

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tresuvi 10 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 10 mg treprostinilu vo forme treprostinilu sodného.

Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 100 mg treprostinilu vo forme treprostinilu sodného.

Pomocné látky so známym účinkom:

Sodík: maximálne 37,4 mg (1,63 mmol) v 10 ml injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok:

Číry bezfarebný až svetložltý izotonický roztok bez viditeľných častíc s hodnotou pH medzi 6,0 a 7,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba idiopatickej alebo dedičnej pľúcnej artériovej hypertenzie (pulmonary arterial hypertension, PAH) na zlepšenie námahovej tolerancie a symptómov ochorenia u pacientov klasifikovaných podľa New York Heart Association (NYHA) ako funkčná trieda III.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tresuvi sa podáva kontinuálnou subkutánnou alebo intravenóznou infúziou. Vzhľadom na riziká súvisiace s chronickým zavedením centrálného venózneho katétra, vrátane závažných infekcií krvného obehu, je subkutánná infúzia (nezriedený roztok) preferovaným spôsobom podania a kontinuálna intravenózna infúzia sa má ponechať pre pacientov stabilizovaných na subkutánnej infúzii treprostinilu, a pre tých, ktorí prestanú tolerovať subkutánnu spôsob podania, a u ktorých sa tieto riziká považujú za akceptovateľné.

Liečbu majú začať a kontrolovať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou pľúcnej hypertenzie.

U dospelých

Začiatok liečby u pacientov prvýkrát liečených prostacyklínmi

Liečba sa má začať pod starostlivým lekárskeym dohľadom v liečebnom zariadení schopnom poskytnúť intenzívnu starostlivosť.

Odporúčaná začiatočná rýchlosť infúzie je 1,25 ng/kg/min. Ak sa táto začiatočná dávka zle znáša, rýchlosť infúzie sa má znížiť na 0,625 ng/kg/min.

Úpravy dávkovania

Rýchlosť infúzie sa má zvyšovať pod lekárskeym dohľadom o prídavok 1,25 ng/kg/min. týždenne počas prvých štyroch týždňov liečby a potom o 2,5 ng/kg/min. týždenne.

Dávka sa má upraviť individuálne a pod lekársnym dohľadom, aby sa dosiahla udržiavacia dávka, pri ktorej sa symptómy zlepšia a ktorú pacient znáša.

Účinnosť v najdôležitejších 12-týždňových skúšaní sa udržala, len ak sa dávka zvyšovala priemerne 3–4-krát za mesiac. Cieľom chronických úprav dávkovania je určiť dávku, pri ktorej sa zlepšia symptómy PAH s minimalizáciou nadmerných farmakologických účinkov treprostínulu.

Nežiaduce účinky, ako je sčervenenie, bolesť hlavy, hypotenzia, nevoľnosť, vracanie a hnačka, spravidla závisia od podanej dávky treprostínulu. Pri pokračovaní liečby môžu vymiznúť, ale ak pretrvávajú alebo sa stanú pre pacienta neznesiteľné, rýchlosť infúzie sa môže znížiť, aby sa oslabila ich intenzita.

Počas následných fáz klinických skúšaní sa po 12 mesiacoch dosiahli priemerné dávky 26 ng/kg/min., po 24 mesiacoch boli 36 ng/kg/min. a po 48 mesiacoch boli 42 ng/kg/min.

U pacientov s obezitou (vážiach o ≥ 30 % viac ako je ideálna telesná hmotnosť) má začiatková dávka a následné zvyšovania dávok vychádzať z ideálnej telesnej hmotnosti.

Náhle prerušenie alebo náhle značné zníženie dávky treprostínulu môžu spôsobiť návrat pľúcnej artériovej hypertenzie. Odporúča sa preto, aby sa predišlo prerušeniu liečby treprostínulom, a aby sa infúzia začala opäť podávať čo najskôr po náhlom náhodnom znížení dávky alebo prerušení. Optimálnu stratégiu opakovaného zavedenia infúzií treprostínulu má určiť kvalifikovaný zdravotný personál od prípadu k prípadu. Vo väčšine prípadov možno po niekoľko hodinovom prerušení infúzie treprostínulu opäť začať podávať s použitím rovnakej dávkovacej rýchlosti; dlhodobejšie prerušenia si môžu vyžadovať re-titráciu dávky treprostínulu.

U starších osôb

Klinické štúdie s treprostínulom nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších na zistenie, či odpovedajú na liečbu inak ako mladší pacienti. V populácii s farmakokinetickou (FK) analýzou sa znížil plazmatický klírens treprostínulu o 20 %. Výber dávky u starších pacientov má byť spravidla opatrný, odrážajúci častejší výskyt zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca a sprievodného ochorenia alebo inú liečbu.

Pediatrická populácia

U pacientov mladších ako 18 rokov je len málo údajov. Dostupné klinické štúdie nezistili, či možno účinnosť a bezpečnosť odporúčanej dávkovacej schémy pre dospelých extrapolovať na deti a dospievajúcich.

Rizikové populácie

Porucha funkcie pečene

Expozícia treprostínulu v plazme (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie verus čas; AUC) sa zvýšila o 260 % až 510 % pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie pečene, trieda A a B podľa Childa-Pugha v uvedenom poradí. Plazmatický klírens treprostínulu sa znížil až do 80 % u jedincov s existujúcou miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Opatrnosť sa preto odporúča pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene kvôli riziku zvýšenia systémovej expozície, ktorá môže znížiť tolerabilitu a viesť k zvýšeniu nežiaducich účinkov závislých od dávky.

Začiatková dávka treprostínulu sa má znížiť na 0,625 ng/kg/min. a zvyšovania prírastku dávky sa majú vykonať opatrne.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. Treprostínul sa neodstraňuje dialýzou [pozri Farmakokinetické vlastnosti (5.2)].

Spôsob prestavenia na liečbu intravenóznym epoprostenolom

Ak je potrebné prestavenie na intravenózne epoprostenol, fáza prechodu sa má vykonať pod prísny lekárskym dohľadom. Ako návod možno uviesť vhodnú nasledovnú navrhovanú schému prestavenia liečby. Infúzie treprostínilu sa majú najprv pomaly znižovať o 2,5 ng/kg/min. Minimálne 1 hodinu po novej dávke treprostínilu možno začať liečbu epoprostenolom s maximálnou dávkou 2 ng/kg/min. Dávka treprostínilu sa má potom znižovať v následných intervaloch trvajúcich minimálne 2 hodiny, a súbežne postupne zvyšovať dávku epoprostenolu po zachovaní začiatkovej dávky v priebehu najmenej jednej hodiny.

