri podganah pri različnih odmerkih treprostinila niso trajale dovolj dolgo, ne zadoščajo za oceno morebitnega učinka treprostinila na plodnost, prenatalni in postnatalni razvoj.

Dolgoročnih študij na živalih za oceno rakotvornega potenciala treprostinila niso opravili. Študije mutagenosti, opravljene *in vitro* ter *in vivo*, niso pokazale mutagenih in klastogenih učinkov treprostinila.

Če povzamemo, predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti po večkratnem odmerjanju, genotoksičnosti in škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
metakrezol
natrijev citrat
natrijev hidroksid, za uravnavanje pH
klorovodikova kislina, koncentrirana, za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s sterilno vodo za injekcije ali 0,09-% (m/v) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 6.6).

6.3. Rok uporabnosti

Neodprto zdravilo: 3 leta

Po prvem odprtju: 30 dni

Rok uporabnosti med neprekinjenim subkutanim dajanjem

Kemična in fizikalna stabilnost med subkutano uporabo enega rezervoarja (injekcijske brizge) nerazredčenega treprostina sta bili dokazani za do 72 ur pri 37 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Rok uporabnosti med neprekinjenim intravenskim dajanjem z uporabo ambulantne črpalke

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo enega rezervoarja (injekcijske brizge) razredčenega treprostina sta bili dokazani za do 48 ur pri 2–8 °C, 20–25 °C in 40 °C.

Za zmanjšanje tveganja okužbe krvi je treba uporabo razredčenega treprostina omejiti na največ 24 ur.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja med uporabo, običajno pa čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

Za pogoje shranjevanja po odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml prozorna steklena viala zaprta s temno sivim 20 mm gumijastim bromobutilnim zamaškom ter zatesnjena z modro matirano 20 mm *flip-off* snemljivo zaporko. Na zamašku so štiri enakomerne, na 90° razporejene, oznake in obroček na sredini.

Viale so pakirane v zunanji ovojnini (škatli).

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Treprostnil Tillomed Pharma se uporablja nerazredčeno, če se daje v obliki stalne subkutane infuzije (glejte poglavje 4.2).

Če se raztopino zdravila Treprostnil Tillomed Pharma daje s stalno intravensko infuzijo, je potrebno redčenje s sterilno vodo za injekcije ali z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 4.2).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02916/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 7. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.04.2023