

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Treprostinil Tillomed 10 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadrži 10 mg treprostinila u obliku treprostinilnatrija.

Jedna bočica s 20 ml otopine sadrži 200 mg treprostinila u obliku treprostinilnatrija (natrijeva sol stvara se *in situ* tijekom proizvodnje gotovog lijeka).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 75 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju (za supkutanu ili intravensku primjenu)

Bistra, bezbojna do žućkasta otopina, praktički bez vidljivih čestica.

pH: 6,0 - 7,2

Osmolalnost: 220 - 320 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje idiopatske ili nasljedne plućne arterijske hipertenzije (PAH) u svrhu poboljšanja podnošenja tjelesnih napora i simptoma bolesti u bolesnika klasificiranih prema NYHA (*New York Heart Association*) u funkcionalnu klasu III.

4.2. Doziranje i način primjene

Treprostinil Tillomed se primjenjuje putem kontinuirane supkutane ili intravenske infuzije. Zbog rizika povezanih s trajno postavljenim centralnim venskim kateterom uključujući ozbiljne infekcije krvi, prednost se daje supkutanoj infuziji (nerazrijeđenoj) kao načinu primjene, dok kontinuirana intravenska primjena treba biti rezervirana za bolesnike stabilizirane sa supkutanom infuzijom treprostinila i koji više ne podnose supkutani put primjene i u kojih se ovi rizici smatraju prihvatljivima.

Samo liječnici kliničari s iskustvom u liječenju plućne hipertenzije smiju propisati i nadzirati liječenje.

Odrasli

Započinjanje liječenja prostaciklinskom terapijom u bolesnika koji je prije nisu primali

Liječenje smije započeti samo pod strogim liječničkim nadzorom u bolničkim uvjetima gdje se može pružiti intenzivna skrb.

Preporučena početna brzina infuzije je 1,25 ng/kg/min. Ako bolesnik ne podnosi ovu početnu dozu, brzina infuzije mora se smanjiti na 0,625 ng/kg/min.

Prilagodba doze

Brzina infuzije smije se povećavati uz liječnički nadzor za 1,25 ng/kg/min na tjedan tijekom prva četiri tjedna liječenja i zatim za 2,5 ng/kg/min na tjedan.

Doza se mora prilagoditi svakom pojedinom bolesniku uz nadzor liječnika, da bi se postigla doza održavanja koju bolesnik podnosi i pri kojoj dolazi do poboljšanja simptoma.

U glavnim ispitivanjima, koja su trajala 12 tjedana, djelotvornost se mogla održavati samo ukoliko se doza povećavala u prosjeku 3-4 puta na mjesec. Cilj je dugotrajne prilagodbe doziranja utvrditi dozu uz koju su simptomi plućne arterijske hipertenzije (PAH-a) poboljšani, dok su prekomjerni farmakološki učinci treprostinita svedeni na minimum.

Nuspojave, kao što su navale crvenila, glavobolja, hipotenzija, mučnina, povraćanje i proljev, općenito ovise o primijenjenoj dozi treprostinita. Nuspojave mogu nestati s nastavkom liječenja, ali ako traju ili bolesniku postanu nepodnošljive, brzina infuzije može se smanjiti da bi se ublažio njihov intenzitet.

Tijekom faze praćenja, u kliničkim ispitivanjima, srednja doza koja se postigla nakon 12 mjeseci bila je 26 ng/kg/min, nakon 24 mjeseca 36 ng/kg/min i nakon 48 mjeseci 42 ng/kg/min.

U bolesnika s pretilošću (težina \geq 30% idealne tjelesne težine) početna doza i povećanje doze nakon toga moraju se zasnivati na idealnoj tjelesnoj težini.

Nagli prestanak primjene ili iznenadno znatno sniženje doze treprostinita može prouzročiti ponovno pogoršanje plućne arterijske hipertenzije. Stoga se preporučuje izbjegavati prekid terapije treprostinitom te nakon naglog slučajnog sniženja doze ili privremenog prestanka primjene čim prije ponovno uvesti infuziju. Optimalnu strategiju za ponovno uvođenje infuzije treprostinita trebaju odrediti liječnici s odgovarajućim medicinskim znanjem u svakog bolesnika posebno. U većini slučajeva, nakon prekida od nekoliko sati, infuzija treprostinita može se ponovno započeti istom brzinom doze. Kod dugotrajnijih prekida može biti potrebno ponovno titrirati dozu treprostinita.

Stariji bolesnici

U klinička ispitivanja treprostinita nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina starosti da bi se moglo utvrditi reagiraju li oni drugačije od mlađih bolesnika. U populacijskoj farmakokinetičkoj (PK) analizi klirens treprostinita u plazmi bio je smanjen za 20%. Uglavnom je važno pažljivo odrediti dozu u starijih bolesnika, vodeći računa o većoj učestalosti smanjene funkcije jetre, bubrega i srca te o popratnim bolestima ili terapiji drugim lijekovima.

Djeca i adolescenti

Malo je podataka o bolesnicima ispod 18 godina starosti. Dostupna klinička ispitivanja nisu ustanovila jesu li djelotvornost i sigurnost preporučene sheme doziranja primjenjive i u djece i adolescenata.

Rizične populacije

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost treprostinitu u plazmi (površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme; AUC) povećava se od 260% do 510% kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre, odnosno Child- Pugh stadija A i B. Klirens treprostinita iz plazme je smanjen do 80% u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se savjetuje oprez u

liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog rizika od povećane sustavne izloženosti lijeku, što može smanjiti podnošenje lijeka i dovesti do povećanja nuspojava ovisnih o dozi.

Početnu dozu treprostinila treba sniziti na 0,625 ng/kg/min, a sva postupna povećanja treba provoditi oprezno.