Spôsob podávania

Podanie kontinuálnou subkutánnou infúziou

Tresuvi sa podáva kontinuálnou subkutánnou infúziou pomocou podkožného katétra s použitím ambulantnej infúznej pumpy.

Aby sa predišlo potenciálnemu prerušeniu prísunu liečiva, pacient musí mať prístup k záložnej infúznej pumpke a súprave na podkožnú infúziu pre prípad, že by došlo k náhodnej poruche súpravy na podávanie.

Ambulantná infúzna pumpa použitá na podávanie nezriedeného Tresuvi subkutánne má byť:

- 1) malá a ľahká,
- 2) schopná upravovať rýchlosti infúzie s prírastkami približne o 0,002 ml/hod.,
- 3) vybavená zariadením signalizujúcim prerušenie dodávky lieku, vybitie batérie a poplach pri chybe v programe a zlyhaní motora,
- 4) presná v rozmedzí +/- 6 % naprogramovanej rýchlosti podávania,
- 5) poháňaná pretlakom (nepretržitým alebo pulzáčným).

Zásobník musí byť vyrobený z polypropylénu alebo zo skla.

Pacienti musia byť dôkladne zaškolení na používanie a programovanie pumpy a v pripájaní, ako i v údržbe infúznej súpravy.

Preplachovanie infúznej hadičky počas pripojenia k pacientovi môže vyvolať náhodné predávkovanie.

Rýchlosti infúzie ∇ (v ml/hod.) sa vypočítajú podľa nasledovného vzorca:

$\nabla \text{ (ml/hod.)} = D \text{ (ng/kg/min.)} \times W \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{koncentrácia treprostínilu (mg/ml)}]$
--

D = predpísaná dávka vyjadrená v ng/kg/min.

W = telesná hmotnosť pacienta vyjadrená v kg

Tresuvi existuje v koncentráciách 1; 2,5; 5 a 10 mg/ml.

Pri subkutánnej infúzii sa Tresuvi **podáva bez ďalšieho riedenia** vypočítanou rýchlosťou subkutánnej infúzie (ml/hod.), ktorá je odvodená od pacientovej dávky (ng/kg/min.), hmotnosti (kg) a použitej sily injekčnej liekovky (mg/ml) Tresuvi. Počas podávania sa môže podať jeden zásobník (injekčná striekačka) neriedeného Tresuvi až do 14 dní pri 37 °C. Rýchlosť subkutánnej infúzie sa vypočíta pomocou nasledovného vzorca:

$$\text{Rýchlosť subkutánnej infúzie (ml/hod.)} = \frac{\text{Dávka (ng/kg/min.)} \times \text{Hmotnosť (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Sila injekčnej liekovky Tresuvi (mg/ml)}}$$

*Konverzný faktor 0,00006 = 60 min/hodinu x 0,000001 mg/ng

Príklady výpočtov pre *subkutánne infúzie* sú nasledovné:

1. príklad:

Pre osobu s telesnou hmotnosťou 60 kg s odporúčanou úvodnou dávkou 1,25 ng/kg/min. sa pri použití sily injekčnej liekovky Tresuvi 1 mg/ml bude rýchlosť infúzie počítať nasledovne:

$$\text{Rýchlosť subkutánnej infúzie (ml/hod.)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min.} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/hod.}$$

2. príklad:

Pre osobu s telesnou hmotnosťou 65 kg s dávkou 40 ng/kg/min sa pri použití sily injekčnej liekovky Tresuvi 5 mg/ml bude rýchlosť infúzie počítať nasledovne:

$$\text{Rýchlosť subkutánnej infúzie (ml/hod.)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min.} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/hod.}$$

Tabuľka 1 poskytuje návod na rýchlosť podávania *subkutánnej* infúzie Tresuvi 10 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam až do 155 ng/kg/min.

Tabuľka 1

Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/hod.) pre Tresuvi s koncentráciou treprostinilu 10 mg/ml

Hmotnosť pacienta (v kg)														
Dávka (ng/kg/min)	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
55	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
60	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
65	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
70	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
75	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
80	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
85	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
90	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
95	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
100	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063
110	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069
120	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
125	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
130	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081
140	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087
150	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
155	0,033	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093

Podávanie kontinuálnou intravenóznou infúziou s použitím externej ambulantnej pumpy

Tresuvi sa podáva kontinuálnou intravenóznou infúziou pomocou centrálného venózneho katétra s použitím externej ambulantnej infúznei pumpy. Môže sa tiež dočasne podať pomocou periférnej venóznei kanyly, umiestnenej najlepšie do veľkej žily. Použitie periférnej infúzie dlhšie než niekoľko hodín sa môže spájať so zvýšeným rizikom tromboflebitídy (pozri časť 4.8).

Aby sa predišlo potenciálnemu prerušeniu prísunu liečiva, pacient musí mať prístup k záložnej infúznej pumpy a infúznej súprave pre prípad, že by došlo k náhodnej poruche súpravy na podávanie.

Externá ambulantná infúzna pumpa použitá na podávanie zriedeného Tresuvi intravenózne má byť vo všeobecnosti:

- 1) malá a ľahká,
- 2) schopná upravovať rýchlosti infúzie s prírastkami približne o 0,05 ml/hod. Typické prietoky by mali byť medzi 0,4 a 2 ml za hodinu.
- 3) vybavená zariadením signalizujúcim prerušenie/zastavenie dodávky lieku, vybitie batérie a poplach pri chybe v programe a zlyhaní motora
- 4) presná v rozmedzí +/- 6 % hodinovej dávky alebo lepšia
- 5) poháňaná pozitívnym pretlakom. Zásobník má byť vyrobený z polyvinylchloridu, polypropylénu alebo zo skla.

Tresuvi sa má zriediť buď sterilnou vodou na injekcie alebo 0,9 % (w/v) sterilným injekčným roztokom chloridu sodného a podáva sa intravenózne formou kontinuálnej infúzie pomocou chirurgicky umiestneného a zavedeného centrálného venózneho katétra, alebo dočasne pomocou periférnej venóznei kanyly s použitím infúznej pumpy vyrobenej na intravenózne podávanie liekov.

Pri použití vhodnej externej ambulantnej infúznej pumpy a zásobníka sa má najprv vybrať vopred určená rýchlosť intravenóznei infúzie, ktorá umožní dosiahnuť požadovaný čas infúzie. Maximálna dĺžka používania zriedeného Tresuvi nesmie byť dlhšia než 24 hodín (pozri časť 6.3).

