

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Treprostinil Reddy 2,5 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje treprostinil, sodnú soľ, čo zodpovedá 2,5 mg treprostinilu. Každá injekčná liekovka s objemom 20 ml obsahuje 50 mg treprostinilu vo forme sodnej soli treprostinilu (sodná soľ, ktorá sa tvorí *in situ* počas výroby konečného lieku).

Pomocné látky so známym účinkom:

Sodík: maximálne 74,9 mg v 20 ml injekčnej liekovke

Metakrezol: 60 mg v 20 ml injekčnej liekovke

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Vzhľad: Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

Hodnota pH: medzi 6,0 a 7,2.

Osmolalita: medzi 255 a 305 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba idiopatickej a dedičnej pľúcnej artériovej hypertenzie (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

Treprostinil Reddy sa podáva plynulou subkutánnou alebo intravenóznou infúziou. Vzhľadom na riziko súvisiace s chronickým zavedením centrálného venózneho katétra vrátane závažných infekcií krvného obehu, je subkutánná infúzia (nezriedený roztok) preferovaným spôsobom podania a plynulá intravenózna infúzia sa má ponechať pre pacientov stabilizovaných na subkutánnej infúzii treprostinilu, a pre tých, ktorí prestanú tolerovať subkutánný 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.

Treprostinil Reddy sa má používať nezriedený, ak sa podáva plynulou subkutánnou infúziou; a má sa zriediť sterilnou vodou na injekcie alebo 0,9 % (w/v) injekčným roztokom chloridu sodného, ak sa podáva plynulou intravenóznou infúziou. Pozrite si časť 6.6.

Dospelí

Začiatok liečby u pacientov po prvýkrát na prostacyklínovej terapii

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

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

Úpravy dávkovania:

Rýchlosť infúzie sa má zvyšovať pod lekárskeým 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 na individuálnom základe a pod lekárskeým dohľadom, aby sa dosiahla udržiavacia dávka, pri ktorej sa príznaky zlepšia a ktorú pacient znáša.

Účinnosť v najdôležitejších 12 týždňových štúdiách sa udržala, len ak sa dávka zvyšovala priemerne 3-4-krát za mesiac. Cieľom chronických úprav dávkovania je určiť dávku, pri ktorej sa zlepšia príznaky 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 má znížiť, aby sa oslabila ich intenzita.

Počas neskorších 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 (nadváha ≥ 30 % vyššia ako ideálna telesná hmotnosť) má začiatková dávka a následné zvyšovanie dávok vychádzať z ideálnej telesnej hmotnosti.

Prudké prerušenie alebo náhle značné zníženie dávok treprostínulu môže spôsobiť návrat pľúcnej artériovej hypertenzie. Odporúča sa preto, aby sa predišlo prerušeniu liečby treprostínulom, a aby sa infúzia začala opäť čo najskôr po prudkom 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 infúziu treprostínulu opäť začať s použitím rovnakej dávkovacej rýchlosti; dlhodobejšie prerušenia si môžu vyžadovať re-titráciu dávky treprostínulu.

Staršie osoby

Klinické štúdie s treprostínulom nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších na zistenie, či odpovedajú ináč 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, odraňajúci častejší výskyt zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca a sprievodného ochorenia alebo inú liečbu.

Deti a dospievajúci

U pacientov mladších ako 18 rokov je len málo údajov. Dostupné klinické štúdie nezistili, či možno účinnosť a bezpečnosť odporúčenej 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, Childove-Pughove

triedy A a B v uvedenom poradí. Plazmatický klírens treprostínulu sa znížil až do 80 % u jedincov s existujúcou miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Opatrnosť sa preto odporúča pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene kvôli riziku zvýšenej 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 zvyšovanie prírastku dávky sa má vykonať opatrne.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Treprostínil sa nedá odstrániť dialýzou (pozri časť 5.2).

Spôsob prestavenia na liečbu intravenóznym epoprostenolom

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

Spôsob podávania

Podanie plynulou subkutánnou infúziou

Treprostínil Reddy sa podáva plynulou subkutánnou infúziou pomocou podkožného katétra s použitím ambulantnej infúznej pumpy.

