

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Treprostinil Amomed 10 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 10 mg treprostinila v obliki natrijevega treprostinilata.

Ena 10 ml viala z raztopino vsebuje 100 mg treprostinila v obliki natrijevega treprostinilata.

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij – največ 37,4 mg (1,63 mmol) na 10 ml vialo

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje:

bistra, brezbarvna do rahlo rumena izotonična raztopina, brez vidnih delcev, z vrednostjo pH med 6,0 in 7,2.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Treprostinil Amomed se daje z neprekinjeno subkutano ali intravensko infuzijo. Zaradi tveganj, povezanih s kronično nameščenimi centralnimi venskimi katetri, vključno z resnimi okužbami krvnega obtoka, je najprimernejši način dajanja subkutana infuzija (nerazredčenega zdravila), medtem ko je neprekinjeno intravensko infuzijo treba omejiti na bolnike, ki so s subkutano infuzijo treprostinila dosegli stabilizacijo in pozneje niso več prenašali subkutanega dajanja ter pri katerih so bila ta tveganja ocenjena kot sprejemljiva.

Zdravljenje smejo uvesti in nadzorovati samo zdravniki, ki so izkušeni v zdravljenju pljučne hipertenzije.

Odrasli

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

Zdravljenje je treba začeti pod strogim zdravniškim nadzorom v zdravstvenem okolju, ki lahko zagotovi intenzivno nego.

Priporočena začetna hitrost infundiranja je 1,25 ng/kg/min. Če bolnik ta začetni odmerek slabo prenaša, 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 bolnik prenaša, je treba odmerek prilagoditi individualno in pod zdravniškim nadzorom.

V glavnih 12-tedenskih preskušanjih se je učinkovitost ohranila samo, če se je odmerek povečal v povprečju od 3-do 4-krat na mesec. Namen stalne prilagoditve odmerka je določiti odmerek, pri katerem se simptomi PAH izboljšajo, medtem ko se čezmerni farmakološki učinki treprostnila zmanjšajo.

Neželeni učinki, kot so vročinski oblivi, glavobol, hipotenzija, navzea, bruhanje in driska, so v splošnem odvisni od uporabljenega odmerka treprostnila. V nadaljevanju zdravljenja lahko neželeni učinki izginejo, če pa vztrajajo ali jih bolnik ne more več prenašati, bo morda treba hitrost infundiranja zmanjšati in tako omiliti njihovo intenzivnost.

V fazah spremljanja v okviru 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 (za ≥ 30 % večjo od idealne) morajo začetni odmerek in nadaljnja povečanja odmerka temeljiti na idealni telesni masi.

Nenadna odtegnitev ali nenadna znatna zmanjšanja odmerka treprostnila lahko povzročijo ponoven pojav pljučne arterijske hipertenzije. Zato je priporočljivo, da ne pride do prekinitve zdravljenja s treprostnilom in da se po nenadnem nenamernem zmanjšanju ali prekinitvi odmerjanja infundiranje ponovno začne takoj, ko je mogoče. Najboljšo strategijo za ponovno uvedbo infundiranja treprostnila mora določiti usposobljeno zdravniško osebje za vsak primer posebej. V večini primerov se lahko infundiranje treprostnila po nekajurni prekinitvi uvede z enako hitrostjo infundiranja, medtem ko bo po daljših prekinitvah morda treba odmerek treprostnila ponovno titrirati.

Starejši

Klinična preskušanja treprostnila niso vključevale zadostnega števila bolnikov, starih 65 let in več, da bi bilo mogoče ugotoviti, ali se na zdravilo odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Glede na populacijsko farmakokinetično analizo se je plazemski očistek treprostnila zmanjšal za 20 %. Na splošno je treba določiti odmerek za starejšega bolnika previdno, ob upoštevanju večje pogostnosti zmanjšane delovanja jeter, ledvic ali srca ter sočasnih bolezni ali zdravljenja z drugimi zdravili.

Pediatrična populacija

O bolnikih, mlajših od 18 let, je na voljo malo podatkov. Iz razpoložljivih kliničnih preskušanj ni razvidno, ali je učinkovitost in varnost priporočenega režima odmerjanja za odrasle mogoče ekstrapolirati na otroke in mladostnike.

Skupine bolnikov z večjim tveganjem

Bolniki z jetrno okvaro

Plazemska izpostavljenost treprostnilu (območje pod krivuljo koncentracije v plazmi po času; AUC) se pri blagi do zmerni okvari jeter, razreda A in B po Child-Pughu, poveča za 260 do 510 %. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter se je očistek treprostnila iz plazme zmanjšal do 80 %. Zato se pri zdravljenju bolnikov z okvaro jeter priporoča previdnost, saj obstaja tveganje za povečanje sistemske izpostavljenosti, ki lahko poslabša toleranco zdravila in pripelje do povečanja neželenih učinkov, odvisnih od odmerka.

Začetni odmerek treprostinila je treba zmanjšati na 0,625 ng/kg/min, pri postopnih povečanjih odmerka pa je potrebna previdnost.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic niso potrebne prilagoditve odmerka. Treprostinil se iz telesa ne odstranjuje z dializo [glejte poglavje *Farmakokinetične lastnosti* (5.2)].