Typické intravenózne infúzne systémové zásobníky majú objemy 20, 50 a 100 ml. Po určení požadovanej rýchlosti intravenóznei infúzie (ml/hod.) a dávky pre pacienta (ng/kg/min.) a telesnej hmotnosti (kg), sa koncentrácia zriedeného intravenózneho treprostinilu (mg/ml) môže vypočítať pomocou nasledovnej rovnice:

1. krok

$$\begin{array}{c} \text{Koncentrácia} \\ \text{zriedeného} \\ \text{intravenózneho} \\ \text{treprostinilu} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{\begin{array}{c} \text{Dávka} \\ \text{(ng/kg/min.)} \end{array} \times \begin{array}{c} \text{Hmotnosť (kg)} \end{array} \times \begin{array}{c} 0,00006 \end{array}}{\begin{array}{c} \text{Rýchlosť intravenóznei infúzie} \\ \text{(ml/hod.)} \end{array}}$$

Množstvo Tresuvi potrebné na prípravu požadovanej koncentrácie zriedeného intravenózneho treprostinilu na danú veľkosť zásobníka možno vypočítať pomocou nasledovnej rovnice:

2. krok

$$\text{Množstvo Tresuvi (ml)} = \frac{\text{Koncentrácia zriedeného intravenózneho treprostinilu (mg/ml)}}{\text{Sila Tresuvi v injekčnej liekovke (mg/ml)}} \times \text{Celkový objem zriedeného roztoku treprostinilu v zásobníku (ml)}$$

Vypočítané množstvo Tresuvi sa potom pridá do zásobníka spolu s dostatočným objemom zriedovadla (sterilná voda na injekcie alebo 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného), aby sa dosiahol požadovaný celkový objem v zásobníku.

Príklady výpočtu pre *intravenózne infúzie* sú nasledovné:

3. príklad:

Pre osobu s telesnou hmotnosťou 60 kg s dávkou 5 ng/kg/min. s vopred určenou rýchlosťou intravenózne infúzie 1 ml/hod. a zásobníkom 50 ml, sa koncentrácia zriedeného intravenózneho roztoku treprostinilu vypočíta nasledovne:

1. krok

$$\begin{array}{l} \text{Koncentrácia} \\ \text{zriedeného} \\ \text{intravenózne-} \\ \text{ho} \\ \text{treprostinilu} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ \text{(18 000 ng/ml)}$$

Množstvo Tresuvi (s použitím sily injekčnej liekovky 1 mg/ml) potrebné na celkovú koncentráciu zriedeného treprostinilu 0,018 mg/ml a celkový objem 50 ml sa vypočíta nasledovne:

2. krok

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

Koncentrácia zriedeného intravenózneho treprostinilu pre osobu v 3. príklade sa teda pripraví pridaním 0,9 ml Tresuvi s koncentráciou 1 mg/ml do vhodného zásobníka spolu s dostatočným objemom zriedovadla, aby sa v zásobníku dosiahol celkový objem 50 ml. Prietoková rýchlosť pumpy bude v tomto príklade nastavená na 1 ml/hod.

4. príklad:

Pre osobu s telesnou hmotnosťou 75 kg s dávkou 30 ng/kg/min. s vopred určenou rýchlosťou intravenózne infúzie 2 ml/hod. a zásobníkom 100 ml, sa koncentrácia zriedeného intravenózneho roztoku treprostinilu vypočíta nasledovne:

1. krok

$$\begin{array}{l} \text{Koncentrácia} \\ \text{zriedeného} \\ \text{intravenózne-} \\ \text{ho} \\ \text{treprostinilu} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67 500 ng/ml)}$$

Množstvo Tresuvi (s použitím sily injekčnej liekovky 2,5 mg/ml) potrebné na celkovú koncentráciu zriedeného treprostínilu 0,0675 mg/ml a celkový objem 100 ml sa vypočíta nasledovne:

2. krok

$$\text{Množstvo Tresuvi (ml)} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

Koncentrácia zriedeného intravenózneho treprostínilu pre osobu v 4. príklade sa teda pripraví pridaním 2,7 ml Tresuvi s koncentráciou 2,5 mg/ml do vhodného zásobníka spolu s dostatočným objemom zried'ovadla, aby sa v zásobníku dosiahol celkový objem 100 ml. Prietoková rýchlosť pumpy bude v tomto príklade nastavená na 2 ml/hod.

Tabuľka 2 poskytuje návod na objem (ml) Tresuvi pre Tresuvi 10 mg/ml, ktorý sa má zriediť v 20 ml, 50 ml alebo 100 ml zásobníkoch (infúzne rýchlosti 0,4; 1 alebo 2 ml/hod.) u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkami až do 100 ng/kg/min.

Tabuľka 2

Objem (ml) lieku Tresuvi s koncentráciou 10 mg/ml, ktorý sa má zriediť v kazetách alebo injekčných striekačkách 20 ml (rýchlosť infúzie 0,4 ml/hod.), 50 ml (rýchlosť infúzie 1 ml/hod.), 100 ml kazeta (rýchlosť infúzie 2 ml/hod.)																
Dávka (ng/kg/min)	Hmotnosť pacienta (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
55	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
60	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
65	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
70	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
80	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
85	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
90	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
95	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
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

Poučenie pre pacientov, ktorí dostávajú kontinuálnu intravenóznú infúziu s použitím externej ambulantnej pumpy

Zdravotný tím zodpovedný za liečbu musí zabezpečiť, aby bol pacient plne poučený a vedel kompetentne používať zvolenú zdravotnícku pomôcku. Obdobie poskytovania osobných inštrukcií a dohľadu má pokračovať, kým sa pacient považuje za spôsobilého na výmenu infúzií, zmenu prietokových rýchlostí/dávok podľa pokynov a je schopný zvládnuť bežné problémy s pomôckou. Pacient musí byť poučený o vhodnej aseptickkej technike pri príprave infúzneho zásobníka treprostínilu a preplachovania rozvodových infúzných hadičiek a spojení. Pacient musí mať k dispozícii písomné pokyny buď od výrobcu pumpy, alebo špeciálne pripravené rady od predpisujúceho lekára. Tieto majú zahŕňať požadované normálne úkony podania lieku, rady ako zaobchádzať s upchatím a inými problémami pumpy, ako aj podrobnosti o tom, koho kontaktovať v prípade neodkladného zásahu.

