

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Treprostiril Zentiva 5 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 5 mg treprostirilu vo forme treprostirilu sodného.

Každá 20 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 100 mg treprostirilu vo forme treprostirilu sodného (sodná soľ, ktorá sa tvorí *in situ* počas výroby konečného lieku).

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 78,16 mg sodíka v injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok (na subkutánne alebo intravenózne použitie)

Číry bezfarebný až svetložltý roztok, prakticky bez viditeľných častíc.

pH: 6,0 - 7,2

Osmolalita: 220 - 320 mOsmol/kg

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

Treprostiril Zentiva sa podáva kontinuálnou subkutánnou alebo intravenóznou infúziou.

Vzhľadom na riziká súvisiace s chronickým zavedením centrálného venózneho katétra, vrátane závažných infekcií krvného obehu, je subkutánnu infúziu (nezriedený roztok) preferovaným spôsobom podania a kontinuálna intravenózna infúzia sa má ponechať pre pacientov stabilizovaných na subkutánnej infúzii treprostirilu, 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.

Dospelí

Začiatok liečby u pacientov prvýkrát liečených prostacyklínmi

Liečba sa má začať pod starostlivým lekárskeym 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 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 lekárskeym dohľadom, aby sa dosiahla udržiavacia dávka, pri ktorej sa symptómy zlepšia a ktorú pacient znáša.

Účinnosť v najdôležitejších 12 týždňových skúšaních 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 infúziu 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.

Pediatriká 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 skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Expozícia treprostínulu v plazme (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie verzus 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.

Začiatočná dávka treprostínilu 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 nie je potrebná úprava dávky. Treprostínil sa nedá odstrániť dialýzou (pozri Farmakokinetické vlastnosti (5.2)).

Spôsob prestavenia na liečbu intravenóznym epoprostenolom

Ak je potrebné prestavenie na intravenóznym epoprostenolom, 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 začiatočnej dávky v priebehu najmenej jednej hodiny.

Spôsob podávania

Podanie kontinuálnou subkutánnou infúziou

Treprostínil Zentiva 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 Treprostínilu Zentiva subkutánne má byť:

- 1) malá a ľahká,
- 2) schopná upravovať rýchlosti 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 pulzačným).

Zásobník musí byť vyrobený z polyvinylchloridu, 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/h) sa vypočítajú podľa nasledovného vzorca:

$$\nabla \text{ (ml/h)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times W \text{ (kg)} \times [0.00006/\text{koncentrácia treprostínilu (mg/ml)}]$$

D = predpísaná dávka vyjadrená v ng/kg/min

W = telesná hmotnosť pacienta vyjadrená v kg

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

Pri subkutánnej infúzii sa Treprostínil Zentiva **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) Treprostínilu Zentiva. Počas podávania sa môže podať jeden

zásobník (injekčná striekačka) neriedeného Treprostinil Zentiva až do 72 hodín pri 37 °C. Rýchlosť subkutánnej infúzie sa vypočíta pomocou nasledovného vzorca:

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

* Konverzný faktor $0,00006 = 60 \text{ min/hodina} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

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 s treprostinilom o sile 1 mg/ml bude rýchlosť infúzie počítat' nasledovne:

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

2. príklad:

Pre osobu s telesnou hmotnosťou 65 kg s dávkou 40 ng/kg/min sa pri použití sily injekčnej liekovky s treprostinilom o sile 5 mg/ml bude rýchlosť infúzie počítat' 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 Treprostinil Zentiva 5 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam až do 80 ng/kg/min.

Tabuľka 1

Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/h) pre Treprostinil Zentiva s koncentráciou treprostinilu 5 mg/ml

Hmotnosť pacienta (Kg)

Dávka (ng/kg/ min)	Hmotnosť pacienta (Kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	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
12,5	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
15	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
17,5	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
2,0	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
22,5	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
25	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
27,5	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
30	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
32,5	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
35	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
37,5	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
40	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
42,5	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
45	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
47,5	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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
80	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

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

Podávanie kontinuálnou intravenóznou infúziou s použitím ambulantnej pumpy

Treprostinil Zentiva sa podáva kontinuálnou intravenóznou infúziou pomocou centrálného venózneho katétra s použitím ambulantnej infúznej pumpy. Môže sa tiež dočasne podať pomocou periférnej venóznej 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 pumpe a infúznej súprave pre prípad, že by došlo k náhodnej poruche súpravy na podávanie.