Oštećenje funkcije bubrega

U pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze. Treprostinil se ne uklanja dijalizom [vidjeti Farmakokinetička svojstva (5.2)].

Postupak prelaska na intravensko liječenje epoprostenolom

Kad se mora prijeći na intravensko liječenje epoprostenolom, fazu prelaska treba provesti pod strogim liječničkim nadzorom. Sljedeća predložena shema prelaska s jednog na drugo liječenje može biti korisna kao smjernica. Infuzije treprostinila bi se prvo trebale polako smanjivati za 2,5 ng/kg/min. Nakon najmanje 1 sata na novoj dozi treprostinila, može se započeti s liječenjem epoprostenolom u maksimalnoj dozi od 2 ng/kg/min. Doza treprostinila mora se potom smanjivati u intervalima u trajanju od najmanje 2 sata, te se u isto vrijeme mora postupno povisivati doza epoprostenola nakon što se početna doza održavala tijekom najmanje jednog sata.

Način primjene

Primjena kontinuiranom supkutanom infuzijom

Treprostinil Tillomed se primjenjuje kontinuiranom supkutanom infuzijom pomoću supkutanog katetera i prijenosne infuzijske pumpe.

Da bi se izbjegli mogući prekidi u davanju lijeka, bolesnik mora imati pristup pomoćnoj infuzijskoj pumpi i priboru za supkutanu infuziju u slučaju da nastupi kvar opreme za primjenu lijeka.

Prijenosna infuzijska pumpa za supkutanu primjenu nerazrijeđenog Treprostinila Tillomed mora:

- 1) biti mala i lagana,
- 2) omogućiti prilagodbu brzine infuzije u koracima od oko 0,002 ml/h,
- 3) biti opremljena alarmima u slučaju začepljenja, istrošenosti baterije, pogreške u programiranju i kvara na motoru,
- 4) biti točna u rasponu od +/- 6% programirane brzine davanja doze
- 5) biti pokretana pozitivnim tlakom (kontinuirani ili pulsni).

Spremnik mora biti napravljen od polivinilklorida, polipropilena ili stakla.

Bolesnici moraju biti potpuno obučeni o uporabi i programiranju pumpe, te načinu spajanja i održavanja infuzijskog kompleta.

Ispiranje infuzijske linije dok je ona povezana s bolesnikom može izazvati slučajno predoziranje.

Brzine infuzije ∇ (ml/h) izračunavaju se prema sljedećoj formuli:

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

D = propisana doza izražena u ng/kg/min

W = tjelesna težina bolesnika izražena u kg

Treprostinil Tillomed dostupan je u koncentracijama od 1, 2,5, 5 i 10 mg/ml.

Za supkutanu infuziju daje se **nerazrijeđeni** Treprostinil Tillomed prema izračunatoj brzini davanja supkutane infuzije (ml/h) na temelju propisane doze za bolesnika (ng/kg/min), tjelesne težine (kg) i koncentracije Treprostinil Tillomed koji se daje (mg/ml). Jedan spremnik (štrcaljka) nerazrijeđenog Treprostinila Tillomed može se primijeniti unutar 72 sata na temperaturi do 37°C. Brzina davanja supkutane infuzije izračunava se primjenom sljedeće formule:

$$\text{Brzina davanja supkutane infuzije (ml/h)} = \frac{\text{Doza (ng/kg/min)} \times \text{Tjelesna težina (kg)} \times 0,1}{\text{Jačina treprostinila (mg/ml)}}$$

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

Primjeri izračuna brzine davanja *supkutane infuzije* su sljedeći:

Primjer 1:

Za osobu tjelesne težine 60 kg, brzina davanja supkutane infuzije za preporučenu početnu dozu od 1,25 ng/kg/min, primjenom treprostinila jačine 1 mg/ml, izračunava se prema formuli:

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

Primjer 2:

Za osobu tjelesne težine 65 kg, brzina davanja supkutane infuzije za dozu od 40 ng/kg/min primjenom treprostinila jačine 5 mg/ml, izračunava se prema formuli:

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

Tablica 1 prikazuje smjernice za brzine davanja Treprostinil Tillomed 10 mg/ml otopine za infuziju **za supkutanu primjenu** u bolesnika različite tjelesne težine, koje odgovaraju dozama do 155 ng/kg/min.

Tablica 1

Postavke brzine infuzije primijenjene supkutano pumpom (ml/h) za Treprostinil Tillomed kod koncentracije treprostinila od 10 mg/ml

Tjelesna težina bolesnika (kg)

Doza (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	0,039	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

Zasjenjena područja pokazuju najveću brzinu infuzije kroz jednu štrcaljku koja se mijenja svaka tri dana.

Primjena kontinuiranom intravenskom infuzijom s pomoću prijenosne pumpe

Treprostinil Tillomed primjenjuje se kontinuiranom intravenskom infuzijom putem centralnog venskog katetera pomoću prijenosne infuzijske pumpe. Može se privremeno primjenjivati i putem periferne venske kanile, po mogućnosti postavljene u veliku venu. Uporaba periferne infuzije tijekom više od nekoliko sati može biti povezana s povećanim rizikom od tromboflebitisa (vidjeti dio 4.8).

Da bi se izbjegli mogući prekidi u davanju lijeka, bolesnik mora imati pristup pomoćnoj infuzijskoj pumpi i priboru za infuziju u slučaju da nastupi kvar opreme.

Općenito, prijenosna infuzijska pumpa za intravensku primjenu razrijeđenog Treprostinila Tillomed mora:

- 1) biti mala i lagana

- 2) omogućiti prilagodbu brzine infuzije u koracima od oko 0,05 ml/h. Uobičajena brzina protoka bila bi između 0,4 ml i 2 ml na sat
- 3) biti opremljena alarmima u slučaju začepljenja/nedostavljanja lijeka, istrošenosti baterije, pogreške u programiranju i kvara na motoru
- 4) biti točna u rasponu od +/- 6% satne doze ili boljem
- 5) biti pokretana pozitivnim tlakom. Spremnik treba biti napravljen od polivinilklorida, polipropilena ili stakla.