Način prehoda na intravensko zdravljenje z epoprostenolom

Kadar je potreben prehod na intravensko dajanje epoprostenola, je treba fazo prehoda opraviti pod strogim zdravniškim nadzorom. Priporočljivo je upoštevati spodnje smernice za režim prehoda med zdravljenji. Najprej je treba počasi zmanjševati infuzije treprostinila v korakih po 2,5 ng/kg/min. Po najmanj 1 uri zdravljenja z novim odmerkom treprostinila se lahko začne zdravljenje z epoprostenolom v največjem odmerku 2 ng/kg/min. Odmerek treprostinila je treba nato zmanjševati v razmikih po najmanj 2 uri in hkrati postopoma večati odmerek epoprostenola, potem ko se začetni odmerek daje najmanj eno uro.

Način uporabe

Neprekinjeno subkutano infundiranje

Zdravilo Treprostinil Amomed se daje z neprekinjenim subkutanim infundiranjem prek subkutanega katetra z uporabo ambulantne infuzijske črpalke.

Bolnik mora imeti dostop do nadomestne infuzijske črpalke in kompletov za subkutano infundiranje, da pri nepravilnem delovanju opreme za dajanje zdravila ne pride do prekinitve dovajanja zdravila.

Ambulantna infuzijska črpalka, ki se uporablja za subkutano dajanje nerazredčenega zdravila Treprostinil Amomed, 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) podpirati mora alarme ob zamašitvi, prazni bateriji, napaki v programiranju in okvari motorja;
- 4) biti mora natančna v območju $\pm 6\%$ programirane hitrosti infundiranja;
- 5) poganjati jo mora pozitivni tlak (neprekinjen ali utripajoč).

Zbiralnik mora biti izdelan iz polipropilena ali stekla.

Bolnike je treba temeljito usposobiti za uporabo in programiranje črpalke ter za priključitev in vzdrževanje infuzijskega kompleta.

Izpiranje infuzijske linije, medtem ko je povezana z bolnikom, lahko povzroči nenamerno preveliko odmerjanje.

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

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

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

M = telesna masa bolnika, izražena v kg

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

Pri subkutanem infundiranju se zdravilo Treprostinil Amomed **dovaja brez dodatnega redčenja** s hitrostjo subkutanega infundiranja (ml/h), izračunano na podlagi bolnikovega odmerka (ng/kg/min), telesne mase (kg) in jakosti (mg/ml) zdravila Treprostinil Amomed, ki se uporablja. Med uporabo se posamezen vsebnik (brizga) nerazredčenega zdravila Treprostinil Amomed lahko daje največ 14 dni pri temperaturi 37 °C. Hitrost subkutane infuzije se izračuna po naslednji formuli:

$$\text{Hitrost subkutane infuzije (ml/h)} = \frac{\text{Odmerek (ng/kg/min)} \times \text{Telesna masa (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Jakost zdravila Treprostinil Amomed (mg/ml)}}$$

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

Primeri izračunov za **subkutano infundiranje**:

1. primer:

Za osebo s telesno maso 60 kg, za priporočeni začetni odmerek 1,25 ng/kg/min in jakosti zdravila Treprostinil Amomed 1 mg/ml se hitrost infundiranja izračuna tako:

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

2. primer:

Za osebo s telesno maso 65 kg, za odmerek 40 ng/kg/min in jakosti zdravila Treprostinil Amomed 5 mg/ml se hitrost infundiranja izračuna tako:

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

V preglednici 1 so smernice za hitrost **subkutanega** infundiranja zdravila Treprostinil Amomed 10 mg/ml pri bolnikih z različno telesno maso, ki ustrezajo odmerkom do 155 ng/kg/min.

Preglednica 1:

Nastavitev hitrosti črpalke za subkutano infundiranje (ml/h) zdravila Treprostinil Amomed pri koncentraciji treprostinila 10 mg/ml

Telesna masa bolnika (kg)															
Odmerek (ng/kg/min)	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	
50	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	
55	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	
60	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	
65	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	
70	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	
75	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	
80	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	
85	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	
90	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	
95	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	

100	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
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063
110	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
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069
120	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
125	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
130	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
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081
140	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
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087
150	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
155	0,033	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093

Neprekinjeno intravensko infundiranje z zunanjo ambulantno črpalko

Zdravilo Treprostinil Amomed se daje z neprekinjenim intravenskim infundiranjem prek centralnega venskega katetra z uporabo zunanje ambulantne infuzijske črpalke. Začasno se lahko daje tudi s periferno vensko kanilo; najbolje je, če se kanila vstavi v veliko veno. Uporaba periferne infuzije, ki traja dlje kot nekaj ur, je lahko povezana s povečanim tveganjem za tromboflebitis (glejte poglavje 4.8).

Bolnik mora imeti dostop do nadomestne infuzijske črpalke in kompletov za infundiranje, da pri nepravilnem delovanju opreme za dajanje zdravila ne pride do prekinitve dovajanja zdravila.