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

Ambulantná infúzna pumpa použitá na podávanie nezriedeného Treprostínulu Reddy subkutánne má byť:

- 1) malá a ľahká,
- 2) schopná upravovať rýchlosť infúzie s prírastkami približne o 0,002 ml/h.,
- 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).

Rezervoár musí byť vyrobený z polyvinylchloridu, polypropylénu alebo zo skla.

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

Preplachovanie infúznej hadičky v čase napojenia na pacienta môže vyvolať náhodné predávkovanie.

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

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

D = predpísaná dávka vyjadrená v ng/kg/min

W = telesná hmotnosť pacienta vyjadrená v kg

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

Pri subkutánnej infúzii sa Treprostinil Reddy **podáva bez ďalšieho riedenia** vypočítanou Rýchlosťou subkutánnej infúzie (ml/h), ktorá je odvodená od pacientovej Dávky (ng/kg/min), Hmotnosti (kg) a použitej sily injekčnej liekovky (mg/ml) treprostinilu. Počas podávania sa môže podať jeden rezervoár (injekčná striekačka) neriedeného Treprostinilu Reddy až do 72 hodín pri 37 °C. Rýchlosť subkutánnej infúzie sa vypočíta pomocou nasledujúceho vzorca:

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

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

Príklady výpočtov pre *Subkutánne infúzie*:

Príklad 1:

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

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

Príklad 2:

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

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

Tabuľka 1 poskytuje návod na rýchlosť podávania **subkutánnej** infúzie Treprostinilu Reddy 2,5 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam až do 42,5 ng/kg/min.

Tabuľka 1**Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/h) pre Treprostinil Reddy s koncentráciou treprostinilu 2,5 mg/ml****Hmotnosť pacienta (v kg)**

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

Tieňované políčka označujú najvyššiu rýchlosť infúzie dodávanú jednou injekčnou striekačkou vymieňanou každé tri dni.

Podávanie plynulou intravenóznou infúziou

Treprostinil Reddy sa podáva plynulou intravenóznou infúziou pomocou centrálného venózneho katétra

s použitím ambulantnej infúznej pumpy. Môže sa tiež dočasne podať pomocou periférnej venózne 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 lieku, pacient musí mať prístup k záložnej infúznej pumpe a infúznej súprave pre prípad, že by došlo k náhodnej poruche súpravy na podávanie.

Ambulantná, infúzna pumpa použitá na intravenózne podávanie zriedeného Treprostinilu Reddy má byť vo všeobecnosti:

- 1) malá a ľahká,
- 2) schopná upravovať rýchlosť infúzie s prírastkami približne o 0,05 ml/h. 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. Rezervoár má byť vyrobený z polyvinylchloridu, polypropylénu alebo zo skla.

Treprostinil Reddy sa má zriediť buď sterilnou vodou na injekciu alebo 0,9 %

sterilným injekčným roztokom chloridu sodného a podáva sa intravenózne formou plynulej infúzie pomocou chirurgicky umiestneného a zavedeného centrálného venózneho katétra, alebo dočasne pomocou periférnej venózne kanyly s použitím infúznej pumpy vyrobenej na intravenózne podávanie liekov.

Pri použití vhodnej infúznej pumpy a rezervoára sa majú najprv vybrať vopred určené rýchlosti intravenózne infúzie, ktoré umožnia dosiahnuť požadovaný čas infúzie. Maximálne dĺžka používania zriedeného Treprostinilu Reddy nesmie byť dlhšia než 24 hodín (pozri časť 6.3).