Treprostinil Tillomed treba razrijediti sterilnom vodom za injekcije ili 0,9%-tnom (w/v) otopinom za injekciju natrijevog klorida i primijeniti intravenski kontinuiranom infuzijom putem kirurški postavljenog trajnog centralnog venskog katetera ili privremene periferne venske kanile pomoću infuzijske pumpe za intravensko davanje lijeka.

Kad se koriste odgovarajuća prijenosna infuzijska pumpa i spremnik, prvo treba odabrati unaprijed utvrđenu brzinu intravenske infuzije kako bi se omogućilo željeno trajanje infuzije. Maksimalno trajanje primjene razrijeđenog treprostinila ne smije biti dulje od 24 sata (vidjeti dio 6.3).

Tipični spremnici sustava za intravensku infuziju imaju volumene od 20, 50 ili 100 ml. Nakon određivanja potrebne brzine intravenske infuzije (ml/h) i doze (ng/kg/min) te tjelesne težine (kg) bolesnika, može se izračunati koncentracija (mg/ml) razrijeđenog treprostinila za intravensku primjenu pomoću sljedeće formule:

Korak 1

$$\text{Koncentracija razrijeđenog intravenskog treprostinila (mg/ml)} = \frac{\text{Doza (ng/kg/min)} \times \text{Tjelesna težina (kg)}}{0,1 \times \text{Brzina intravenske infuzije (ml/h)}} \times$$

Količina treprostinila potrebna za pripremu željene koncentracije razrijeđenog intravenskog treprostinila za određenu veličinu spremnika nakon toga može se izračunati pomoću sljedeće formule:

Korak 2

$$\text{Količina treprostinila (ml)} = \frac{\text{Koncentracija razrijeđenog intravenskog treprostinila (mg/ml)}}{\text{Jačina bočice treprostinila (mg/ml)}} \times \text{Ukupni volumen razrijeđene otopine treprostinila u spremniku (ml)}$$

Izračunata količina Treprostinila Tillomed potom se dodaje u spremnik zajedno s dovoljnim volumenom otapala (sterilna vode za injekcije ili 0,9%-tna otopina za injekciju natrijevog klorida) da bi se u spremniku dobio željeni ukupni volumen.

Primjeri izračunavanja *intravenske infuzije*:

Primjer 3:

Za osobu tjelesne težine 60 kg za dozu od 5 ng/kg/min, uz unaprijed određenu brzinu intravenske infuzije od 1 ml/h i spremnik od 50 ml, koncentracija razrijeđene otopine intravenskog treprostinila izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 1

$$\begin{array}{l} \text{Konzracija} \\ \text{razrijeđenog} \\ \text{intravenskog} \\ \text{treprostnila} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{\underline{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}}{1 \text{ ml/h}} = \begin{array}{l} \mathbf{0,018 \text{ mg/ml}} \\ (18\ 000 \text{ ng/ml}) \end{array}$$

Količinu Treprostnila Tillomed (koristeći bočicu jačine 1 mg/ml) potrebnu za ukupnu koncentraciju razrijeđenog treprostnila od 0,018 mg/ml i ukupni volumen od 50 ml treba izračunati na sljedeći način:

Korak 2

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

Konzracija razrijeđenog intravenskog Treprostnila Tillomed za osobu u primjeru 3 tako bi se pripremila dodavanjem 0,9 ml Treprostnila Tillomed od 1 mg/ml u pogodan spremnik zajedno s dovoljnim volumenom otapala da se u spremniku dobije ukupni volumen od 50 ml. Brzina protoka iz pumpe u ovom bi primjeru bila postavljena na 1 ml/h.

Primjer 4:

Za osobu tjelesne težine 75 kg za dozu od 30 ng/kg/min, uz unaprijed određenu brzinu intravenske infuzije od 2 ml/h i spremnik od 100 ml, koncentracija razrijeđene otopine intravenskog treprostnila izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 1

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

Količina treprostnila (koristeći bočicu jačine 2,5 mg/ml) potrebna za ukupnu koncentraciju razrijeđenog treprostnila od 0,0675 mg/ml i ukupni volumen od 100 ml izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 2

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

Konzracija razrijeđenog intravenskog treprostnila za osobu iz primjera 4 bi se pripremila dodavanjem 2,7 ml treprostnila od 2,5 mg/ml u pogodan spremnik zajedno s dovoljnim volumenom otapala da se u spremniku dobije ukupni volumen od 100 ml. Brzina protoka iz pumpe u ovom bi primjeru bila postavljena na 2 ml/h.

Tablica 2 nudi smjernice za Treprostinil Tillomed 10 mg/ml za volumen (ml) treprostinila koji treba razrijediti u spremniku od 20 ml, 50 ml ili 100 ml (brzina infuzije od 0,4; 1 odnosno 2 ml/h) bolesnicima različite tjelesne težine, koje odgovaraju dozama do 100 ng/kg/min.