Zunanja ambulantna infuzijska črpalka, ki se uporablja za intravensko dajanje razredčenega zdravila Treprostinil Amomed, mora na splošno imeti 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) podpirati mora alarme ob zamažitvi/prekinitvi dovajanja zdravila, prazni bateriji, napaki v programiranju in okvari motorja;
- 4) dovajanje zdravila mora biti natančno v območju $\pm 6\%$ programiranega odmerka na uro;
- 5) poganjati jo mora pozitiven tlak. Zbiralnik mora biti izdelan iz polivinilklorida, polipropilena ali stekla.

Zdravilo Treprostinil Amomed je treba razredčiti s sterilno vodo za injekcije ali 0,9-odstotnim (m/v) natrijevim kloridom za injekcije in ga injicirati intravensko z neprekinjeno infuzijo prek kirurško vstavljenega centralnega venskega katetra ali začasno prek periferne venske kanile z uporabo infuzijske črpalke, zasnovane za intravensko dajanje zdravil.

Pri uporabi ustrezne zunanje ambulantne infuzijske črpalke in zbiralnika je treba vnaprej določiti hitrost intravenske infuzije, da se omogoči želeno obdobje infundiranja. Najdaljše trajanje uporabe razredčenega zdravila Treprostinil Amomed ne sme preseči 24 ur (glejte poglavje 6.3).

Običajni zbiralniki sistemov za intravensko infundiranje imajo volumne 20, 50 ali 100 ml. Po določitvi potrebne hitrosti intravenskega infundiranja (ml/h) ter bolnikovega odmerka (ng/kg/min) in telesne mase (kg) se lahko razredčena koncentracija intravenskega treprostinila (mg/ml) izračuna po naslednji formuli:

1. korak

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

Količina zdravila Treprostinil Amomed, potrebna za koncentracijo razredčenega intravenskega treprostinila glede na določeno velikost zadevnega zbiralnika, se lahko izračuna po naslednji formuli:

2. korak

$$\text{Količina zdravila Treprostinil Amomed (ml)} = \frac{\text{Koncentracija razredčenega intravenskega treprostinila (mg/ml)}}{\text{Jakost zdravila Treprostinil Amomed (mg/ml)}} \times \text{Skupni volumen razredčene raztopine treprostinila v zbiralniku (ml)}$$

Izračunana količina zdravila Treprostinil Amomed se nato doda v zbiralnik skupaj z zadostno količino redčila (sterilna voda za injekcije ali 0,9-odstotni natrijev klorid za injekcije), da se doseže želeni skupni volumen v zbiralniku.

Primeri izračunov za *intravensko infundiranje*:

3. primer:

Za osebo s telesno maso 60 kg, za odmerek 5 ng/kg/min, vnaprej določeno hitrost intravenskega infundiranja 1 ml/h in zbiralnik 50 ml se koncentracija razredčene raztopine intravenskega treprostinila izračuna tako:

1. korak

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

Količina zdravila Treprostinil Amomed (pri uporabi vial z jakostjo 1 mg/ml), potrebna za končno koncentracijo razredčenega treprostinila 0,018 mg/ml in skupni volumen 50 ml, se izračuna tako:

2. korak

$$\text{Količina zdravila Treprostinil Amomed (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Koncentracija razredčenega intravenskega treprostinila za osebo iz 3. primera se torej pripravi z dodajanjem 0,9 ml zdravila Treprostinil Amomed z jakostjo 1 mg/ml v ustrezen zbiralnik skupaj z zadostno količino redčila, tako da se doseže skupni volumen 50 ml v zbiralniku. Pretok skozi črpalko se v tem primeru nastavi na 1 ml/h.

4. primer:

Za osebo s telesno maso 75 kg, za odmerek 30 ng/kg/min, vnaprej določeno hitrost intravenskega infundiranja 2 ml/h in zbiralnik 100 ml se koncentracija razredčene raztopine intravenskega treprostinila izračuna tako:

1. korak

$$\begin{array}{l} \text{Koncentracija} \\ \text{razredčenega} \\ \text{intravenskega} \\ \text{treprostinila} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67.500 ng/ml)}$$

Količina zdravila Treprostinil Amomed (pri uporabi vial z jakostjo 2,5 mg/ml), potrebna za končno koncentracijo razredčenega treprostinila 0,0675 mg/ml in skupni volumen 100 ml, se izračuna tako:

2. korak

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

Koncentracija razredčenega intravenskega treprostinila za osebo iz 4. primera se torej pripravi z dodajanjem 2,7 ml zdravila Treprostinil Amomed z jakostjo 2,5 mg/ml v ustrezen zbiralnik skupaj z zadostno količino razredčila, tako da se doseže skupni volumen 100 ml v zbiralniku. Pretok skozi črpalko se v tem primeru nastavi na 2 ml/h.

V preglednici 2 so smernice glede volumna (ml) zdravila Treprostinil Amomed 10 mg/ml, ki ga je treba razredčiti v 20 ml, 50 ml ali 100 ml zbiralniku (ustrezne hitrosti infundiranja so 0,4; 1 ali 2 ml/h), za bolnike z različno telesno maso, ki ustrezajo odmerkom do 100 ng/kg/min.