Minimalizácia rizika infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom pri použití externej ambulantnej pumpy

Osobitná pozornosť sa musí venovať nasledovným pokynom, ktoré pomáhajú minimalizovať riziko infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom u pacientov, ktorí dostávajú treprostínil pomocou

intravenózne infúzie pri použití externej ambulantnej pumpy (pozri časť 4.4). Tieto pokyny sú v súlade so súčasnými smernicami správnej praxe v prevencii rizika infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom a zahŕňajú:

Všeobecné princípy

- Použitie manžetového a tunelového centrálného venózneho katétra (central venous catheter, CVC) s minimálnym počtom portov.
- Zavedenie CVC s použitím sterilných bariérových techník.
- Použitie vhodnej hygieny rúk a aseptických techník pri zavedení, náhrade, prístupe, oprave katétra, alebo keď sa miesto zavedenia katétra vyšetruje a/alebo obväzuje.
- Na prekrytie miesta zavedenia katétra sa má použiť sterilná gáza (vymieňa sa každé dva dni) alebo sterilný priehľadný polopriepustný obväz (vymieňa sa minimálne každých sedem dní).
- Preväz sa má vymeniť zakaždým, keď zvlhne, uvoľní sa, alebo sa zašpiní alebo po vyšetrení miesta.
- Lokálne antibiotické masti alebo krémy sa nemajú používať, keďže môžu podporiť kvasinkové infekcie a baktérie s antimikrobiálnou rezistenciou.

Dĺžka používania zriedeného roztoku Tresuvi

- Maximálna dĺžka používania zriedeného lieku nesmie byť dlhšia ako 24 hodín.

Použitie 0,2 mikrónového vstavaného filtra

- 0,2 mikrónový filter sa musí umiestniť medzi infúzne hadičky a hrdlo katétra a musí sa vymeniť každých 24 hodín v čase výmeny infúzneho zásobníka.

Dve ďalšie odporúčania, ktoré sú potenciálne dôležité na prevenciu infekcií krvného obehu spôsobených gramnegatívnymi baktériami pochádzajúcimi z vody, sa vzťahujú na zaobchádzanie s hrdlom katétra. Zahŕňajú:

Použitie systému uzatvoreného hrdla s deleným septom

- Použitie systému uzatvoreného hrdla (uprednostňuje sa delené septum pred zariadením s mechanickým ventilom) zabezpečí, že bude lumen katétra uzatvorený vždy pri odpojení infúzneho systému. Takto sa zabráni riziku expozície mikrobiálnej kontaminácie.
- Systém uzatvoreného hrdla s deleným septom sa má vymeniť každých 7 dní.

Infúzny systém s medzikonektormi s uzáverom Luer Lock

Riziko kontaminácie gramnegatívnymi organizmami prenášanými vodou sa pravdepodobne zvyšuje, ak je medzikonektor s uzáverom Luer Lock vlhký počas výmeny infúznej hadičky alebo uzatvoreného hrdla. Preto:

- Infúzny systém v mieste pripojenia k hrdlu katétra nemá v roztoku plávať, ani byť doň ponorený.
- V čase výmeny zariadenia s uzatvoreným hrdlom nesmie byť v závitoch medzikonektoru uzáveru Luer Lock viditeľná žiadna voda.
- Infúzna hadička sa má od uzatvoreného hrdla odpojiť len raz za 24 hodín v čase výmeny.

Podávanie kontinuálnou intravenóznou infúziou pomocou úplne interne implantovateľnej pumpy určenej na intravenózne podanie Tresuvi.

Tresuvi sa môže podávať kontinuálnou intravenóznou infúziou cez centrálny venózny katéter pomocou chirurgicky zavedenej úplne interne implantovateľnej infúznej pumpy určenej na intravenózne podanie Tresuvi, ktorá je vybavená alarmom (upozorňujúcim na oklúziu a slabú batériu) a vnútorným 0,22 µm filtrom na obmedzenie rizika infekcie krvného obehu. Implantovateľné pumpy s

fixným prietokom sú dostupné s rôznymi možnosťami/modelmi objemu zásobníka, ktoré umožňujú infúziu príslušných individuálnych dávok a vyhnú sa situáciám predávkovania alebo poddávkovania. Životnosť septa by mala byť minimálne 500 vpichov pre plniaci port, 250 vpichov pre port katétra.

Presné pokyny týkajúce sa prípravy, implantácie, monitorovania a dopĺňovania pumpy nájdete v príručke výrobcu pumpy.

Na základe dostupných experimentálnych údajov o stabilite sa uprednostňuje, ak je to možné, použiť na naplnenie zásobníka implantovateľnej pumpy koncentráciu vyššiu ako 0,5 mg/ml (pozri časť 6.3). Všetky podrobnosti pre výpočty na základe hmotnosti a charakteristiky pumpy sú uvedené v príručke výrobcu pumpy.

Kontinuálna intravenózna infúzia s implantovateľnou pumpou by mala byť vyhradená pre vybraných pacientov, ktorí sú schopní tolerovať samotný výkon a už sa u nich preukázalo, že tolerujú treprostinil, ktorí sú stabilizovaní infúziou treprostinilu a prestanú tolerovať, sú nevhodní alebo odmietajú subkutánnu alebo externú intravenóznú aplikáciu.

Počiatočná dávka podávaná implantovateľnou pumpou je rovnaká ako stabilná dávka podávaná externými infúznymi pumpami v čase prestavenia. Implantovateľná pumpa nie je určená na úpravu počiatočnej dávky.

Implantáciu infúznej pumpy môžu vykonávať iba kvalifikovaní lekári, ktorí sú vyškolení v obsluhu a používaní infúzneho systému.

Pumpa sa má dopĺňať len v nemocničných zariadeniach kvalifikovanými zdravotníckymi pracovníkmi, ktorí sú vyškolení v prevádzke a používaní infúzneho systému podľa návodu výrobcu na použitie a ktorí sú pripravení zvládnuť komplikácie, ktoré by mohli nastať v prípade neúmyselného podania alebo úniku treprostinilu do subkutánneho priestoru obklopujúceho pumpu.

Implantovateľné infúzne pumpy s fixným prietokom môžu v priebehu používania vykazovať odchýlky v rýchlosti infúzie. Bezpečné klinické použitie implantovanej pumpy je zaistené porovnaním skutočného klinického prietoku nameraného zdravotníckym pracovníkom oboznámeným s používaním pumpy pri každom doplnení s ohľadom na zvyškový objem lieku, ktorý zostáva v pumpe. Pri každom doplnení sa musí postupovať podľa návodu výrobcu pumpy, aby bol zvolený vhodný postup.