Tablica 2

Volumen (ml) treprostinila od 10 mg/ml koji treba razrijediti u spremnicima ili štrcaljkama																
20 ml (brzina infuzije od 0,4 ml/h), 50 ml (brzina infuzije od 1 ml/h), 100 ml (brzina infuzije od 2 ml/h)																
Doza (ng/kg/min)	Tjelesna težina bolesnika (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	1,260	1,350	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	2,432	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	1,996	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
100	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	3,000

Obuka bolesnika koji primaju kontinuiranu intravensku infuziju s pomoću prijenosne pumpe

Klinički tim zadužen za terapiju mora osigurati da bolesnik bude potpuno obučan i osposobljen upotrebljavati odabranu napravu za infuziju. S podučavanjem i nadzorom bolesnika treba nastaviti sve dok se ne procijeni da je bolesnik sposoban promijeniti infuziju, prilagoditi brzinu protoka/doze prema uputama i snalaziti se s uobičajenim alarmima na napravi. Bolesnici moraju biti obučeni za primjenu pravilne aseptičke tehnike kod pripreme spremnika za infuziju treprostinila i pripreme infuzijskih cijevi i spojeva. Bolesniku moraju biti dostupne pisane upute proizvođača ili savjeti koje je posebno napisao nadležni liječnik. Upute uključuju uobičajene normalne radnje za primjenu lijeka, savjet kako riješiti začepljenje i druge alarme pumpe te detalje o tome koga kontaktirati u hitnom slučaju.

Minimizacija rizika od infekcija krvi povezanih s kateterom prilikom uporabe prijenosne pumpe

Osobita pozornost mora se posvetiti sljedećem, kako bi se pridonijelo smanjenju rizika od infekcija krvi povezanih s kateterom u bolesnika koji primaju treprostinil putem intravenske infuzije uz uporabu prijenosne pumpe (vidjeti dio 4.4). Ovaj savjet je u skladu s važećim smjernicama za najbolju praksu za prevenciju infekcija krvi povezanih s kateterom i uključuje sljedeće:

Opća načela

- uporaba centralnih venskih katetera (CVK) s balonom ili tuneliranih, s minimalnim brojem pripoja (“portova”).
- postavljanje CVK-a pomoću tehnika sterilne barijere.

- ispravna higijena ruku i primjena aseptičkih tehnika kod uvođenja, zamjene ili pristupanja kateteru, popravljanja katetera ili kod pregleda i/ili previjanja mjesta na koje je postavljen kateter.
- za pokrivanje mjesta postavljanja katetera treba koristiti sterilnu gazu (koja se mijenja svaka dva dana) ili sterilni, prozirni, polupropusni zavoj (koji se mijenja najmanje svakih sedam dana).
- povoj treba mijenjati uvijek kad postane vlažan, olabavljen ili zaprljan ili nakon pregleda mjesta katetera.
- ne smiju se koristiti topikalne antibiotske masti ili kreme jer mogu pospješiti gljivičnu infekciju i bakterije rezistentne na antibiotike.

Trajanje primjene razrijeđene otopine treprostnila

- maksimalno trajanje primjene razrijeđenog lijeka ne smije biti dulje od 24 sata.

Uporaba filtera od 0,2 mikrona ugrađenih u infuzijsku cjevčicu

- filter od 0,2 mikrona mora se postaviti između infuzijske cijevi i pripoja na kateteru te mijenjati svaka 24 sata u vrijeme promjene spremnika s infuzijom.

Dvije dodatne preporuke koje bi mogle biti važne za sprječavanje infekcija krvi gram-negativnim bakterijama koje se prenose vodom odnose se na održavanje pripoja na kateteru i uključuju:

Uporaba zatvorenog sustava pripoja katetera s podijeljenom pregradom („split septum“)

- uporaba zatvorenog sustava pripoja (po mogućnosti s podijeljenom pregradom bolje nego mehaničkim ventilom) osigurava da se lumen katetera svaki put zatvori nakon odvajanja infuzijskog sustava. To uklanja rizik od izlaganja mikrobiološkoj kontaminaciji;
- zatvoreni sustav pripoja s podijeljenom pregradom treba mijenjati svakih 7 dana.

Luer-lock priključci infuzijskog sustava

Ako je priključak luer lock stalno vlažan, rizik od kontaminacije gram-negativnim mikroorganizmima koji se prenose vodom vjerojatno će biti povećan kod promjene bilo infuzijske linije ili zatvorenog sustava pripoja za kateter. Stoga:

- plivanje ili uranjanje u vodu mjesta spoja infuzijskog sustava s pripojem na kateteru nikako se ne preporučuje.
- kada se zamjenjuje zatvoreni sustav, u priključcima luer lock ne smije biti niti malo vode.
- infuzijska linija smije se odvojiti od zatvorenog sustava jedanput svaka 24 sata u vrijeme zamjene.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosjetljivost na treprostnil ili neku od pomoćnih tvari.
- Plućna arterijska hipertenzija povezana s venookluzivnom bolešću.
- Kongestivno zatajenje srca zbog teške disfunkcije lijeve srčane klijetke.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).
- Aktivni gastrointestinalni ulkus, intrakranijalno krvarenje, povreda ili drugi oblici krvarenja.
- Kongenitalno ili stečeno oštećenje zalistaka uz klinički relevantan poremećaj funkcije miokarda koji nije vezan uz plućnu hipertenziju.
- Teška koronarna bolest srca ili nestabilna angina; infarkt miokarda unutar zadnjih šest mjeseci; dekompenzirano zatajenje srca ukoliko nije pod pomnim medicinskim

nadzorom; teške aritmije; cerebrovaskularni incidenti (primjerice tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar) unutar zadnja 3 mjeseca.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pri donošenju odluke da se započne liječenje treprostiniom mora se uzeti u obzir velika vjerojatnost da će kontinuirana infuzija morati trajati dugo vremena. Stoga se mora pažljivo razmotriti je li bolesnik sposoban prihvatiti i odgovorno se brinuti za trajni kateter i infuzijsku spravu.

Treprostiniol je vazodilatator plućnih i sustavnih krvnih žila jakog djelovanja. U osoba s niskim sistemskim arterijskim tlakom, liječenje treprostiniom može povećati rizik od sistemske hipotenzije. Liječenje se ne preporučuje u bolesnika sa sistoličkim arterijskim tlakom nižim od 85 mm Hg.