Preglednica 2:

Volumen (ml) zdravila Treprostinil Amomed 10 mg/ml, ki ga je treba razredčiti v kasetah ali injekcijskih brizgah																
20 ml (hitrost infundiranja 0,4 ml/h), 50 ml (hitrost infundiranja 1 ml/h), 100 ml kasete (hitrost infundiranja 2 ml/h)																
Odmerek (ng/kg/min)	Bolnikova telesna masa (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	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	1,500
55	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	1,650
60	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	1,800
65	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	1,950
70	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	2,100
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	2,250
80	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	2,400
85	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	2,550
90	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	2,700
95	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	2,850

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

Skupina zdravstvenih delavcev, ki je odgovorna za zdravljenje, mora zagotoviti, da je bolnik popolnoma usposobljen in zmožen uporabljati izbrani infuzijski pripomoček. Obdobje poučevanja in nadzora se mora nadaljevati, dokler se ne presodi, da je bolnik sposoben zamenjati infuzijo, spreminjati hitrost/odmerek po navodilih in obravnavati pogoste alarme pripomočka. Bolnike je treba usposobiti za ustrezno aseptično tehniko, ki se uporablja pri pripravi infuzijskega zbiralnika treprostinila, infuzijske cevke in priključkov. Bolniku morajo biti na voljo pisna navodila proizvajalca črpalke ali posebej prilagojeni nasveti lečečega zdravnika. To vključuje običajne ukrepe, potrebne za vzpostavitev dovajanja zdravila, nasvete, kako obravnavati zamažitve in druge alarme črpalke, in podrobnosti o tem, na koga se je treba obrniti v nujnih primerih.

Zmanjšanje tveganja za okužbe krvnega obtoka, povezane s katetrom, pri uporabi zunanje ambulantne črpalke

Za zmanjšanje tveganja za okužbe krvnega obtoka, povezane s katetrom, pri bolnikih, ki prejemajo treprostinil v obliki intravenske infuzije ob uporabi zunanje ambulantne črpalke, je treba nameniti posebno pozornost naslednjim dejavnikom (glejte poglavje 4.4). Ti nasveti so skladni s trenutnimi smernicami za najboljšo prakso pri preprečevanju okužb krvnega obtoka, povezanih s katetrom, in vključujejo:

Splošna načela

- uporaba tuneliranega centralnega venskega katetra (CVK) z manšeto in čim manjšim številom priključkov;
- vstavljanje CVK z uporabo tehnike sterilne pregrade;
- uporaba ustrezne higiene rok in aseptičnih tehnik pri vstavljanju, menjavi, popravljanju ali dostopanju do katetra in pri pregledovanju in/ali obvezovanju mesta vstavitve katetra;
- mesto vstavitve katetra je treba prekrivati s sterilno gazo (menjavanje vsaka dva dni) ali sterilno, prosojno, polprepustno obvezo (menjavanje vsaj vsakih sedem dni);
- obvezo je treba zamenjati, če postane vlažna, umazana ali ni več trdno nameščena ali po pregledu mesta vstavitve;
- topična antibiotična mazila ali kreme se ne smejo nanašati, ker olajšujejo glivične okužbe in bakterije, odporne proti antibiotikom.

Trajanje uporabe razredčene raztopine zdravila Treprostinil Amomed

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

Uporaba 0,2-mikronskega linijskega filtra

- med infuzijsko cevko in nastavek katetra je treba namestiti 0,2-mikronski filter in ga zamenjati vsakih 24 ur – ob zamenjavi infuzijskega zbiralnika.

Dodatni priporočili, ki sta lahko pomembni za preprečevanje okužb krvnega obtoka z gramnegativnimi organizmi, ki se prenašajo z vodo, sta povezani z upravljanjem nastavka katetra. Ti priporočili sta:

Uporaba sistema z zaprtim nastavkom z razdeljenim prekatom

- Uporaba sistema z zaprtim nastavkom (najbolje z razdeljenim prekatom namesto mehanskega ventila) zagotavlja, da se lumen katetra zatesni vsakič, ko se infuzijski sistem odklopi. To preprečuje tveganje izpostavljenosti mikrobiološki kontaminaciji;

- sistem z zaprtim nastavkom z razdeljenim prekatom je treba zamenjati vsakih 7 dni.

Infuzijski sistem s priključki Luer Lock

Tveganje kontaminacije z gramnegativnimi organizmi, ki se prenašajo z vodo, se verjetno poveča, če je priključek Luer Lock vlažen v času menjave infuzijske linije ali zaprtega nastavka.

Zato:

- se namakanje in potapljanje infuzijskega sistema na mestu povezave z nastavkom katetra odsvetujeta;
- v času zamenjave sistema z zaprtim nastavkom ne sme biti vidne vode v navojih priključkov Luer Lock;
- se sme infuzijska linija odklopiti od sistema z zaprtim nastavkom samo enkrat na 24 ur – ob zamenjavi.

Zdravilo dajemo z neprekinjeno intravensko infuzijo z uporabo notranje implantirane črpalke, namenjene za intravensko infundiranje zdravila Treprostinil Amomed.