Pacient má byť informovaný, aby v prípade alarmu oklúzie okamžite kontaktoval zdravotnícke zariadenie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Plúcna artériová hypertenzia súvisiaca s venookluzívnou chorobou.
- Kongestívne zlyhanie srdca v dôsledku závažnej ľavej ventrikulárnej dysfunkcie.
- Závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).
- Aktívny gastrointestinálny vred, intrakraniálna hemorágia, poranenie alebo iný krvácajúci stav.
- Vrodené alebo získané poruchy chlopní s klinicky významnými poruchami funkcie myokardu nesúvisiacimi s plúcnou hypertenziou.
- Závažná koronárna choroba srdca alebo nestabilná angina; infarkt myokardu v priebehu posledných šiestich mesiacov; dekompenzované zlyhanie srdca, ak nie je pod starostlivým lekárskeym dohľadom; závažné arytmie; cerebrovaskulárne príhody (napr. prechodný ischemický atak, cievna mozgová príhoda) v priebehu posledných troch mesiacov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri rozhodovaní o začatí liečby treprostiniom je potrebné zohľadniť vysokú pravdepodobnosť, že kontinuálna infúzia bude musieť pokračovať dlhší čas. Preto sa má starostlivo zvážiť pacientova schopnosť akceptovať zavedený katéter a byť za katéter a infúziu súpravu zodpovedný.

Treprostinil je silné pľúcne a systémové vazodilatancium. U jedincov s existujúcim nízkym systémovým artériovým tlakom môže liečba treprostiniom zvyšovať riziko systémovej hypotenzie. Liečba sa neodporúča u pacientov so systolickým artériovým tlakom nižším ako 85 mmHg.

Počas akejkoľvek zmeny dávky sa odporúča sledovať systémový krvný tlak a srdcovú frekvenciu s pokynmi na ukončenie infúzie, ak sa vyvinú príznaky hypotenzie alebo sa zistí systolický krvný tlak 85 mmHg alebo nižší.

Náhle vysadenie alebo náhle významné zníženia dávky treprostinilu môžu vyvolať recidívu pľúcnej artériovej hypertenzie (pozri časť 4.2).

Ak sa u pacienta objaví počas liečby treprostiniom pľúcny edém, musí sa zvážiť možnosť pridruženej pulmonárnej venookluzívnej choroby. Liečba sa má ukončiť.

Obézni pacienti (BMI vyšší než 30 kg/m²) vylučujú treprostinil pomalšie.

Prínos subkutánnej liečby treprostiniom u pacientov so závažnejšou pľúcnou artériovou hypertenziou (NYHA funkčná trieda IV) nie je doposiaľ stanovený.

Pomer účinnosť/bezpečnosť treprostinilu sa pri pľúcnej artériovej hypertenzii doposiaľ neanalyzoval v súvislosti s ľavoprávnym srdcovým skratom, portálnou hypertenziou alebo infekciou HIV.

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má dávka stanoviť s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Opatrnosť sa odporúča v prípadoch, keď treprostinil môže zvyšovať riziko krvácania inhibíciou agregácie krvných doštičiek.

Tento liek obsahuje maximálne 37,4 mg sodíka na 10 ml injekčnú liekovku, čo zodpovedá 1,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Súbežné podávanie inhibítora enzýmu cytochróm P450 (CYP) 2C8 (napr. gemfibrozil) môže zvýšiť expozíciu (C_{max} aj AUC) treprostinilu. Zvýšená expozícia pravdepodobne zvýši výskyt nežiaducich udalostí spojených s podávaním treprostinilu. Je potrebné zvážiť zníženie dávky treprostinilu (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie induktora enzýmu CYP2C8 (napr. rifampicín) môže znížiť expozíciu treprostinilu. Znížením expozície sa pravdepodobne zníži klinická účinnosť. Je potrebné zvážiť zvýšenie dávky treprostinilu (pozri časť 4.5).

Nežiaduce udalosti pripisované systému intravenózneho podávania liečiva:

U pacientov užívajúcich treprostinil intravenóznou infúziou sa hlásili infekcie a sepsy krvného obehu súvisiace s centrálnym venóznym katétrom. Tieto riziká sa pripisujú systému podávania liečiva. Retrospektívny prieskum Centra pre kontrolu ochorení v siedmych centrách v Spojených štátoch, ktoré používali intravenózný treprostinil pomocou externej ambulantnej pumpy na liečbu PAH zistil, že miera výskytu infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom je 1,10 udalostí za 1 000 dní používania katétra. Lekári majú zohľadniť spektrum možných gramnegatívnych a grampozitívnych mikroorganizmov, ktoré môžu spôsobiť infekciu pacientov s dlhodobou zavedenými centrálnymi venóznymi katétrami, preto je kontinuálna subkutánna infúzia nezriedeného Tresuvi preferovaným spôsobom podávania.

Riziko infekcií, vrátane infekcií krvného riečiska, je výrazne nižšie s úplne interne implantovateľnou pumpou než s externou ambulantnou pumpou.

Zdravotnícky tím zodpovedný za liečbu musí zabezpečiť, aby bol pacient plne poučený a vedel kompetentne používať zvolenú infúziu zdravotnícku pomôcku (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácie na zváženie

+ Diuretiká, antihypertenzíva alebo iné vazodilatanciá

Súbežné podávanie treprostínilu s diuretikami, antihypertenzívami alebo inými vazodilatanciami zvyšuje riziko systémovej hypotenzie.

+ Inhibítory agregácie krvných doštičiek vrátane NSAIDs a antikoagulancií

Treprostínil môže potlačiť funkciu krvných doštičiek. Súbežné podávanie treprostínilu s inhibítormi agregácie krvných doštičiek vrátane NSAIDs, donormi oxidu dusnatého alebo antikoagulanciami môže zvýšiť riziko krvácania. Sledovanie pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá, sa má starostlivo dodržiavať v súlade s konvenčnými odporúčaniami lekárskej praxe pri monitorovaní takýchto terapií. U pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá, sa treba vyhnúť súbežnému použitiu iných inhibítorov agregácie krvných doštičiek. Kontinuálna subkutánna infúzia treprostínilu neovplyvnila farmakodynamiku a farmakokinetiku jednorazovej dávky (25 mg) warfarínu. Nie sú dostupné údaje o možných interakciách vedúcich k zvýšenému riziku krvácania, ak sa treprostínil predpisuje spolu s donormi oxidu dusnatého.