Preporučljivo je pratiti sistemski krvni tlak i frekvenciju srca tijekom bilo kakve izmjene u doziranju, uz upozorenje da se infuzija prekine ukoliko se javi znaci hipotenzije ili sistolički tlak od 85 mmHg ili niži.

Nagli prestanak ili iznenadno jako smanjenje doze treprostiniola može prouzročiti ponovni porast plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.2).

Ako bolesnik razvije plućni edem za vrijeme primanja treprostiniola, potrebno je razmotriti mogućnost pridružene plućne venookluzivne bolesti. Tada treba prekinuti liječenje.

U pretilih bolesnika (indeks tjelesne mase [BMI] > 30 kg/m²) klirens treprostiniola je sporiji.

Nije utvrđena korist od supkutano g liječenja treprostiniom u bolesnika s težim oblikom plućne arterijske hipertenzije (NYHA funkcionalna klasa IV).

Omjer djelotvornosti/sigurnosti treprostiniola nije se ispitivao u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom povezanom s lijevo-desnim spojem (shunt), portalnom hipertenzijom ili HIV infekcijom.

Bolesnike s oštećenjem funkcije jetre i bubrega treba oprezno dozirati (vidjeti dio 4.2).

Savjetuje se oprez i u stanjima u kojima treprostiniol može povećati rizik od krvarenja inhibicijom agregacije trombocita.

Ovaj lijek sadrži 75 mg natrija po bočici od 20 ml, što odgovara 3,75 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Istovremena primjena inhibitora enzima citokroma P450 (CYP) 2C8 (na primjer gemfibrozila) može povećati izloženost (i C_{max} i AUC) treprostiniolu. Povećana izloženost može dovesti do povećanog broja nuspojava povezanih s primjenom treprostiniola. Treba razmotriti potrebu smanjenja doze treprostiniola (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena induktora enzima CYP2C8 (na primjer rifampicina) može smanjiti izloženost treprostiniolu. Smanjena izloženost može smanjiti kliničku djelotvornost. Treba razmotriti potrebu povećanja doze treprostiniola (vidjeti dio 4.5).

Nuspojave koje se mogu pripisati sustavu za intravensku primjenu lijeka:

U bolesnika koji primaju treprostiniol intravenskom infuzijom zabilježene su infekcije krvi i sepsa povezane s centralnim venskim kateterom. Ovi se rizici mogu pripisati sustavu za primjenu lijeka. Retrospektivno ispitivanje Centara za kontrolu bolesti u sedam ustanova u Sjedinjenim Američkim Državama, gdje se treprostiniol primjenjivao intravenski s pomoću prijenosne pumpe zbog liječenja PAH-a, pokazalo je stopu incidencije infekcija krvi povezanih s kateterom od 1,10 događaja na 1000 dana uporabe katetera. Kliničari trebaju znati da postoji niz mogućih gram-pozitivnih i gram-negativnih mikroorganizama koji mogu izazvati infekciju u bolesnika s trajnim centralnim venskim kateterom i da se stoga, kao načinu primjene, daje prednost kontinuiranoj supkutanoj infuziji nerazrijeđenog treprostiniola.

Klinički tim zadužen za terapiju mora osigurati da je bolesnik potpuno obučan i osposobljen za rukovanje odabranom napravom za infuziju (vidjeti dio 4.2).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Povezanost učinaka na koje treba obratiti pozornost

+ diuretici, antihipertenzivi ili drugi vazodilatatori

Istodobna primjena treprostinila s diureticima, antihipertenzivima ili drugim vazodilatatorima povećava rizik od sustavne hipotenzije.

+ inhibitori agregacije trombocita, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i antikoagulansi

Treprostinil može inhibirati funkciju trombocita. Istodobna primjena treprostinila s inhibitorima agregacije trombocita, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), organske nitratre ili antikoagulanse može povećati rizik od krvarenja. Bolesnici koji uzimaju antikoagulanse moraju biti pod strogim medicinskim nadzorom u skladu s uobičajenim preporukama za medicinsku praksu u nadzoru takvih liječenja. Ostali inhibitori trombocita i antikoagulansi se ne smiju istodobno primjenjivati. Kontinuirana supkutana infuzija treprostinila ne utječe na farmakodinamiku i farmakokinetiku jedne doze (25 mg) varfarina. Nema podataka o mogućim interakcijama koje bi dovele do povećanog rizika od krvarenja ukoliko se treprostinil propisuje s organskim nitratima.

+ furosemid

Klirens treprostinila iz plazme može biti nešto snižen u bolesnika koji se liječe furosemidom. Ova je interakcija vjerojatno posljedica zajedničkih metaboličkih značajki ta dva spoja (konjugacija karboksilatne skupine s glukuronskom kiselinom).

+ induktori/inhibitori enzima citokroma P450 (CYP) 2C8

Gemfibrozil: farmakokinetička ispitivanja u ljudi peroralno primijenjenog treprostinil diolamina ukazuju da istovremena primjena inhibitora enzima citokroma P450 (CYP) 2C8 gemfibrozila udvostručuje izloženost (i C_{max} i AUC) treprostinilu. Nije utvrđeno je li sigurnost primjene i djelotvornost treprostinila primijenjenog parenteralnim putem (supkutano ili intravenski) promijenjena primjenom inhibitora CYP2C8. Ako se inhibitor CYP2C8 (na primjer gemfibrozil, trimetoprim i deferasiroks) doda ili ukine u bolesnikovom liječenju nakon razdoblja titracije, treba razmotriti potrebu prilagodbe doze treprostinila.