Zdravilo Treprostinil Amomed se lahko uporablja za neprekinjeno intravensko infundiranje po centralnem venskem katetru z uporabo kirurško vstavljenе notranje implantirane črpalke, namenjene za intravensko infundiranje zdravila Treprostinil Amomed, opremljene z alarmom (ki daje opozorila v primeru okluzije in prazne baterije) in z notranjim 0,22 µm filtrom za zmanjšanje tveganja za okužbe krvnega obtoka. Implantirane črpalke s stalno hitrostjo pretoka so na voljo z različnimi modeli oz. različnimi volumni zbiralnika, ki omogočajo infundiranje ustreznih posameznih odmerkov in preprečujejo preveliko ali nezadostno odmerjanje zdravila. Čas uporabnosti septuma naj bi bil najmanj 500 vbodov pri odprtini za polnjenje in 250 vbodov pri katetrski odprtini.

Za natančnejša navodila glede priprave, vsaditve, spremljanja in ponovnega polnjenja črpalke natančno upoštevajte proizvajalčev priročnik za uporabo črpalke.

Na podlagi eksperimentalnih podatkov o stabilnosti, ki so na voljo, je najbolje, če za polnjenje zbiralnika implantirane črpalke uporabite koncentracije več kot 0,5 mg/ml, če je to mogoče (glejte poglavje 6.3). Vsi podatki za izračune na podlagi mase in karakteristik delovanja infuzijske črpalke so podani v proizvajalčevem priročniku za uporabo črpalke.

Neprekinjeno intravensko infundiranje z uporabo implantirane črpalke naj bo omejeno le na tiste bolnike, ki dobro prenašajo ta postopek in se je pri njih že izkazalo, da dobro prenašajo treprostinil ter so bili stabilizirani na infuziji treprostinila, vendar več ne prenašajo oziroma več niso primerni za subkutano ali zunanje intravensko infundiranje oziroma so ga zavrnili.

Pri implantirani črpalki naj bo začetni odmerek enak, kot je bil stabilni odmerek pri uporabi zunanje infuzijske črpalke v času prehoda. Implantirana črpalka ni konstruirana za prilagajanje začetnega odmerka.

Vsaditev infuzijske črpalke smejo opraviti le kvalificirani zdravniki, ki so ustrezno usposobljeni za upravljanje in uporabo infuzijskega sistema.

Ponovno polnjenje črpalke lahko izvajajo le usposobljeni zdravstveni delavci v bolnišnicah, ki so ustrezno usposobljeni za delovanje in uporabo infuzijskega sistema v skladu s proizvajalčevim priročnikom za uporabo in so ustrezno pripravljeni na obvladovanje morebitnih zapletov v primeru nenamernega injiciranja ali uhajanja treprostinila v podkožje okoli črpalke.

Pri implantiranih infuzijskih črpalkah s stalno hitrostjo pretoka lahko pride v času njihove uporabe do določenih odstopanj pri hitrostih infundiranja. Varno klinično uporabo implantirane črpalke zagotovimo s primerjavami dejanskih kliničnih hitrosti pretoka, ki jih ob vsaki ponovni polnitvi izmeri zdravstveni

delavec, ki dobro pozna uporabo tovrstnih črpalk, ob upoštevanju preostalega volumna zdravila v črpalki. Ob vsaki ponovni polnitvi mora zdravstveni delavec tudi upoštevati priročnik za uporabo črpalke, da lahko izbere ustrezen nadaljnji ukrep.

Bolnike poučite, da morajo v primeru alarma zaradi okluzije nemudoma obvestiti bolnišnični center, kjer se zdravijo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z vensko okluzivno boleznijo.
- Kongestivna srčna odpoved zaradi hude okvare delovanja levega prekata.
- Huda okvara jeter (razred C po Child-Pughu).
- Aktiven čir na želodcu, intrakranialna krvavitev, poškodba ali drugo stanje s krvavitvijo.
- Prirojene ali pridobljene okvare zaklopk s klinično pomembno disfunkcijo miokarda, ki ni povezana s pljučno hipertenzijo.
- Huda koronarna bolezen srca ali nestabilna angina pectoris; miokardni infarkt v zadnjih šestih mesecih; dekompenzirana srčna odpoved, ki ni pod strogim zdravniškim nadzorom; hude aritmije; možganskožilni dogodki (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap) v zadnjih treh mesecih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri odločitvi o uvedbi zdravljenja s treprostinihom je treba upoštevati veliko verjetnost, da se bo neprekinjeno infundiranje moralo nadaljevati skozi daljše obdobje. Zato je treba pretehtati bolnikovo odgovornost ter pripravljenost za sprejetje vstavljenega katetra in naprave za infundiranje.

Treprostinil je močan pljučni in sistemski vazodilatator. Pri posameznikih, ki imajo nizek sistemski arterijski tlak, lahko zdravljenje s treprostinihom poveča tveganje za sistemsko hipotenzijo. Zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih s sistoličnim arterijskim tlakom, nižjim od 85 mmHg.

Priporočljivo je med vsakim spreminjanjem odmerka spremljati sistemski krvni tlak in srčni utrip, pri čemer je treba infundiranje ustaviti, če se razvijejo simptomi hipotenzije ali če se izmeri sistolični krvni tlak 85 mmHg ali nižji.

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

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

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

Korist subkutanega zdravljenja s treprostinihom pri bolnikih s hujšo pljučno arterijsko hipertenzijo (funkcijski razred IV 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 preučili.

Bolnikom z okvaro jeter je treba zdravilo odmerjati previdno (glejte poglavje 4.2).

