

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Treprostinil Tillomed 1 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadrži 1 mg treprostinila u obliku treprostinilnatrija.

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 74,16 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 treprostnila svedeni na minimum.

Nuspojave, kao što su navale crvenila, glavobolja, hipotenzija, mučnina, povraćanje i proljev, općenito ovise o primijenjenoj dozi treprostnila. 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 treprostnila može prouzročiti ponovno pogoršanje plućne arterijske hipertenzije. Stoga se preporučuje izbjegavati prekid terapije treprostnilom te nakon naglog slučajnog sniženja doze ili privremenog prestanka primjene čim prije ponovno uvesti infuziju. Optimalnu strategiju za ponovno uvođenje infuzije treprostnila trebaju odrediti liječnici s odgovarajućim medicinskim znanjem u svakog bolesnika posebno. U većini slučajeva, nakon prekida od nekoliko sati, infuzija treprostnila može se ponovno započeti istom brzinom doze. Kod dugotrajnijih prekida može biti potrebno ponovno titrirati dozu treprostnila.

Stariji bolesnici

U klinička ispitivanja treprostnila 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 treprostnila 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 treprostnilu 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 treprostnila 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 začepjenja, 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 Treprostinila 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:

$$\text{Brzina davanja supkutane infuzije (ml/h)} = \frac{\text{Doza (ng/kg/min)} \times \text{Tjelesna težina (kg)} \times 0,00006}{\text{Jačina treprostinila (mg/ml)}} \times$$

* 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 1 mg/ml otopine za infuziju **za supkutanu primjenu** u bolesnika različite tjelesne težine, koje odgovaraju dozama do 42,5 ng/kg/min.

Tablica 1

**Postavke brzine infuzije primijenjene supkutano pumpom (ml/h) za Treprostinil
Tillomed kod koncentracije treprostinila od 1 mg/ml**

Tjelesna težina bolesnika (kg)

Doza (ng/kg/min)	Tjelesna težina bolesnika (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,005	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	0,034	0,038	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	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
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,050	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,096	0,100	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,083	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143
25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,217	0,228	0,240
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255

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

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

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 treprostina izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 1

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

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

Korak 2

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

Koncentracija razrijeđenog intravenskog treprostina za osobu u primjeru 3 tako bi se pripremila dodavanjem 0,9 ml Treprostina 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 treprostina izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 1

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

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

Korak 2

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

Koncentracija razrijeđenog intravenskog treprostina za osobu iz primjera 4 bi se pripremila dodavanjem 2,7 ml treprostina 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 1 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 42,5 ng/kg/min.

Tablica 2

Volumen (ml) treprostinila od 1 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
1,25	0,094	0,113	0,131	0,150	0,169	0,188	0,206	0,225	0,244	0,263	0,281	0,300	0,319	0,338	0,356	0,375
2,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
3,75	0,281	0,338	0,394	0,450	0,506	0,563	0,619	0,675	0,731	0,788	0,844	0,900	0,956	1,013	1,069	1,125
5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
6,25	0,469	0,563	0,656	0,750	0,844	0,938	1,031	1,125	1,219	1,313	1,406	1,500	1,594	1,688	1,781	1,875
7,5	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
8,75	0,656	0,788	0,919	1,050	1,181	1,313	1,444	1,575	1,706	1,838	1,969	2,100	2,231	2,363	2,494	2,625
10	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
11,25	0,844	1,013	1,181	1,350	1,519	1,688	1,856	2,025	2,194	2,363	2,531	2,700	2,869	3,038	3,206	3,375
12,5	0,938	1,125	1,313	1,500	1,688	1,875	2,063	2,250	2,438	2,625	2,813	3,000	3,188	3,375	3,563	3,750
13,75	1,031	1,238	1,444	1,650	1,856	2,063	2,269	2,475	2,681	2,888	3,094	3,300	3,506	3,713	3,919	4,125
15	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
16,25	1,219	1,463	1,706	1,950	2,194	2,438	2,681	2,925	3,169	3,413	3,656	3,900	4,144	4,388	4,631	4,875
17,5	1,313	1,575	1,838	2,100	2,363	2,625	2,888	3,150	3,413	3,675	3,938	4,200	4,463	4,725	4,988	5,250
18,75	1,406	1,688	1,969	2,250	2,531	2,813	3,094	3,375	3,656	3,938	4,219	4,500	4,781	5,063	5,344	5,625
20	1,500	1,800	2,100	2,400	2,700	3,000	3,300	3,600	3,900	4,200	4,500	4,800	5,100	5,400	5,700	6,000
21,25	1,594	1,913	2,231	2,550	2,869	3,188	3,506	3,825	4,144	4,463	4,781	5,100	5,419	5,738	6,056	6,375
22,5	1,688	2,025	2,363	2,700	3,038	3,375	3,713	4,050	4,388	4,725	5,063	5,400	5,738	6,075	6,413	6,750
23,75	1,781	2,138	2,494	2,850	3,206	3,563	3,919	4,275	4,631	4,988	5,344	5,700	6,056	6,413	6,769	7,125
25	1,875	2,250	2,625	3,000	3,375	3,750	4,125	4,500	4,875	5,250	5,625	6,000	6,375	6,750	7,125	7,500
27,5	2,063	2,475	2,888	3,300	3,713	4,125	4,538	4,950	5,363	5,775	6,188	6,600	7,013	7,425	7,838	8,250
30	2,250	2,700	3,150	3,600	4,050	4,500	4,950	5,400	5,850	6,300	6,750	7,200	7,650	8,100	8,550	9,000
32,5	2,438	2,925	3,413	3,900	4,388	4,875	5,363	5,850	6,338	6,825	7,313	7,800	8,288	8,775	9,263	9,750
35	2,625	3,150	3,675	4,200	4,725	5,250	5,775	6,300	6,825	7,350	7,875	8,400	8,925	9,450	9,975	10,500
37,5	2,813	3,375	3,938	4,500	5,063	5,625	6,188	6,750	7,313	7,875	8,438	9,000	9,563	10,125	10,688	11,250
40	3,000	3,600	4,200	4,800	5,400	6,000	6,600	7,200	7,800	8,400	9,000	9,600	10,200	10,800	11,400	12,000
42,5	3,188	3,825	4,463	5,100	5,738	6,375	7,013	7,650	8,288	8,925	9,563	10,200	10,838	11,475	12,113	12,750