Rifampicin: farmakokinetička ispitivanja u ljudi peroralno primijenjenog treprostinil diolamina ukazuju da istovremena primjena induktora enzima CYP2C8 rifampicina smanjuje izloženost treprostinilu (za otprilike 20%). Nije utvrđeno je li sigurnost primjene i djelotvornost treprostinila primijenjenog parenteralnim putem (supkutano ili intravenski) promijenjena primjenom rifampicina. Ako se rifampicin doda ili ukine bolesnikovom liječenju nakon razdoblja titracije, treba razmotriti potrebu prilagodbe doze treprostinila.

Induktori CYP2C8 (na primjer fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i gospina trava) mogu smanjiti izloženost treprostinilu. Ako se induktor CYP2C8 doda ili ukine bolesnikovom liječenju nakon razdoblja titracije, treba razmotriti potrebu prilagodbe doze treprostinila.

+ bosentan

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između bosentana i treprostinila u provedenim farmakokinetičkim ispitivanjima u ljudi primjenom bosentana (250 mg/dan) i treprostinil diolamina (oralna doza 2 mg/dan).

+ sildenafil

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između treprostinila i sildenafilu u provedenim farmakokinetičkim ispitivanjima u ljudi primjenom sildenafilu (60 mg/dan) i treprostinil diolamina (oralna doza 2 mg/dan).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni treprostinila u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostupna u pogledu učinaka na trudnoću (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Treprostinil Tillomed treba stoga primjenjivati u trudnoći samo kada moguća dobrobit za majku opravdava moguću rizik za fetus.

Žene reproduktivne dobi

Preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja treprostinilom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se treprostinil u majčino mlijeko. Stoga se ženama koje primaju Treprostinil Tillomed savjetuje da ne doje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Početak liječenja ili prilagodba doze mogu biti praćeni nuspojavama kao što su simptomatska sistemska hipotenzija ili omaglica, koje mogu narušiti sposobnost upravljanja motornim vozilom i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave treprostinila primijećene u placebo kontroliranim ispitivanjima i one prikupljene u razdoblju praćenja lijeka nakon stavljanja u promet navedene su prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica nuspojava

KLASIFIKACIJA ORGANSKOG SUSTAVA	NUSPOJAVA	UČESTALOST
Infekcije i infestacije	Infekcija povezana s primjenom centralnog venskog katetera, sepsa, bakterijemija**	Nepoznato
	Infekcija na mjestu primjene infuzije, stvaranje apscesa na mjestu supkutane primjene	Nepoznato
	Celulitis	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica	Često
Srčani poremećaji	Zatajenje srca s velikim minutnim volumenom	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Vazodilatacija, crvenilo uz osjećaj vrućine	Vrlo često
	Hipotenzija	Često
	Krvarenja [§]	Često
	Tromboflebitis*	Nepoznato
Poremećaj probavnog sustava	Proljev, mučnina	Vrlo često
	Povraćanje	Često
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	Osip	Vrlo često
	Svrbež	Često
	Generalizirani osip (u obliku makula ili papula)	Nepoznato
Poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u čeljusti	Vrlo često
	Mialgija, artralgiya	Često
	Bol u udovima	Često
	Bol u kostima	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene infuzije, krvarenje ili hematoma.	Vrlo često
	Edem	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija	Nepoznato

Infekcije i infestacije	Infekcija krvotoka povezana s primjenom centralnog venskog katetera, sepsa, bakterijemija **	Nepoznato
	Infekcija na mjestu primjene infuzije, stvaranje apsecesa na mjestu supkutane primjene infuzije	Nepoznato
	Celulitis	Nepoznato

* Zabilježeni su slučajevi tromboflebitisa povezanog s perifernom intravenskom infuzijom

** Zabilježena su po život opasna stanja i smrtni slučajevi.

§ Vidjeti dio “Opis odabranih nuspojava”

Opis odabranih nuspojava

Krvarenje

Razni oblici krvarenja su česti kao što je i za očekivati u populaciji bolesnika s visokim udjelom onih koji se liječe antikoagulansima. Zbog djelovanja na agregaciju trombocita, treprostinil može povećati rizik od krvarenja, što je i zapaženo porastom pojava epistaksi i gastrointestinalnih (GI) krvarenja (uključujući krvarenja u gastrointestinalnom sustavu, krvarenje u rektumu, desnim te melenu) u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Zabilježene su pojave hemoptize, hematemeze i hematurije, koje su se javile istom ili nešto manjom učestalošću nego u placebo skupini.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja treprostinilom slični su učincima koji će vjerojatno ograničiti daljnje povećanje doze, a uključuju navalu crvenila, glavobolju, hipotenziju, mučninu, povraćanje i proljev. Bolesnici koji razviju simptome predoziranja moraju odmah smanjiti dozu ili prekinuti primjenu treprostinila, ovisno o težini pojave tih simptoma i njihovu povlačenju. Liječenje treba ponovo otpočeti s oprezom i pod medicinskim nadzorom, pomno pazeći na ponovnu pojavu neželjenih simptoma.

Antidot nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

Inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin, ATK oznaka: B01AC21

Mehanizam djelovanja

Treprostinil je analog prostaciklina.

Pokazuje izravne vazodilatacijske učinke na plućnu i sistemsku arterijsku cirkulaciju i inhibira agregaciju trombocita.

U životinja, vazodilatacijski učinci smanjuju tlačno opterećenje („afterload“) desne i lijeve srčane klijetke i povećavaju minutni i udarni volumen srca. Učinak treprostinila na brzinu rada srca u životinja varira ovisno o dozi. Nisu primijećeni nikakvi veći učinci na provodni sustav srca.