+ Furosemid

Plazmatický klírens treprostínilu sa môže mierne znížiť u pacientov liečených furosemidom. Táto interakcia je pravdepodobne zapríčinená niektorými spoločnými metabolickými znakmi, spoločnými pre obe zlúčeniny (glukurokonjugácia karboxylovej skupiny).

+ Induktory/inhibítory enzýmu cytochróm P450 (CYP) 2C8

Gemfibrozil – Farmakokinetické štúdie s perorálnym treprostínil diolamínom u ľudí ukázali, že súbežné podávanie inhibítora enzýmu cytochróm P450 (CYP) 2C8 gemfibrozilu zdvojnásobuje expozíciu treprostínilu (C_{max} aj AUC). Nebolo stanovené, či inhibítory CYP2C8 menia bezpečnosť a účinnosť treprostínilu podávaného parenterálne (subkutánne alebo intravenózne). Ak je po titračnom období do pacientovej medikácie pridaný alebo ak je z nej vyradený inhibítor CYP2C8 (napr. gemfibrozil, trimetoprim a deferasirox), je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostínilu.

Rifampicín - Farmakokinetické štúdie s perorálnym treprostínil diolamínom u ľudí ukázali, že súbežné podávanie induktora enzýmu CYP2C8 rifampicínu znižuje expozíciu treprostínilu (približne o 20 %). Nebolo stanovené, či rifampicín mení bezpečnosť a účinnosť treprostínilu podávaného parenterálne (subkutánne alebo intravenózne). Ak je po titračnom období do pacientovej medikácie pridaný alebo ak je z nej vyradený rifampicín, je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostínilu.

Induktory CYP2C8 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) môžu znižovať expozíciu treprostínilu. Ak je po titračnom období do pacientovej medikácie pridaný alebo ak je z nej vyradený induktor CYP2C8, je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostínilu.

+ Bosentan

Vo farmakokinetickej štúdii s ľuďmi vykonanej s bosentanom (250 mg/deň) a treprostínil diolamínom (perorálna dávka 2 mg/deň) sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie medzi treprostínilom a bosentanom.

+ Sildenafil

Vo farmakokinetickej štúdii s ľuďmi vykonanej so sildenafilom (60 mg/deň) a treprostínil diolamínom (perorálna dávka 2 mg/deň) sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie medzi treprostínilom a sildenafilom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití treprostinilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú z hľadiska účinkov na graviditu nedostatočné (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Treprostinil sa má používať počas gravidity, iba ak možný prínos pre matku prevyšuje možné riziko pre plod.

Ženy vo fertilnom veku

Počas liečby treprostinilom sa odporúča používanie antikoncepcie.

Dojčenie

Nie je známe, či sa treprostinil vylučuje do materského mlieka. Dojčiacim ženám, ktoré užívajú treprostinil, sa má odporučiť, aby ukončili dojčenie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Začiatok liečby alebo úpravy dávkovania môžu sprevádzať nežiaduce účinky, ako je symptomatická systémová hypotenzia alebo závrat, ktoré môžu narušiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie pozorované v štúdiách kontrolovaných placebom a v rámci skúseností s treprostinilom po jeho uvedení na trh sú zoradené podľa frekvencie pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Závrat	Časté
Poruchy ciev	Vazodilatácia, návaly horúčavy	Veľmi časté
	Hypotenzia	Časté
	Príhoda krvácania [§]	Časté
	Tromboflebitída*	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, nevoľnosť	Veľmi časté
	Vracanie	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Veľmi časté
	Pruritus	Časté
	Generalizovaná vyrážka (makulárna alebo papulárna)	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť čeluste	Veľmi časté
	Myalgia, artralgia	Časté
	Bolesť v končatinách	Časté
	Bolesť kostí	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v mieste zavedenia infúzie, reakcia, krvácanie alebo hematóm v mieste zavedenia infúzie	Veľmi časté
	Edém	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia	Neznáme

Infekcie a nákazy	Infekcia v krvnom obehú súvisiaca so zavedením centrálného venózneho katétra, sepsa, bakterémia**	Neznáme
	Infekcia v mieste zavedenia infúzie, vytvorenie abscesu na podkožnom mieste zavedenia infúzie	Neznáme
	Celulitída	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zlyhanie s vysokým srdcovým výdajom	Neznáme

* Hlásili sa prípady tromboflebitídy súvisiace s periférnou intravenóznou infúziou

**** Hlásili sa život ohrozujúce a smrteľné prípady**

§ Pozri časť «Opis vybraných nežiaducich udalostí»

Opis vybraných nežiaducich udalostí

Príhody krvácania

Ako sa očakávalo, príhody krvácania boli časté v tej populácii pacientov, ktorá mala vysoké percento pacientov liečených antikoagulantami. V dôsledku účinkov na agregáciu krvných doštičiek môže treprostinil zvyšovať riziko krvácania, keďže sa v kontrolovaných klinických štúdiách pozorovali zvýšené prípady krvácania z nosa a gastrointestinálneho (GI) krvácania (vrátane gastrointestinálnej hemorágie, rektálnej hemorágie, krvácania z ďasien a melény). Zaznamenala sa aj hemoptýza, hemateméza a hematúria, ale objavili sa s rovnakou alebo nižšou frekvenciou než tie, ktoré sa vyskytli v skupine s placebom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania treprostinilom sú podobné účinkom, ktoré pravdepodobne obmedzujú zvyšovanie dávky; zahŕňajú sčervenenie, bolesť hlavy, hypotenziu, nevoľnosť, vracanie a hnačku. Pacienti, ktorí pociťujú symptómy predávkovania, majú okamžite znížiť alebo ukončiť dávku treprostinilu v závislosti od závažnosti symptómov, až kým nevymiznú symptómy predávkovania. Dávkovanie sa má obnoviť s opatrnosťou pod lekárskou kontrolou a pacient sa má starostlivo sledovať kvôli opätovnému výskytu neželaných príznakov.

Nie je známe žiadne antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ANTIAGREGANCIA TROMBOCYTOV OKREM HEPARÍNU, ATC kód: B01AC21

Mechanizmus účinku:

Treprostinil je analóg prostacyklínu.

Má priamy vazodilatačný účinok na pľúcny a systémový artériový obeh a potláča agregáciu krvných doštičiek.

U zvierat vazodilatačné účinky znižujú pravú a ľavú komorovú záťaž (afterload) a zvyšujú minútový objem srdca a systolický objem. Účinok treprostinilu na srdcovú frekvenciu zvierat sa mení podľa dávky. Nepozorovali sa žiadne významné účinky na vodivosť srdca.