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

- 1) malá a ľahká

- 2) schopná upravovať rýchlosti 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 $\pm 6\%$ hodinovej dávky alebo lepšia
- 5) poháňaná pozitívnym pretlakom. Zásobník má byť vyrobený z polyvinylchloridu, polypropylénu alebo zo skla.

Treprostinil Zentiva 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 venózne kanyly s použitím infúznej pumpy vyrobenej na intravenózne podávanie liekov.

Pri použití vhodnej ambulantnej infúznej pumpy a zásobníka sa má najprv vybrať vopred určená rýchlosť intravenózne infúzie, ktorá umožní dosiahnuť požadovaný čas infúzie. Maximálna dĺžka používania zriedeného Treprostinilu Zentiva 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 intravenózne infúzie (ml/h) 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

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

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

2. krok

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

Vypočítané množstvo Treprostinilu Zentiva sa potom pridá do zásobníka spolu s dostatočným objemom zriedovača (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

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

treprostinilu

(mg/ml)

Množstvo Treprostinilu Zentiva (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

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

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

4. príklad:

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

1. krok

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

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

2. krok

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

Koncentrácia zriedeného intravenózneho treprostinilu pre osobu v 4. príklade sa teda pripraví pridaním 2,7 ml Treprostinilu Zentiva 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/h.

Tabuľka 2 poskytuje návod na objem (ml) Treprostinilu Zentiva 5 mg/ml, ktorý sa má zriediť v 20 ml, 50 ml alebo 100 ml zásobníkoch (infúzne rýchlosti 0,4; 1 alebo 2 ml/h) u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam až do 80 ng/kg/min.

Tabuľka 2

Objem (ml) treprostinilu 5,0 mg/ml, ktorý sa má zriediť v kazetách alebo injekčných striekačkách 20 ml (rýchlosť infúzie 0,4 ml/h), 50 ml (rýchlosť infúzie 1 ml/h), 100 ml kazeta (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
10	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	0,600
12,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
15	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
17,5	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
20	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
22,5	0,338	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
25	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
27,5	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
30	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
32,5	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
35	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
37,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
40	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
42,5	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
45	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
47,5	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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
80	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

Poučenie pre pacientov, ktorí dostávajú kontinuálnu intravenóznú infúziu s použitím 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 aseptickej technike pri príprave infúzneho zásobníka treprostinilu 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 ambulantnej pumpy

Osobitná pozornosť sa musí venovať nasledovným pokynom, ktoré pomáhajú minimalizovať riziko infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom u pacientov, ktorí dostávajú treprostinil pomocou intravenózneho infúzie s použitím 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 centrálneho 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 treprostinilu

- 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 lúmen 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.

4.3. Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na treprostinil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- Pľúcna artériová hypertenzia súvisiaca s venookluzívnou chorobou.
- Kongestívne zlyhávanie 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 pľúcnou hypertenziou.
- Závažná koronárna choroba srdca alebo nestabilná angína; infarkt myokardu v priebehu posledných šiestich mesiacov; dekompenzované zlyhávanie srdca, ak nie je pod starostlivým lekárskeym dohľadom; závažné arytmie; cerebrovaskulárne príhody (napr. prechodný ischemický atak, cieвна 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 akejkol'vek 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 pulmonálnej 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 a obličiek 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 78,16 mg sodíka v 20 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 3,91 % 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 siedmich centrách v Spojených štátoch, ktoré používali intravenózne treprostinil s ambulantnou pumpou 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 treprostinilu preferovaným spôsobom podávania.

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 treprostínulu s diuretikami, antihypertenzívami alebo inými vazodilatanciami zvyšuje riziko systémovej hypotenzie.