Podaci o djelotvornosti u odraslih s plućnom arterijskom hipertenzijom:

Ispitivanja s supkutano primijenjenim treprostinilom

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja faze III s treprostinilom koji se primjenjivao kontinuiranom supkutanom infuzijom u ispitanika sa stabilnom plućnom arterijskom hipertenzijom. U ta je dva ispitivanja bilo uključeno ukupno 469 odraslih ispitanika: 270 je imalo idiopatsku ili nasljednu plućnu arterijsku hipertenziju (134 bolesnika u skupini koja je primala treprostinil i 136 bolesnika u skupini koja je primala placebo), 90 bolesnika imalo je plućnu arterijsku hipertenziju povezanu s bolešću vezivnog tkiva (uglavnom sklerodermijom) (41 bolesnik u skupini koja je primala treprostinil, 49 bolesnika u skupini koja je primala placebo) i 109 bolesnika imalo je plućnu arterijsku hipertenziju povezanu s kongenitalnom kardiopatijom s lijevo-desnim spojem (58 bolesnika u skupini koja je primala treprostinil i 51 bolesnik koji je primao placebo). Pri uključanju u ispitivanje, srednja duljina šestominutnog testa hodanja iznosila je 326 ± 5 metara u skupini koja je primala treprostinil putem supkutane infuzije i 327 ± 6 metara u skupini koja je primala placebo. Doze u obje terapijske skupine koje su uspoređivane progresivno su se povećavale tijekom ispitivanja prema simptomima plućne arterijske hipertenzije i kliničkoj toleranciji. Srednja doza koja se postigla nakon 12 tjedana iznosila je $9,3 \text{ ng/kg/min}$ u skupini koja je primala treprostinil i $19,1 \text{ ng/kg/min}$ u skupini koja je primala placebo. Nakon 12 tjedana liječenja, srednja varijacija u šestominutnom testu hodanja u usporedbi s bazalnim vrijednostima, izračunatim na temelju podataka prikupljenih na ukupnoj populaciji uključenoj u ta dva ispitivanja, iznosila je $-2 \pm 6,61$ metara u bolesnika koji su primali treprostinil i $-21,8 \pm 6,18$ metara u placebo skupini. Ovi rezultati odražavaju srednji učinak liječenja procijenjen na temelju šestominutnog testa hodanja od $19,7$ metara ($p=0,0064$) u usporedbi s placeboom za ukupnu populaciju u oba ispitivanja. Srednje promjene hemodinamskih parametara, kao što su srednji plućni arterijski tlak (PAPm), tlak u desnom atriju (RAP), vaskularna plućna rezistencija (PVR), srčani indeks (CI) i saturacija venske krvi kisikom (SvO_2) u odnosu na bazalne vrijednosti pokazale su da je treprostinil bio učinkovitiji od placeba. Poboljšanje znakova i simptoma plućne hipertenzije (sinkopa, omaglica, bol u prsnom košu, umor i dispneja) bilo je statistički značajno ($p < 0,0001$). Isto tako su bili poboljšani Dispneja-umor skala (eng. *Dyspnea-Fatigue Rating*) i Borg dispneja stopa (eng. *Borg Dyspnea Score*) u bolesnika liječenih treprostinilom u trajanju od 12 tjedana ($p < 0,0001$). Analize kombiniranih kriterija, povezanosti poboljšanja kapaciteta vježbanja (šestominutni test hodanja) koji je bio za najmanje 10% bolji od osnovnog nakon 12 tjedana, poboljšanja za najmanje jednu NYHA klasu u odnosu na osnovnu nakon 12 tjedana i odsustvo pogoršanja plućne hipertenzije, združeno s izostankom smrtnosti prije isteka 12 tjedana za opću populaciju u oba ispitivanja, pokazale su da je broj ispitanika koji su dobro reagirali na treprostinil bio 15,9% (37/233), u odnosu na 3,4% (8/236) u placebo skupini. Analiza podskupina ukupne populacije pokazala je statistički značajan učinak liječenja treprostinilom u usporedbi s placeboom na šestominutnom testu hodanja u podskupini ispitanika s idiopatskom ili nasljednom plućnom arterijskom hipertenzijom ($p=0,043$), ali ne u podskupinama ispitanika s plućnom arterijskom hipertenzijom povezanom sa sklerodermijom ili kongenitalnom kardiopatijom.

Zapaženi učinak na primarnu mjeru ishoda (promjene u šestominutnom testu hodanja nakon 12 tjedana terapije) bio je manji od onog zabilježenog u ranijim kontrolama s bosentanom, iloprostom i epoprostenolom.

Nije se provelo ispitivanje u kojem bi se treprostinil izravno uspoređivao s intravenskom infuzijom epoprostenola.

Nije se provelo specifično ispitivanje u djece s plućnom hipertenzijom (PAH-om).

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja koja su provođena s aktivnim lijekom usporedbe u bolesnika s PAH-om.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U ljudi se stanje dinamičke ravnoteže obično postiže unutar 15 do 18 sati od početka supkutane ili intravenske infuzije treprostinila. Koncentracija treprostinila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže proporcionalna je dozi lijeka pri brzini infuzije od 2,5 do 125 ng/kg/min.

Za supkutano i intravenski primijenjen treprostinil, dokazana je bioekvivalencija u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 10 ng/kg/min.

Distribucija

Srednji volumen distribucije treprostinila iznosi od 1,11 do 1,22 l/kg.

Biotransformacija i eliminacija

Srednje prividno poluvrijeme eliminacije nakon supkutane primjene kreće se u rasponu od 1,32 do 1,42 sata kada infuzija traje preko 6 sati, 4,61 sati nakon infundiranja preko 72 sata i 2,93 sata ako je infuzija trajala najmanje 3 tjedna, a klirens iz plazme od 586,2 do 646,9 ml/kg/h. Klirens je sporiji u pretilih bolesnika (BMI > 30 kg/m²).