Obuka bolesnika koji primaju kontinuiranu intravensku infuziju s pomoću prijenosne pumpe

Klinički tim zadužen za terapiju mora osigurati da bolesnik bude potpuno obučeni i osposobljeni 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, popravljivanja 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 treprostinila

- 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 treprostiniol 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 treprostiniolom 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 treprostiniolom 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 jave znaci hipotenzije ili sistolički tlak od 85 mmHg ili niži.

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

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

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

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

Omjer djelotvornosti/sigurnosti treprostinila 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 treprostinil može povećati rizik od krvarenja inhibicijom agregacije trombocita.

Ovaj lijek sadrži 74,16 mg natrija po bočici od 20 ml, što odgovara 3,71 % 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) treprostinilu. Povećana izloženost može dovesti do povećanog broja nuspojava povezanih s primjenom treprostinila. Treba razmotriti potrebu smanjenja doze treprostinila (vidjeti dio 4.5).

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

Nuspojave koje se mogu pripisati sustavu za intravensku primjenu lijeka:

U bolesnika koji primaju treprostinil 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 treprostinil 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 treprostinila.

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 nitrata 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 treprostnila 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 treprostnil diolamina ukazuju da istovremena primjena inhibitora enzima citokroma P450 (CYP) 2C8 gemfibrozila udvostručuje izloženost (i C_{max} i AUC) treprostnilu. Nije utvrđeno je li sigurnost primjene i djelotvornost treprostnila 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 treprostnila.

Rifampicin: farmakokinetička ispitivanja u ljudi peroralno primijenjenog treprostnil diolamina ukazuju da istovremena primjena induktora enzima CYP2C8 rifampicina smanjuje izloženost treprostnilu (za otprilike 20%). Nije utvrđeno je li sigurnost primjene i djelotvornost treprostnila 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 treprostnila.

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

+ bosentan

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

+ sildenafil

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni treprostnila u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna u pogledu učinaka na trudnoću (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Treprostnil 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 treprostnilom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se treprostnil u majčino mlijeko. Stoga se ženama koje primaju Treprostnil 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, artralgija	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, treprostnil 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 treprostnilom 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 treprostnila, 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, placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III s treprostinilom koji se primjenjivao kontinuiranom supkutanim 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 placebom 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 provedena 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 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$).

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima pomoću [^{14}C] 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 provedena 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 farmakokinetička 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 (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 treprostinila 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 treprostinila 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 treprostinila 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 žutom „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, Treprostinil Tillomed treba primijeniti **nerazrijeđen** (vidjeti dio 4.2).

Ako se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom, otopinu Treprostiniil 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 ODOBRENJA 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-988217713

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

19. kolovoza 2020/-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25. svibnja 2023.