Typické intravenózne infúzne systémové rezervoáre majú objemy 20, 50 a 100 ml. Po určení požadovanej rýchlosti intravenózne infúzie (ml/h) a dávky pre pacienta (ng/kg/min) a hmotnosti (kg), sa koncentrácia zriedeného intravenózneho Treprostinilu Reddy (mg/ml) vypočíta pomocou nasledovnej rovnice:

Krok 1

$$\text{Koncentrácia zriedeného intravenózneho Treprostinilu Reddy (mg/ml)} = \frac{\text{Dávka (ng/kg/min)} \times \text{Hmotnosť (kg)} \times 0,00006}{\text{Rýchlosť intravenózne infúzie (ml/h)}}$$

Množstvo Treprostinilu Reddy potrebné na prípravu požadovanej koncentrácie zriedeného intravenózneho Treprostinilu Reddy na danú veľkosť rezervoára možno vypočítať pomocou nasledujúcej rovnice:

Krok 2

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

Vypočítané množstvo Treprostinilu Reddy sa potom pridá do rezervoára spolu s dostatočným objemom zried'ovadla (sterilná voda na injekciu alebo 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného), aby sa dosiahol požadovaný celkový objem v rezervoári.

Príklady výpočtu pre *intravenózne infúzie*:

Príklad 3:

Pre osobu s hmotnosťou 60 kg s dávkou 5 ng/kg/min s predurčenou rýchlosťou intravenózne infúzie 1 ml/h a rezervoárom 50 ml, sa koncentrácia zriedeného intravenózneho roztoku Treprostinilu Reddy vypočíta nasledovne:

Krok 1

$$\text{Koncentrácia zriedeného intravenózneho Treprostinilu Reddy (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{(18\ 000 \text{ ng/ml})}$$

Množstvo Treprostinilu Reddy (s použitím sily injekčnej liekovky 1 mg/ml) potrebné na

celkovú koncentráciu zriedeného Treprostinilu Reddy 0,018 mg/ml a celkový objem 50 ml sa vypočíta nasledovne:

Krok 2

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

Koncentrácia zriedeného intravenózneho Treprostinilu Reddy pre osobu v príklade 3 sa teda pripraví pridaním 0,9 ml Treprostinilu Reddy s koncentráciou 1 mg/ml do vhodného rezervoára spolu s dostatočným objemom zried'ovadla, aby sa v rezervoári dosiahol celkový objem 50 ml. Prietoková rýchlosť pumpy bude v tomto príklade nastavená na 1 ml/h.

Príklad 4:

Pre osobu s hmotnosťou 75 kg s dávkou 30 ng/kg/min s vopred určenou rýchlosťou intravenózneho infúzie 2 ml/h a rezervoárom 100 ml, sa koncentrácia zriedeného intravenózneho roztoku Treprostinilu Reddy vypočíta nasledovne:

Krok 1

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

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

Krok 2

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

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

Tabuľka 2 poskytuje návod na objem (ml) pre Treprostinil Reddy 1 mg/ml, ktorý sa má zriediť v 20 ml, 50 ml alebo 100 ml rezervoároch (infúzne rýchlosti 0,4; 1 alebo 2 ml/h) u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam až do 42,5 ng/kg/min.

Tabuľka 2:

Objem (ml) Treprostínu Reddy 2,5 mg/ml, ktorý sa má zriediť v sadách alebo injekčných striekačkách 20 ml (rýchlosť infúzie 0,4 ml/h), 50 ml (rýchlosť infúzie 1 ml/h), 100 ml sada (rýchlosť infúzie 2 ml/h)																
Dávka (ng/ kg/ min)	Hmotnosť pacienta (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,150	0,180	0,210	0,240	0,270	0,300	0,330	0,360	0,390	0,420	0,450	0,480	0,510	0,540	0,570	0,60
6,25	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,7125	0,75
7,5	0,225	0,270	0,315	0,360	0,405	0,450	0,495	0,540	0,585	0,630	0,675	0,720	0,765	0,810	0,855	0,900
8,75	0,263	0,315	0,368	0,420	0,473	0,525	0,578	0,630	0,683	0,735	0,788	0,840	0,893	0,945	0,998	1,050
10	0,300	0,360	0,420	0,480	0,540	0,600	0,660	0,720	0,780	0,840	0,900	0,960	1,020	1,080	1,140	1,200
11,25	0,334	0,405	0,473	0,540	0,608	0,675	0,743	0,810	0,878	0,945	1,013	1,080	1,148	1,215	1,283	1,350
12,5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
13,75	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
15	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
16,25	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
17,5	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
18,75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
20	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
21,25	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
22,5	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
23,75	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
25	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
27,5	0,825	0,990	1,155	1,320	1,485	1,650	1,815	1,980	2,145	2,310	2,475	2,640	2,805	2,970	3,135	3,300
30	0,900	1,080	1,260	1,440	1,620	1,800	1,980	2,160	2,340	2,520	2,700	2,880	3,060	3,240	3,420	3,600
32,5	0,975	1,170	1,365	1,560	1,755	1,950	2,145	2,340	2,535	2,730	2,925	3,120	3,315	3,510	3,705	3,900
35	1,050	1,260	1,470	1,680	1,890	2,100	2,310	2,520	2,730	2,940	3,150	3,360	3,570	3,780	3,990	4,200
37,5	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
40	1,200	1,440	1,680	1,920	2,160	2,400	2,640	2,880	3,120	3,360	3,600	3,840	4,080	4,320	4,560	4,800
42,5	1,275	1,530	1,785	2,040	2,295	2,550	2,805	3,060	3,315	3,570	3,825	4,080	4,335	4,590	4,845	5,100

Zaškolenie pacientov, ktorí dostávajú plynulú intravenóznú infúziu

Zdravotnícky tím zodpovedný za liečbu musí zabezpečiť, aby bol pacient plne poučený a vedel kompetentne používať zvolenú zdravotnícku pomoc. 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 pomocou. Pacient musí byť poučený o vhodnej aseptickej technike pri príprave infúzneho rezervoára treprostínu a preplachovania rozvodových infúzných hadičiek a spojení. Pacient má mať k dispozícii písomné pokyny buď od výrobcu pumpy, alebo špeciálne pripravené rady 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

Osobitná pozornosť sa musí venovať nasledovným pokynom, aby sa minimalizovalo riziko infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom u pacientov, ktorí dostávajú treprostín cestou intravenózne infúzie. Tieto pokyny sú v súlade s terajšími 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 polo-priepustný obväz (vymieňa sa 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 treprostinilu

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

Použite 0,2 mikrónového filtra vo vedení

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

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 deliacou prepážkou

- Použitie systému uzatvoreného hrdla (uprednostňuje sa deliaca prepážka pred zariadením s mechanickým ventilom) zabezpečí, že bude lúmen katétra uzatvorený vždy pri odpojení infúzneho systému. Takto sa zabráni riziku expozície mikrobiálnej kontaminácie.
- Systém uzatvoreného hrdla s deliacou prepážkou sa má vymeniť každých 7 dní.

Infúzny systém s medzikonektormi s uzáverom luer

Riziko kontaminácie gramnegatívnymi organizmami prenášanými vodou sa pravdepodobne zvyšuje, ak je medzikonektor s uzáverom luer 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 viditeľná žiadna voda.

Infúzna hadička sa má od uzatvoreného hrdla odpojovať len raz za 24 hodín v čase výmeny.

4.3 Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na liečivo, metakrezol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pľúcna artériová hypertenzia súvisiaca s venookluzívnou chorobou.

- Kongestívne zlyhávanie srdca v dôsledku závažnej ľavej ventrikulárnej dysfunkcie.
- Závažná porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C).
- Aktívny gastrointestinálny vred, intrakraniálna hemorágia, poranenie alebo iný krvávacý stav.
- Vrodené alebo získané poruchy chlopní s klinicky významnými poruchami funkcie srdca nesúvisiacimi s pľúcnou hypertenziou.
- Závažná koronárna choroba srdca alebo nestabilná angina; infarkt myokardu v priebehu posledných šiestich mesiacov; dekompenzované zlyhávanie srdca, ak nie je pod starostlivým lekárskej 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 plynulá infúzia bude musieť pokračovať dlhší čas. Preto sa má starostlivo zvážiť pacientova schopnosť akceptovať zavedený katéter a byť za katéter za a infúziu súpravu zodpovedný.