V primerih, kjer lahko treprostinil zaradi zaviranja agregacije trombocitov poveča tveganje za krvavitve, je priporočena previdnost.

To zdravilo vsebuje največ 37,4 mg natrija na 10 ml vialo, kar je enako 1,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Sočasna uporaba zaviralca encima citokroma P450 (CYP) 2C8 (npr. gemfibrozila) lahko poveča izpostavljenost (C_{max} in AUC) treprostinilu. Povečana izpostavljenost poveča 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 bo verjetno zmanjšala klinično učinkovitost, zato je treba razmisliti o povečanju odmerka treprostinila (glejte poglavje 4.5).

Neželeni dogodki, pripisani sistemu za intravensko dovajanje zdravila

Pri bolnikih, ki so prejeli treprostinil v obliki intravenske infuzije, so poročali o okužbah krvnega obtoka in sepsi, povezanih s centralnim venskim katetrom. Ta tveganja se pripisujejo sistemu za dovajanje zdravila. Retrospektivna ocena sedmih centrov s strani Centrov za nadzor bolezni v Združenih državah Amerike, kjer so treprostinil uporabljali intravensko z zunanjo ambulantno črpalko za zdravljenje PAH, je pokazala stopnjo incidence okužb krvnega obtoka, povezanih s katetrom, 1,10 dogodka na 1.000 katetrskih dni. Zdravniki morajo poznati nabor možnih gramnegativnih in grampozitivnih organizmov, s katerimi se lahko bolnik okuži pri dolgotrajni uporabi centralnih venskih katetrov. Zaradi tega tveganja je neprekinjeno subkutano infundiranje nerazredčenega zdravila Treprostinil Amomed prednostni način dajanja.

Pri notranji implantirani črpalki je tveganje za okužbe, vključno z okužbami krvnega obtoka, bistveno manjše kot pri zunanji ambulantni črpalki.

Skupina zdravstvenih delavcev, ki je odgovorna za zdravljenje, mora zagotoviti, da je bolnik popolnoma usposobljen in zmožen uporabljati izbrani infuzijski pripomoček (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 antikoagulanti

Treprostinil lahko zavre delovanje trombocitov. Sočasna uporaba treprostinila z zaviralci agregacije trombocitov, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili in donorji dušikovega oksida ali antikoagulanti 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 posameznega odmerka (25 mg) varfarina. O možnem medsebojnem delovanju, ki bi povečalo nevarnost krvavitve ob sočasni uporabi treprostinila in donorjev dušikovega oksida, ni podatkov.

+ Furosemid

Pri bolnikih, ki jemljejo furosemid, se plazemski očistek treprostinila 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 treprostiniol diolamina pri ljudeh so pokazale, da sočasna uporaba gemfibrozila, zaviralca encima citokroma P450 (CYP) 2C8, podvoji izpostavljenost (C_{max} in AUC) treprostiniolu. Ni ugotovljeno, ali zaviralci CYP2C8 vplivajo na varnost in učinkovitost treprostiniola pri parenteralni (subkutani ali intravenski) aplikaciji. Če se po obdobju titracije bolnikovim zdravilom doda ali odvzame zaviralec CYP2C8 (npr. gemfibrozil, trimetoprim in deferasiroks), je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka treprostiniola.

Rifampicin – Farmakokinetične študije peroralne uporabe treprostiniol diolamina pri ljudeh so pokazale, da sočasna uporaba rifampicina, spodbujevalca encima CYP2C8, zmanjša izpostavljenost treprostiniolu (za približno 20 %). Ni ugotovljeno, ali rifampicin vpliva na varnost in učinkovitost treprostiniola pri parenteralnem (subkutanem ali intravenskem) dajanju. Če se po obdobju titracije bolnikovim zdravilom doda ali odvzame rifampicin, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka treprostiniola.

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

+ Bosentan

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

+ Sildenafil

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi treprostiniola pri nosečnicah ni na voljo ustreznih podatkov. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na nosečnost (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje pri ljudeh ni znano. Uporaba treprostiniola med nosečnostjo je dovoljena samo, če pričakovana korist za nosečnico upravičuje pričakovano tveganje za zarodek.

Ženske v rodni dobi

Med zdravljenjem s treprostiniolom je priporočena uporaba kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se treprostiniol izloča v materino mleko. Ženskam, ki uporabljajo treprostiniol, je treba svetovati, naj prenehajo z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Začetek zdravljenja in prilagoditve odmerkov lahko spremljajo neželeni učinki, kot sta sistemska simptomatska hipotenzija ali omotica, ki lahko zmanjšajo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah, nadzorovanih s placebom, in v izkušnjah trženja treprostiniola, 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
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	pogosti
Žilne bolezni	vazodilatacija, rdečica	zelo pogosti
	hipotenzija	pogosti
	krvavitve [§]	pogosti
	tromboflebitis*	neznana
Bolezni prebavil	diareja, navzea	zelo pogosti
	bruhanje	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti
	pruritus	pogosti
	generalizirani izpuščaji (makularni ali papularni)	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	bolečina v čeljusti	zelo pogosti
	mialgija, artralgiya	pogosti
	bolečine v okončinah	pogosti
	bolečina v kosteh	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina 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 krvnega obtoka, povezana s centralnim venskim katetrom, sepsa, bakteriemija**	neznana
	okužba mesta infundiranja, nastanek abscesa na mestu subkutanega infundiranja	neznana
	celulitis	neznana
Srčne bolezni	srčno popuščanje z visokim minutnim volumnom	neznana

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

** Poročali so o smrtno nevarnih in smrtnih primerih.

§ Glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«.