+ **Inhibítory agregácie krvných doštičiek vrátane NSAID a antikoagulancií**

Treprostínul môže potlačiť funkciu krvných doštičiek. Súbežné podávanie treprostínulu 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 takýchto terapií. U pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá, sa treba vyhnúť súbežnému použitiu iných inhibítorov agregácie krvných doštičiek. Kontinuálna subkutánna infúzia treprostínulu neovplyvnila farmakodynamiku a farmakokinetiku jednorazovej dávky (25 mg) warfarínu. Nie sú dostupné údaje o možných interakciách vedúcich k zvýšenému riziku krvácania, ak sa treprostínul predpisuje spolu s donormi oxidu dusnatého.

+ **Furosemid**

Plazmatický klírens treprostínulu 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 treprostínul diolamínom u ľudí ukázali, že súbežné podávanie inhibítora enzýmu cytochróm P450 (CYP) 2C8 gemfibrozilu zdvojnásobuje expozíciu treprostínulu (C_{max} aj AUC). Nebolo stanovené, či inhibítory CYP2C8 menia bezpečnosť a účinnosť treprostínulu 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 treprostínulu.

Rifampicín: Farmakokinetické štúdie s perorálnym treprostínul diolamínom u ľudí ukázali, že súbežné podávanie induktora enzýmu CYP2C8 rifampicínu znižuje expozíciu treprostínulu (približne o 20 %). Nebolo stanovené, či rifampicín mení bezpečnosť a účinnosť treprostínulu 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 treprostínulu.

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

+ **Bosentán**

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

+ **Sildenafil**

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

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Ženy vo fertilnom veku

Počas liečby treprostiniom sa odporúča používanie antikoncepcie.

Dojčenie

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

4.7. Oplyvnenie 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 treprostiniom 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
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 krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Závrat	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	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
	Vyrážka	Veľmi časté

Poruchy kože a podkožného tkaniva	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	Trombocytopénia	Neznáme
Infekcie a nákazy	Infekcia v krvnom obehu súvisiaca so zavedením centrálného venózneho katétra, sepsa, bakterémia**	Neznáme
	Infekcia na mieste zavedenia infúzie, vytvorenie abscesu na podkožnom mieste zavedenia infúzie	Neznáme
	Celulitída	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

Prihody 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, 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 treprostiniplom sú podobné účinkom, ktoré pravdepodobne obmedzujú zvyšovanie dávky; zahŕňajú návaly tepla, bolesť hlavy, hypotenziu, nevoľnosť, vracanie a hnačku. Pacienti, ktorí pociťujú symptómy predávkovania, majú okamžite znížiť alebo ukončiť dávku treprostiniplu v závislosti od závažnosti symptómov, až kým nevymiznú symptómy predávkovania. Dávkovanie sa má obnoviť s opatrnosťou pod lekárskou kontrolou a pacienti sa majú starostlivo sledovať kvôli opätovnému výskytu 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 pľúcný a systémový artériový obeh a potláča agregáciu krvných doštičiek.

U zvierat vazodilatačné účinky znižujú pravú a ľavú komorovú záťaž a zvyšujú minútový objem srdca a systolický objem. Účinok treprostiniplu 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 treprostiniplom

U jedincov so stabilnou pľúcnou artériovou hypertenziou sa vykonali dve randomizované, dvojito zaslepené placebo kontrolované klinické skúšania III. fázy s podávaním treprostiniplu kontinuálnou subkutánnou infúziou. Celkovo bolo v týchto dvoch klinických skúšaniach zahrnutých 469 dospelých: 270 s idiopatickou alebo dedičnou pľúcnou artériovou 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 artériovou hypertenziou spojenou s vrodenou kardiopatiou s ľavoprávym 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 terapií sa počas štúdie postupne zvyšovala podľa symptómov pľúcnej artériovej hypertenzie a klinickej znášateľnosti. 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 chôdzi 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 placebo. Tieto výsledky odrážajú priemerný účinok liečby hodnotený 6-minútovou skúšobnou chôdzou v dĺžke 19,7 metra ($p = 0,0064$) v porovnaní s placebo v celkovej populácii z oboch skúšaní. Priemerné zmeny porovnané s východiskovými hodnotami hemodynamických parametrov (priemerný pľúcny artériový tlak (PAPm)), tlak v pravej predsieni (RAP), cievna pľúcna rezistencia (PVR), srdcový index (CI) a saturácia venóznym kyslíkom (SvO₂) ukázali, že treprostinil je superiórny voči placebo. Zlepšenie prejavov a symptómov pľúcnej hypertenzie (synkopa, závrat, bolesť na hrudi, únava a dyspnoe) bolo štatisticky významné ($p < 0,0001$). U pacientov liečených treprostiniplom 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-minútová skúšobná chôdza) 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