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima pomoću [¹⁴C] radioaktivnog treprostinila, 78,6% supkutane radioaktivne doze pojavilo se u mokraći i 13,4% u stolici tijekom razdoblja od 224 sata. Nije pronađen niti jedan glavni metabolit. Pet metabolita otkriveno je u mokraći, u rasponu od 10,2% do 15,5% primijenjene doze. Ovih pet metabolita ukupno je činilo 64,4%. Tri su bili proizvodi oksidacije 3-hidroksioktil postraničnog lanca, jedan je bio glukurokonjugirani derivat (treprostinil glukuronid) i jedan nije bio identificiran. Samo je 3,7% doze bilo otkriveno u mokraći kao nepromijenjeni ishodišni lijek.

U sedmodnevnom kroničnom farmakokinetičkom ispitivanju u 14 zdravih dobrovoljaca s dozama treprostinila u rasponu od 2,5 do 15 ng/kg/min primijenjenima supkutanom infuzijom, koncentracije treprostinila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postigle su vršne vrijednosti dva puta (u 1 sat ujutro i 10 sati ujutro) i najniže vrijednosti dva puta (u 7 sati ujutro i 4 sata poslijepodne). Vršne koncentracije bile su oko 20-30% više od najnižih koncentracija.

Rezultati *in vitro* ispitivanja pokazala su da treprostinil nema inhibitornih potencijala na humane jetrene mikrosomalne citokrom P450 izoenzime (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A).

Nadalje, primjena treprostinila nema inducirajuće učinke na humane jetrene mikrosomalne proteine, ukupan sadržaj citokroma (CYP) P450 ili na aktivnost izoenzima CYP1A, CYP2B i CYP3A. Ispitivanja interakcija lijekova povedena su s paracetamolom (4 g na dan) i varfarinom (25 mg na dan) u zdravih dobrovoljaca. Ova ispitivanja nisu pokazala klinički značajan učinak na farmakokinetiku treprostinila. Ispitivanje provedeno s varfarinom nije

pokazalo da postoji jasna farmakodinamska niti farmakokinetska interakcija između treprostinila i varfarina.

Metabolizam treprostinila uglavnom uključuje CYP2C8.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre:

U bolesnika s portopulmonalnom hipertenzijom i blagom (n=4) ili umjerenom (n=5) insuficijencijom jetre koji su dobivali treprostinil supkutano u dozi od 10 ng/kg/min kroz 150 minuta, AUC₀₋₂₄ je bio povećan 260% i 510% u usporedbi sa zdravim osobama. Klirens je u bolesnika s insuficijencijom jetre bio smanjen do 80% u usporedbi sa zdravima odraslim osobama (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega:

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kojima je potrebna dijaliza (n=8), vrijednost AUC_{0-inf} nije se značajno promijenila u odnosu na zdrave ispitanike nakon oralne primjene jedne doze od 1 mg treprostinila prije i nakon dijalize.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kontinuirane supkutane infuzije treprostinilnatrija izazvale su reakcije na mjestu primjene u štakora i pasa (edem/eritem, čvorove/otekline, bol/osjetljivost na dodir) u ispitivanjima u trajanju od 13 i 26 tjedana. U pasa, teški klinički učinci (hipoaktivnost, povraćanje, rijetka stolica i edem na mjestu infuzije) i smrt (povezana sa crijevnim intususcepcijama i rektalnim prolapsom) su zabilježeni kod životinja koji su primili ≥ 300 ng/kg/min. U tih su životinja izmjerene srednje vrijednosti treprostinila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže od 7,85 ng/ml. Te se razine mogu postići kod ljudi koji su liječeni treprostinilom u infuziji od > 50 ng/kg/min.

S obzirom da kontinuirana dostatna izloženost treprostinilu nije dokazana za bilo koje testirano doziranje u ispitivanjima djelovanja na reprodukciju kod štakora, ova ispitivanja mogu biti nedostatna u pogledu mogućih učinaka na plodnost, prenatalni i postnatalni razvoj.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama da bi se ocijenio karcinogeni potencijal treprostinila. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja mutagenosti nisu pokazala da treprostinil ima bilo kakvih mutagenih ili klastogenih učinaka.

Zaključno, neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid

metakrezol

natrijev citrat

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)

voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim sa sterilnom vodom za injekcije ili injekcijom 0,9 %-tnog (w/v) natrijevog klorida (vidjeti dio 6.6).

6.3. Rok valjanosti

Neotvoreno: 3 godine

Nakon prvog otvaranja: 30 dana

Rok valjanosti tijekom uporabe s kontinuiranom supkutanom primjenom

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni jednog spremnika (štrcaljke) nerazrijeđenog treprostnila koji se primjenjuje supkutano dokazana je do 72 sata na temperaturi od 37 °C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka odgovornost su korisnika.

Rok valjanosti tijekom kontinuirane intravenske primjene s pomoću prijenosne pumpe

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni jednog spremnika (štrcaljke) razrijeđenog treprostnila koji se primjenjuje intravenskom infuzijom dokazana je do 48 sati na temperaturi od 2-8°C, 20-25°C i 40°C.

Međutim, kako bi smanjili rizik od infekcija krvotoka, najdulje trajanje primjene razrijeđenog treprostnila ne smije preći 24 sata.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako se razrjeđivanje nije provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica od 20 ml s tamnosivim čepom od bromobutilne gume od 20 mm s četiri oznake jednako raspoređene na udaljenosti od 90° i prstenom u sredini i zabrtvljena sa mat crvenom „flip-off” brtvom od 20 mm.

Bočice su pakirane u kutiju.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ako se primjenjuje kontinuiranom supkutanom infuzijom, Treprostnil Tillomed treba primijeniti **nerazrijeđen** (vidjeti dio 4.2).

Ako se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom, otopinu Treprostnil Tillomed **treba razrijediti** sterilnom vodom za injekcije ili injekcijom 0,9%-tnog (w/v) natrijevog klorida (vidjeti dio 4.2).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-896144355

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

19. kolovoza 2020/.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25. svibnja 2023.