Údaje o účinnosti u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou:

Štúdie so subkutánne podávaným treprostinilom

U jedincov so stabilnou pľúcnou artériovou hypertenziou sa vykonali dve randomizované, dvojito zaslepené placebom kontrolované klinické skúšania III. fázy s podávaním treprostinilu kontinuálnou subkutánnou infúziou. Celkovo bolo v týchto dvoch klinických skúšaniach zahrnutých 469 dospelých: 270 s idiopatickou alebo dedičnou pľúcnou artériovou hypertenziou (skupina s treprostinilom = 134 pacientov; skupina s placebom = 136 pacientov), 90 pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou spojenou s chorobou spojivového tkaniva (najmä sklerodermia) (skupina s treprostinilom = 41 pacientov; skupina s placebom = 49 pacientov) a 109 pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou spojenou s vrodenou kardiopatiou s ľavoprávnym skratom (treprostinil = 58 pacientov; placebo = 51 pacientov). Na začiatku bola priemerná vzdialenosť pri 6-minútovom teste chôdze 326 metrov $\pm$ 5 v skupine, ktorá dostávala treprostinil subkutánnou infúziou a 327 metrov $\pm$ 6 v skupine, ktorá dostávala placebo. Dávka oboch porovnávaných terapií sa počas štúdie postupne zvyšovala podľa symptómov pľúcnej artériovej hypertenzie a klinickej znášanlivosti. Priemerná dávka dosiahnutá po 12 týždňoch bola 9,3 ng/kg/min. v skupine s treprostinilom a 19,1 ng/kg/min. v skupine s placebom. Po 12 týždňoch liečby bola priemerná odchýlka v 6-minútovom teste chôdze v porovnaní s východiskovou hodnotou vypočítaná na celkovej populácii z oboch skúšaní, -2 metre $\pm$ 6,61 metra u pacientov, ktorí dostávali treprostinil, a -21,8 metrov $\pm$ 6,18 metra v skupine s placebom. Tieto výsledky odrážajú priemerný účinok liečby hodnotený 6-minútovým testom chôdze v dĺžke 19,7 metra ($p = 0,0064$) v porovnaní s placebom v celkovej populácii z oboch skúšaní. Priemerné zmeny porovnané s východiskovými hodnotami hemodynamických parametrov (priemerný pľúcny artériový tlak (PAPm)), tlak v pravej predsieni (RAP), cievná pľúcna rezistencia (PVR), srdcový index (CI) a saturácia venóznym kyslíkom (SvO₂) ukázali, že treprostinil je superiórny voči placebu. Zlepšenie prejavov a symptómov pľúcnej hypertenzie (synkopa, závrat, bolesť na hrudi, únava a dyspnoe) bolo štatisticky významné ($p < 0,0001$). U pacientov liečených treprostinilom sa po 12 týždňoch ďalej zlepšil pomer dyspnoe-únava a Borgovo hodnotenie dyspnoe ($p < 0,0001$). Analýza kombinovaného kritéria súvisiaceho so zlepšením schopnosti telesnej námahy (6-minútový test chôdze) po 12 týždňoch minimálne o 10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou, zlepšenie po 12 týždňoch aspoň o jednu NYHA triedu v porovnaní s východiskovou hodnotou a neprítomnosť zhoršenia pľúcnej hypertenzie spolu s neprítomnosťou hláseného úmrtia pred 12. týždňom v celkovej populácii v oboch štúdiách ukázali, že počet jedincov reagujúcich na treprostinil je 15,9 % (37/233), zatiaľ čo v skupine s placebom reagovalo 3,4 % (8/236) jedincov. Analýza podskupiny celkovej populácie potvrdila štatisticky významný účinok liečby treprostinilom v porovnaní s placebom v 6-minútovom teste chôdze v podskupine jedincov s idiopatickou alebo dedičnou pľúcnou artériovou hypertenziou ($p = 0,043$), nie však v podskupine jedincov s pľúcnou artériovou hypertenziou spojenou so sklerodermiou alebo vrodenou kardiopatiou.

Účinok pozorovaný pri primárnom koncovom ukazovateli (t.j. zmena vzdialenosti počas šesť minútovej chôdze po 12-týždňovej liečbe) bol menší než ten, čo sa pozorovalo pri historických kontrolách s bosentanom, iloprostom a epoprostenolom.

Nevykonala sa štúdia priamo porovnávajúca intravenózne infúzie treprostinilu a epoprostenolu.

U detí s PAH sa nevykonala žiadna špecifická štúdia.

Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií vykonaných s aktívnym komparátorom u pacientov s PAH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U ľudí sa zvyčajne dosiahli rovnovážne koncentrácie v plazme v priebehu 15 až 18 hodín po začatí buď subkutánnej alebo intravenózne infúzie treprostinilu. Rovnovážne koncentrácie treprostinilu v plazme sú závislé od dávky pri rýchlostiach infúzie 2,5 až do 125 ng/kg/min.

Subkutánne a intravenózne podanie treprostinilu sa ukázalo byť bioekvivalentné pri rovnovážnom stave pri dávke 10 ng/kg/min.

Priemerný zdanlivý polčas eliminácie po subkutánnom podaní je v rozsahu od 1,32 do 1,42 hodín po infúzii nad 6 hodín, 4,61 hodiny po infúzii nad 72 hodín a 2,93 hodín po infúzii trvajúcej minimálne tri týždne. Priemerný distribučný objem treprostinilu je v rozsahu od 1,11 do 1,22 l/kg a plazmatický klírens je v rozsahu od 586,2 do 646,9 ml/kg/hod. Klírens je nižší u obežných jedincov ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$).

Pri štúdií vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi s použitím [^{14}C] rádioaktívneho treprostinilu sa v období 224 hodín získalo 78,6 % a 13,4 % subkutánnej rádioaktívnej dávky z moču a stolice, v uvedenom poradí. Nepozoroval sa ani jeden významný metabolit. V moči sa zistilo päť metabolitov v rozsahu od 10,2 % do 15,5 % podanej dávky. Týchto päť metabolitov tvorilo celkovo 64,4 %. Tri sú produkty oxidácie bočného reťazca 3-hydroxyloktylu, jeden je glukurokonjugovaný derivát (glukuronid treprostinilu) a jeden nie je identifikovaný. Iba 3,7 % dávky sa získalo v moči ako nezmenený pôvodný liek.