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

V skupini bolnikov, v kateri se veliko število bolnikov zdravi z antikoagulantmi, so bile krvavitve pričakovano pogoste. Treprostnil lahko zaradi učinkov na agregacijo trombocitov poveča nevarnost krvavitve, kar se je v nadzorovanih kliničnih preskušanjih izražalo s pogostejšo pojavnostjo epistakse in krvavitve prebavil (vključno s hemoragijo prebavil, rektalno hemoragijo, hemoragijo dlesni in meleno). Prisotne so bile tudi hemoptiza, hematemeza in hematurija, vendar z enako ali manjšo pogostnostjo kot v 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 treprostnila so podobni učinkom, zaradi katerih je treba omejiti povečanje odmerka; mednje spadajo rdečica, glavobol, hipotenzija, navzea, bruhanje in driska. Bolniki, ki imajo simptome prevelikega odmerjanja, morajo, glede na resnost simptomov, nemudoma zmanjšati odmerek ali treprostnil prenehati jemati, dokler simptomi prevelikega odmerjanja ne minejo. Ponovno odmerjanje je treba začeti previdno ob zdravniškem nadzoru in natančnem opazovanju bolnikov glede 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:

Treprostnil 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 poobremenitev ter povečajo moč in prostornino srčnega iztisa. Učinek treprostnila 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 treprostnila

S treprostnilom, apliciranim z neprekinjenim subkutanim infundiranjem, so opravili dve randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični preskušnji III. faze pri osebah s stabilno pljučno arterijsko hipertenzijo. V teh dveh preskušanjih je sodelovalo 469 odraslih: 270 z idiopatsko ali dedno pljučno arterijsko hipertenzijo (skupina, ki je prejela treprostnil = 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 treprostnil = 41 bolnikov; skupina, ki je prejela placebo = 49 bolnikov), in 109 bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s kongenitalno kardiopatijo z levo-desnim spojem (treprostnil = 58 bolnikov; placebo = 51 bolnikov). Ob izhodišču so bolniki v skupini, ki je prejela treprostnil subkutano, pri testu razdalje, prehojene v 6 minutah, v povprečju prehodili $326 \text{ metrov} \pm 5 \text{ metrov}$, bolniki v skupini, ki je prejela placebo, pa $327 \text{ metrov} \pm 6 \text{ metrov}$. 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 treprostnil, $9,3 \text{ ng/kg/min}$ in v skupini, ki je prejela placebo, $19,1 \text{ ng/kg/min}$. Po 12 tednih zdravljenja je bila srednja vrednost odstopanja pri preskusu s 6-minutnim sprehodom glede na izhodiščno vrednost pri skupni populaciji iz obeh preskušanj -2 metra

$\pm 6,61$ metra pri bolnikih, ki so prejeli treprostnil, in $-21,8$ metra $\pm 6,18$ metra v skupini, ki je prejela placebo. Ti rezultati kažejo srednjo vrednost učinka zdravljenja pri skupni populaciji iz obeh preskušanj, ocenjenega s preskusom s 6-minutnim sprehodom, 19,7 metra ($p = 0,0064$) v primerjavi s placebo. Srednje spremembe od izhodišča v hemodinamičnih parametrih (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 treprostnil boljši od placeba. Izboljšanje znakov in simptomov pljučne hipertenzije (sinkopa, omotica, bolečina v prsih, utrujenost in dispneja) je bilo statistično pomembno ($p < 0,0001$). Poleg tega so se pri bolnikih, ki so 12 tednov prejeli treprostnil, 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 ter odsotnost skupnega poslabšanja arterijske hipertenzije z odsotnostjo smrti pred 12. tednom pri skupni populaciji obeh študij, je bilo število bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje s treprostnilom, 15,9 % (37/233), medtem ko se je v skupini, ki je prejela placebo, odzivalo 3,4 % (8/236) bolnikov. Analiza podskupin skupnih populacij je v primerjavi s placebo pokazala statistično pomemben učinek zdravljenja s treprostnilom 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 s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s sklerodermo ali kongenitalno kardiopatijo.

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

Študij za neposredno primerjavo intravenske infuzije treprostnila in epoprostenola niso opravili.

Pri otrocih s PAH niso opravili specifičnih študij.

O kliničnih študijah z aktivno primerjavo pri bolnikih s PAH ni podatkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku so po navadi dosežene po 15 do 18 urah po začetku subkutanega ali intravenskega infundiranja treprostnila. Plazemske koncentracije treprostnila v stanju dinamičnega ravnovesja so pri hitrosti infundiranja 2,5 do 125 ng/kg/min sorazmerne z odmerkom.

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

Povprečna razpolovna doba izločanja po 6-urnem subkutanem dajanju je bila med 1,32 in 1,42 ure, po 72-urnem infundiranju 4,61 ure in po vsaj 3-tedenskem infundiranju 2,93 ure. Povprečni volumen porazdelitve treprostnila je bil med 1,11 in 1,22 l/kg, plazemski očistek pa med 586,2 in 646,9 ml/kg/h. Pri posameznikih s čezmerno telesno maso ($ITM > 30$ kg/m²) je očistek manjši.