Treprostinil je silné pľúcne a systémové vazodilatancium. U jedincov s existujúcim nízkym systémovým arteriálnym tlakom môže liečba treprostiniom zvyšovať riziko systémovej hypotenzie. Liečba sa neodporúča u pacientov so systolickým arteriálnym 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 neočakávané 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/m^2) vylučujú treprostinil pomalšie.

Prínos subkutánnej liečby treprostiniom u pacientov so závažnou 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 opatnosťou (pozri časť 4.2).

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

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

Súčasné podávanie induktora enzýmu CYP2C8 (napr. rifampicín) môže znížiť expozíciu treprostinilu. Znížením expozície sa pravdepodobne zníži klinická účinnosť. Je potrebné

zvážiť zvýšenie dávky treprostínilu (pozri časť 4.5).

Nežiaduce udalosti pripisované systému intravenózneho podávania liečiva:

U pacientov užívajúcich treprostínil intravenóznou infúziou sa hlásili infekcie a sepsy krvného obehu súvisiace s hlavným venóznym katétrom. Tieto riziká sa pripisujú systému podávania liečiva.

Retrospektívny prieskum Centra pre kontrolu ochorení v siedmich centrách v Spojených štátoch, ktoré používali intravenózne treprostínil na liečbu PAH zistil, že pomer výskytu infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom je 1,10 udalosti za 1000 dní používania katétra. Lekári majú zohľadniť spektrum možných gramnegatívnych a grampozitívnych mikroorganizmov, ktoré môžu spôsobiť infekciu pacientov s dlhodobo zavedenými hlavnými venóznymi katétrami. Preto je plynulá subkutánna infúzia nezriedeného treprostínilu preferovaným spôsobom podávania.

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

Metakrezol môže spôsobiť alergickú reakciu.

Tento liek obsahuje 74,9 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 3,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

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 NSAID a antikoagulancií

Treprostínil môže potlačiť funkciu krvných doštičiek. Súbežné podávanie treprostínilu s inhibítormi agregácie krvných doštičiek, vrátane NSAID, 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 takejto liečby. Súbežnému použitiu iných inhibítorov agregácie krvných doštičiek sa treba vyhnúť u pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá. Plynulá subkutánna infúzia treprostínilu neovplyvňuje 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 súčasné podávanie inhibítora enzýmu cytochróm P450 (CYP) 2C8 gemfibrozilu zdvojnásobuje expozíciu treprostínilu (C_{max} aj AUC). Nebolo stanovené, či inhibítory CYP2C8 menia tiež 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 treprostinilu.

Rifampicín - Farmakokinetické štúdie s perorálnym treprostinil diolamínom u ľudí ukázali, že súčasné podávanie induktora enzýmu CYP2C8 rifampicínu znižuje expozíciu treprostinilu (približne o 20 %). Nebolo stanovené, či rifampicín mení tiež bezpečnosť a účinnosť treprostinilu 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 treprostinilu.

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

+ **Bosentán**

Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí vykonanej s bosentánom (250 mg/deň) a treprostinil diolamínom (perorálna dávka 2 mg/deň) neboli pozorované žiadne farmakokinetické interakcie medzi treprostinilom a bosentánom.

+ **Sildenafil**

Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí vykonanej so sildenafilom (60 mg/deň) a treprostinil diolamínom (perorálna dávka 2 mg/deň) neboli pozorované žiadne farmakokinetické interakcie medzi treprostinilom 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 uvedení na trh sú zoradené podľa frekvencie pomocou nasledujúcej 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 orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia v krvnom obehú súvisiaca so zavedením centrálného venózneho katétra, sepsa, bakterémia**	Neznáme
	Infekcia na mieste zavedenia infúzie, vytvorenie abscesu na podkožnom mieste zavedenia infúzie	Neznáme
	Celulitída	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Závrat	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Srdcové zlyhanie s vysokým srdcovým výdajom	Neznáme
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, bolesť v končatine	Časté
	Bolesť kostí	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť na mieste zavedenia infúzie, reakcia, krvácanie alebo hematóm na mieste zavedenia infúzie	Veľmi časté
	Edém	Časté