V sedemdnovej chronickej farmakokinetickej štúdií so 14 zdravými dobrovoľníkmi s dávkami treprostinilu v rozsahu od 2,5 do 15 ng/kg/min. podávanými subkutánnou infúziou dosiahli rovnovážne koncentrácie treprostinilu v plazme dvakrát maximálne hladiny (o 1.00 hodine a 10.00 hodine v uvedenom poradí) a dvakrát minimálne hladiny (o 7.00 hodine a 16.00 hodine v uvedenom poradí). Maximálne koncentrácie boli približne o 20 % až 30 % vyššie ako minimálne koncentrácie.

In vitro štúdiá nepreukázala žiadny inhibičný potenciál treprostinilu na izoenzyémy ľudského hepatálneho mikrozomálneho cytochrómu P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A).

Okrem toho podávanie treprostinilu nemalo žiaden indukčný účinok na hepatálny mikrozomálny proteín, celkový obsah cytochrómu (CYP) P 450 či na pôsobenie izoenzymov CYP1A, CYP2B a CYP3A. Štúdie interakcií lieku sa vykonali so zdravými dobrovoľníkmi s paracetamolom (4 g/deň) a warfarínom (25 mg/deň). Tieto štúdie nepreukázali klinicky významný účinok na farmakokinetiku treprostinilu. Štúdiá vykonané s warfarínom neodhalila žiadnu zjavnú farmakodynamickú ani farmakokinetickú interakciu medzi treprostinilom a warfarínom.

Metabolizmus treprostinilu zahŕňa predovšetkým CYP2C8.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s portopulmonárnou hypertenziou a miernou ($n=4$) alebo stredne závažnou ($n=5$) insuficienciou pečene bola AUC_{0-24h} pri subkutánnej dávke treprostinilu 10 ng/kg/min počas 150 minút zvýšená o 260 % a 510 % v uvedenom poradí v porovnaní so zdravými jedincami. Klírens u pacientov so zlyhaním pečene sa znížil až o 80 % v porovnaní so zdravými dospelými (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek vyžadujúcich si dialýzu ($n=8$) viedlo podanie jednorazovej 1 mg dávky perorálne podávaného treprostinilu pred dialýzou a po nej k AUC_{0-inf} , ktorá sa v porovnaní so zdravými jedincami významne nezmenila.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13- a 26-týždňovej štúdií s kontinuálnou subkutánnou infúziou sodnej soli treprostinilu došlo u potkanov a psov k reakciám v mieste podania infúzie (edém/erytém, zdureniny/opuch, bolesť/citlivosť na dotyk). U psov sa pozorovali závažné klinické účinky (hypoaktivita, vracanie, riedka stolica a edém v mieste podania infúzie) a smrť (spojená s črevnou intususcepciou a prepadnutím konečníka) u zvierat po aplikácii dávky $\geq 300 \text{ ng/kg/min}$. U týchto zvierat sa namerali

priemerné rovnovážne hladiny treprostínulu v plazme 7,85 ng/ml. Plazmatické hladiny tejto úrovne sa u ľudí môžu dosiahnuť pri liečbe infúziami treprostínulu v dávke > 50 ng/kg/min.

Keďže sa nepotvrdila kontinuálne dostatočná expozícia treprostínulu pre žiadne dávkovanie testované v reprodukčných štúdiách na potkanoch, tieto štúdie môžu byť nedostatočné z hľadiska možných účinkov na fertilitu, prenatálny a postnatálny vývoj.

Na zvieratách sa nevykonali žiadne dlhodobé štúdie na hodnotenie karcinogénneho potenciálu treprostínulu. *In vitro* a *in vivo* štúdie genotoxicity nepotvrdili, že treprostínul má akýkoľvek mutagénny alebo klastogénny účinok.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity celkovo neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Citrónan sodný
Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná na úpravu pH
Metakrezol
Hydroxid sodný
Chlorid sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nemá miešať s inými liekmi okrem sterilnej vody na injekciu alebo 0,9 % (w/v) injekčným roztokom chloridu sodného (pozri časť 6.6).

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku v obchodnom balení: 3 roky

Čas použiteľnosti injekčnej liekovky po prvom otvorení: 30 dní pri teplote 30 °C

Čas použiteľnosti počas kontinuálnej subkutánnej infúzie

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita počas použitia jednorazového zásobníka (injekčná striekačka) nezriedeného treprostínulu podaného subkutánnou infúziou bola dokázaná do 14 dní v polypropylénovom a sklenom obale pri 37 °C. Za iný čas použiteľnosti a podmienky uchovávania po prvom otvorení nesie zodpovednosť používateľ.

Čas použiteľnosti počas kontinuálnej intravenózne infúzie s externou ambulantnou pumpou

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita počas použitia jednorazového zásobníka (injekčná striekačka) zriedeného roztoku treprostínulu podaného intravenóznou infúziou bola dokázaná do 24 hodín pri 37 °C (v koncentráciách len 0,004 mg/ml) v polyvinylchloridovom, polypropylénovom a sklenom obale. Na minimalizáciu rizika infekcií krvného riečiska nesmie maximálny čas použitia zriedeného treprostínulu prekročiť 24 hodín. Za iný čas použiteľnosti a podmienky uchovávania po prvom otvorení nesie zodpovednosť používateľ.

Čas použiteľnosti pri intravenóznom podaní pomocou implantovateľnej pumpy určenej na intravenózne podanie Tresuvi.

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita nariedeného a nezriedeného roztoku Tresuvi podávaného intravenóznou infúziou bola dokázaná po dobu 30 dní pri teplote 37 °C v koncentráciách od 0,5 mg/ml v implantovateľnej pumpke. Za iný čas použiteľnosti a podmienky uchovávania nesie zodpovednosť používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie (pozri časť 6.3 ohľadom informácií o čase a podmienkach uchovávania počas používania).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml v 10 ml injekčnej liekovke z číreho skla typu I uzavretej gumovou zátkou obalenou teflónom s červeným viečkom; každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tresuvi sa má používať **nezriedený**, ak sa podáva vo forme kontinuálnej subkutánnej infúzie (pozri časť 4.2).

Tresuvi **sa má zriediť** sterilnou vodou na injekcie alebo 0,9 % (w/v) injekčným roztokom chloridu sodného, ak sa podáva vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie (pozri časť 4.2).

Tresuvi **sa má zriediť** 0,9 % (w/v) injekčným roztokom chloridu sodného, ak sa podáva vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie pomocou chirurgicky umiestnenej implantovateľnej pumpy (pozri časť 4.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0289/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. októbra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2024