V študiji na zdravih prostovoljcih, pri kateri so uporabili [¹⁴C] radioaktivni treprostnil, 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 od 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 (treprostnil glukuronid), eden pa je neopredeljen. Z urinom se je izločilo samo 3,7 % odmerka v obliki nespremenjene spojine.

V sedemdnevni farmakokinetični študiji na 14 zdravih prostovoljcih, v kateri so kronično subkutano infundirali odmerke treprostinila od 2,5 do 15 ng/kg/min, je plazemska koncentracija treprostinila v stanju dinamičnega ravnovesja dvakrat dosegla najvišje vrednosti (ob 1. in 10. uri) in dvakrat najnižje (ob 7. in 16. uri). Najvišje koncentracije so bile za približno 20–30 % višje od najnižjih.

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

Poleg tega odmerjanje treprostinila ni induciralo jetrnega mikrosomskega proteina, skupno vsebnost citokroma (CYP) P450 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.

Pri presnovi treprostinila v glavnem sodeluje CYP2C8.

Posebne populacije bolnikov

Okvara jeter:

Pri bolnikih s portalno pljučno hipertenzijo in 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 ($AUC_{0-24\text{ h}}$) večja za 260 % oz. 510 % v primerjavi z zdravimi posamezniki. Očistek pri bolnikih z jetrno insuficienco se je v primerjavi z zdravimi odraslimi zmanjšal za do 80 % (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic:

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro na dializi ($n = 8$) je peroralna uporaba enega 1 mg odmerka treprostinila pred in po dializi vodila do vrednosti $AUC_{0-\infty}$, ki ni bila bistveno drugačna kot pri zdravih preiskovancih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Ker v študijah plodnosti pri podganah za noben preskušeni odmerek ni bila dokazana zadostna neprekinjena izpostavljenost treprostinilu, te študije ne zadoščajo za oceno morebitnih učinkov na plodnost, prenatalni in postnatalni razvoj.

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

Če povzamemo, predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
klorovodikova kislina, koncentrirana (za prilagoditev vrednosti pH)
metakrezol
natrijev hidroksid
natrijev klorid
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 0,9-odstotnim (m/v) natrijevim kloridom za injekcije (glejte poglavje 6.6).

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v originalni ovojnini: 3 leta
Rok uporabnosti vial po prvem odprtju: 30 dni pri 30 °C

Rok uporabnosti med neprekinjenim subkutanim infundiranjem

Dokazana je 14-dnevna kemična, fizikalna in mikrobiološka stabilnost posameznega vsebnika (brizge) nerazredčenega treprostinila, apliciranega s subkutano infuzijo, pri temperaturi 37 °C v polipropilenu in steklu. Drugi časi in pogoji shranjevanja po prvem odprtju so odgovornost uporabnika.

Rok uporabnosti med neprekinjenim intravenskim infundiranjem z zunanjo ambulantno črpalko

Dokazana je 24-urna kemična, fizikalna in mikrobiološka stabilnost posameznega vsebnika (brizge) razredčene raztopine treprostinila, aplicirane z intravensko infuzijo, pri temperaturi 37 °C (pri najnižji koncentraciji 0,004 mg/ml) v polivinilkloridu, polipropilenu in steklu. Vendar uporaba razredčenega treprostinila ne sme trajati več kot 24 ur, da se zmanjša tveganje okužb krvnega obtoka. Drugi časi in pogoji shranjevanja po prvem odprtju so odgovornost uporabnika.

Rok uporabnosti med intravenskim infundiranjem z implantirano črpalko, namenjeno za intravensko infundiranje zdravila Treprostinil Amomed

Kemična, fizikalna in mikrobiološka stabilnost raztopine razredčenega in nerazredčenega zdravila Treprostinil Amomed med uporabo, dane z intravensko infuzijo, je bila v implantirani črpalki dokazana do 30 dni pri temperaturi 37 °C in pri koncentracijah do 0,5 mg/ml. Za druge čase in pogoje shranjevanja med uporabo zdravila je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila (glejte poglavje 6.3 za čase in pogoje shranjevanja med uporabo).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml v 10 ml viali iz prosojnega stekla tipa I, zapečateni z gumijastim zamaškom s teflonsko prevleko in rdečo zaporko; vsaka škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Treprostinil Amomed je treba uporabljati **nerazredčeno**, če se daje z neprekinjenim subkutanim infundiranjem (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Treprostinil Amomed **je treba razredčiti** s sterilno vodo za injekcije ali 0,9-odstotnim (m/v) natrijevim kloridom za injekcije, če se daje z neprekinjenim intravenskim infundiranjem (glejte poglavje 4.2).

Če se raztopina zdravila Treprostinil Amomed daje z neprekinjenim intravenskim infundiranjem skozi kirurško implantirano, črpalko jo **je potrebno redčiti** z 0,9-odstotnim (m/v) natrijevim kloridom za injekcije (glejte poglavje 4.2).

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02648/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 11. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 14. 5. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 4. 2024