* Boli hlásené prípady tromboflebitídy súvisiace s periférnou intravenóznou infúziou

** **Boli hlásené 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 antikoagulanciami. 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, krvácanie 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

Príznaky predávkovania treprostiniplom sú podobné účinkom, ktoré pravdepodobne obmedzujú zvyšovanie dávky; zahŕňajú bolesť hlavy, hypotenziu, nevoľnosť, vracanie a hnačku. Pacienti, ktorí pociťujú príznaky predávkovania, majú okamžite znížiť alebo ukončiť dávku treprostinilu v závislosti od závažnosti príznakov, až kým nevymiznú príznaky predávkovania.

Dávkovanie sa má obnoviť s opatnosťou pod lekárskou kontrolou a pacient sa má starostlivo sledovať na opätovný výskyt neželaných príznakov.

Nie je známe žiadne antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ANTIAGREGANCIÁ TROMBOCYTOV OKREM HEPARÍNU, ATC kód: B01AC21.

Mechanizmus účinku

Treprostinil je analóg prostacyklínu.

Má priamy vazodilatačný účinok na pľúcny a systémový arteriálny 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 arteriálnou hypertenziou:

Štúdie so subkutánne podávaným treprostiniplom

U jedincov so stabilnou pľúcnou arteriálnou hypertenziou sa vykonali dve fázy III randomizovaných, dvojito zaslepených placebo kontrolovaných klinických skúšaní s podávaním treprostinilu plynulou subkutánnou infúziou. Celkovo bolo v dvoch klinických skúšaní zahrnutých 469 dospelých: 270 s idiopatickou alebo dedičnou primárnou pľúcnou hypertenziou (skupina s treprostiniplom = 134 pacientov; skupina s placebo = 136 pacientov), 90 pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou spojenou s chorobou spojivového tkaniva (najmä sklerodermia) (skupina s treprostiniplom = 41 pacientov; skupina s placebo = 49 pacientov) a 109 pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou spojenou s vrodenou kardiopatiou s ľavoprávnym skratom (treprostinil = 58 pacientov; placebo = 51 pacientov). Na začiatku bola priemerná vzdialenosť 6-minútovej skúšobnej 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 liečebných procesov sa počas štúdie postupne zvyšovala podľa príznakov pľúcnej artériovej hypertenzie a klinickej znášanlivosti.

Priemerná dávka dosiahnutá po 12 týždňoch bola 9,3 ng/kg/min v skupine s treprostiniplom a 19,1 ng/kg/min v skupine s placebo. Po 12 týždňoch liečby bola priemerná odchýlka v 6-minútovej skúšobnej chôdze v porovnaní s východiskovou hodnotou, vypočítaná na celkovej populácii z oboch štúdií, -2 metre \pm 6,61 metrov u pacientov, ktorí dostávali

treprostínil, a $-21,8$ metrov $\pm 6,18$ metrov v skupine s placebom. Tieto výsledky odrážajú priemerný účinok liečby hodnotený 6-minútovou skúšobnou chôdzou na 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 arteriálny tlak (PAPm)), tlak v pravej predsieni (RAP), cievna pľúcna rezistencia (PVR), srdcový index (CI) a saturácia venóznym kyslíkom (SvO₂) ukázali, že treprostínil je superiórny voči placebo. Zlepšenie prejavov a príznakov pľúcnej hypertenzie (synkopa, závrat, bolesť na hrudi, únava a dyspnoe) bolo štatisticky významné ($p < 0,0001$). U pacientov liečených treprostínilom 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 treprostínil 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 treprostínilom v porovnaní s placebom v 6-minútovej skúšobnej chôdzi 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 bosentánom, iloprostom a epoprostenolom.

Nevykonala sa štúdia priamo porovnávajúca intravenózne infúzie treprostínilu 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 treprostínilu. Rovnovážne koncentrácie treprostínilu v plazme sú závislé od dávky pri rýchlostiach infúzie 2,5 až do 125 ng/kg/min.