Absorpcia

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.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem treprostínilu je v rozsahu od 1,11 do 1,22 l/kg.

Biotransformácie a eliminácia

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. Plazmatický klírens je v rozsahu od 586,2 do 646,9 ml/kg/h. Klírens je nižší u obežných jedincov ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$).

Pri štúdií vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi s použitím [^{14}C] rádioaktívneho treprostínilu 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 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 treprostínilu v rozsahu od 2,5 do 15 ng/kg/min. podávanými subkutánnou infúziou dosiahli rovnovážne koncentrácie treprostínilu 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 štúdia nepreukázala žiadny inhibičný potenciál treprostínilu na izoenzy my ľudského hepatálneho mikrozomálneho cytochrómu P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A).

Okrem toho podávanie treprostínilu 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 treprostínulu. Štúdia vykonaná s warfarínom neodhalila žiadnu zjavnú farmakodynamickú ani farmakokinetickú interakciu medzi treprostínolom a warfarínom.

Metabolizmus treprostínulu zahŕňa predovšetkým CYP2C8.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s portopulmonálnou hypertenziou a miernou (n=4) alebo stredne závažnou (n=5) insuficienciou pečene bola AUC_{0-24h} pri subkutánnej dávke treprostínulu 10 ng/kg/min. počas 150 minút zvýšená 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 jednej dávky 1 mg perorálne podaného treprostínulu 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 štúdii s kontinuálnou subkutánnou infúziou sodnej soli treprostínulu 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 ≥ 300 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 treprostínol 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

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

6.2. Inkompatibility

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

6.3. Čas použiteľnosti

Neotvorené: 3 roky

Po prvom otvorení: 30 dní

Čas použiteľnosti počas použitia kontinuálnym subkutánnym podaním

Chemická a fyzikálna stabilita jednorazového zásobníka (injekčnej striekačky) počas použitia nezriedeného treprostínilu podaného subkutánne bola dokázaná do 72 hodín pri teplote 37 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, ak metóda otvorenia nevyučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

Čas použiteľnosti počas použitia kontinuálnym intravenóznym podaním pomocou ambulantnej pumpy

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia jednorazového zásobníka (injekčnej striekačky) zriadeného roztoku treprostínilu podaného intravenóznou infúziou bola dokázaná do 48 hodín pri teplote 2 – 8 °C, 20 – 25 °C a 40 °C.

Na minimalizáciu rizika infekcií krvného obehu nemá byť maximálna doba použitia zriedeného treprostínilu dlhšia ako 24 hodín.

Ak z mikrobiologického hľadiska metóda riedenia nevyučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemajú presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovanom stave a za aseptických podmienok.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku si pozrite v časti 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčná liekovka z číreho skla s 20 mm tmavosivou gumenou zátkou z brómbutylu so štyrmi značkami rovnomerne rozmiestnenými 90° od seba a s krúžkom v strede. Liekovka je utesnená 20 mm matne zeleným vyklápacím viečkom.

Injekčné liekovky sú balené vo vonkajšom obale.

Každá škatuľa obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Treprostínil Zentiva sa **má zriediť** sterilnou vodou na injekcie alebo 0,9 % (w/v) sterilným injekčným roztokom chloridu sodného, ak sa podáva vo forme kontinuálnej intravenóznej 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

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5A
12529 Schönefeld
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0258/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. januára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023