Subkutánne a intravenózne podanie treprostínilu 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 treprostínilu 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/h. Klírens je nižší u obéznych jedincov ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$).

Pri štúdií vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi s použitím [¹⁴C] rádioaktívneho treprostínilu sa v období 224 hodín získalo 78,6 %, resp. 13,4 % subkutánnej rádioaktívnej dávky v moči a stolici. Nebol pozorovaný 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 treprostínilu) a jeden nie je identifikovaný. Iba 3,7 % dávky sa získalo v moči ako nezmenený pôvodný liek.

V sedemdňovej chronickej farmakokinetickej štúdií so 14 zdravými dobrovoľníkmi s dávkami treprostinilu v rozsahu od 2,5 do 15 ng/kg/min podávanými subkutánnou infúziou sa 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 štúdie nepreukázali žiadny inhibičný potenciál treprostinilu na izoenzýmy 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 izoenzýmov 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. Štúdia vykonaná 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, čo je zvýšenie o 260 % a 510 % v uvedenom poradí v porovnaní so zdravými jedincami. Klírens u pacientov so zlyhávaním pečene sa znížil až o 80 % v porovnaní so zdravými dospelými (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek vyžadujúcich dialýzu (n = 8) viedlo podanie jednorazovej dávky 1 mg perorálne podaného treprostinilu pred a po dialýze k AUC_{0-inf}, ktorá sa významne nezmenila v porovnaní so zdravými osobami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13- a 26-týždňovej štúdií s plynulou 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 ≥ 300 ng/kg/min. U týchto zvierat sa namerali priemerné rovnovážne hladiny treprostinilu v plazme 7,85 ng/ml. Plazmatické hladiny tejto úrovne sa u ľudí môžu dosiahnuť pri liečbe infúziami treprostinilu > 50 ng/kg/min.

Keďže sa nepotvrdila súbežná dostatočná expozícia treprostinilu 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 treprostinilu. *In vitro* a *in vivo* štúdie mutagenity nepotvrdili, že by treprostinil mal akýkoľvek mutagénny alebo klastogénny účinok.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Citrát sodný (E331)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E507)
Metakrezol
Hydroxid sodný (na úpravu pH) (E524)
Chlorid sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti injekčnej liekovky po prvom otvorení: 30 dní.

Čas použiteľnosti počas použitia plynulým subkutánnym podávaním infúzií

Chemická a fyzikálna stabilita jednorazového rezervoáru (injekčná striekačka) počas použitia nezriedeného treprostínilu podaného subkutánnou infúziou bola dokázaná do 72 hodín pri 37 °C. Za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred podaním nesie zodpovednosť používateľ.

Čas použiteľnosti počas použitia plynulým intravenóznym podaním

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita počas použitia jednorazového rezervoáru (injekčná striekačka) zriedeného roztoku Treprostínilu Reddy podaného intravenóznou infúziou bola dokázaná do 48 hodín pri 40 °C v koncentráciách až 0,004 mg/ml v polyvinylchloridovom, polypropylénovom a sklenenom obale. Na minimalizáciu rizika infekcií krvného obehu nemá byť maximálna doba použitia zriedeného treprostínilu dlhšia ako 24 hodín. Za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred podaním nesie zodpovednosť používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky uchovávania po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml infúzneho roztoku v sklenenej injekčnej liekovke s chlórbutylovou gumenou zátkou s modrým odklápacím plastovým viečkom s hliníkovým uzáverom.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Treprostinil Reddy sa musí používať **nezriedený**, ak sa podáva plynulou subkutánnou infúziou (pozri časť 4.2).

Roztok Treprostinilu Reddy **sa má zriediť** sterilnou vodou na injekciu alebo 0,9 % sterilným injekčným roztokom chloridu sodného, ak sa podáva vo forme plynulej intravenózneho infúzie (pozri časť 4.2).

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg.č.: 83/0248/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2022