

Sp. zn. sukls178221/2023
a k sp. zn. sukls217658/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Treprostinil Tillomed 1 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 1 mg treprostinilu ve formě sodné soli treprostinilu.

Jedna 20ml injekční lahvička infuzního roztoku obsahuje 20 mg treprostinilu (sodná sůl se vytváří in-situ během přípravy konečného přípravku).

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 74,16 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok (pro subkutánní nebo intravenózní podání).

Čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý roztok, téměř bez viditelných částic.

pH: 6,0 - 7,2.

Osmolalita: 220 - 320 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba idiopatické nebo dědičné plicní arteriální hypertenze (PAH) ke zlepšení tolerance tělesné námahy a příznaků choroby u pacientů klasifikovaných podle NYHA (New York Heart Association) jako funkční třída III.

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek Treprostinil Tillomed se podává kontinuální subkutánní nebo intravenózní infuzí.

Kvůli rizikům spojeným s chronickým zavedením centrálních žilních katetrů, včetně závažných infekcí krevního řečiště, se upřednostňuje jako cesta podání subkutánní infuze (neředěná) a kontinuální intravenózní infuze má být vyhrazena pro pacienty stabilizované subkutánní infuzí treprostinilu, kteří subkutánní cestu přestanou tolerovat, a u nichž lze tato rizika považovat za přijatelná.

Léčbu mohou zahájit a kontrolovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou plicní hypertenze.

U dospělých

Zahájení léčby u pacientů poprvé léčených prostacyklinem

Léčba má být zahájena pod přísným lékařským dohledem ve zdravotnickém zařízení uzpůsobeném k poskytnutí intenzivní péče.

Doporučená počáteční rychlost infuze je 1,25 ng/kg/min. Pokud pacient tuto počáteční dávku špatně snáší, má se rychlost infuze snížit na 0,625 ng/kg/min.

Úpravy dávkování

Rychlost infuze třeba zvyšovat pod lékařským dohledem po 1,25 ng/kg/min týdně po dobu prvních čtyř týdnů léčby, a poté po 2,5 ng/kg/min týdně.

Dávku je třeba upravit podle individuálních potřeb pacienta pod lékařským dohledem, aby se dosáhlo udržovací dávky, při které se příznaky zlepšují a kterou pacient toleruje.

Účinnost v průběhu hlavní 12týdenní studie se zachovala jen tehdy, byla-li byla dávka zvyšována průměrně 3- až 4krát měsíčně. Cílem dlouhodobé úpravy dávkování je stanovení takové dávky, při které se příznaky PAH zlepší a zároveň se minimalizují nadměrné farmakologické účinky treprostinilu.

Nežádoucí účinky, jako je zrudnutí, bolest hlavy, hypotenze, nauzea, zvracení a průjem obecně závisejí na podávané dávce treprostinilu. Při pokračující léčbě mohou vymizet, ale v případě, že přetrvávají, nebo jsou pro pacienta nesnesitelné, lze rychlost infuze snížit, aby se omezila jejich intenzita.

V průběhu následných fází klinických studií dosáhly průměrné dávky po 12 měsících 26 ng/kg/min, po 24 měsících 36 ng/kg/min a po 48 měsících 42 ng/kg/min.

U obézních pacientů (vážících ≥ 30 % víc, než je ideální tělesná hmotnost) má počáteční dávka i její následné zvyšování vycházet z ideální tělesné hmotnosti.

Náhlé vysazení, či náhlé výrazné snížení dávky treprostinilu, může způsobit opětovné zhoršení plicní arteriální hypertenze. Proto se doporučuje vyhnout se přerušení terapie treprostinilem a infuzi znovu zahájit co nejdříve po náhlém snížení či přerušení dávky. Optimální strategii opakovaného zahájení infuze treprostinilu musí stanovit kvalifikovaný zdravotnický personál případ od případu. Ve většině případů lze po přerušení na několik hodin provést opakované zahájení infuze treprostinilu při stejné rychlosti dávkování; při delším přerušení léčby může být nutné dávku treprostinilu znovu titrovat.

U starších pacientů

Klinické studie s treprostinilem nezahrnovaly dostatečný počet pacientů starších 65 let, aby bylo možné určit, zda reagují jinak než mladší pacienti. V populační farmakokinetické (FK) analýze byla plazmatická clearance treprostinilu snížena o 20 %. Obecně má být výběr dávky u starších pacientů opatrný. Obecně platí, že volba dávky pro staršího pacienta má být obezřetná a má odrážet častější výskyt zhoršené funkce jater, ledvin nebo srdce a souběžné choroby nebo jinou probíhající léčbu.

Děti a dospívající

Pro pacienty mladší než 18 let existuje jen velmi málo údajů. Dostupné klinické studie nestanovují, zda lze bezpečnost a účinnost doporučeného dávkování pro dospělé vztahovat i na děti a dospívající.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U lehké až středně těžké poruchy funkce jater odpovídající třídám A a B dle Child-Pugha vzrůstají plazmatické expozice treprostinilu (plocha pod křivkou závislosti koncentrace v plazmě na čase; AUC) o 260 %, resp. až 510 %. U subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater byla plazmatická clearance treprostinilu redukována až o 80 %. Pokud jsou tedy léčeni pacienti s poruchou funkce jater,

je třeba opatrnosti, poněvadž u nich existuje riziko zvýšené systémové expozice, které může snížit toleranci a vést k nárůstu nežádoucích účinků závislých na dávce.

Počáteční dávka treprostinilu se má snížit na 0,625 ng/kg/min a postupné zvyšování dávky se má provádět opatrně.

Porucha funkce ledvin

Pro pacienty s poruchou funkce ledvin nejsou stanovena žádná léčebná doporučení. Treprostinil nelze odstranit dialýzou (viz bod Farmakokinetické vlastnosti (5.2)).

Metoda přechodu na intravenózní léčbu epoprostenolem

Pokud je nutný přechod na nitrožilní epoprostenol, je třeba fázi přechodu provádět pod přísným lékařským dohledem. Jako vodítka může být užitečné následující navrhované schémata přechodu léčby. Infuze treprostinilu mají být nejdříve snižovány pomalu o 2,5 ng/kg/min. Po alespoň 1 hodině podávání nové dávky treprostinilu může být zahájeno podávání epoprostenolu v maximální dávce 2 ng/kg/min. Dávku treprostinilu je pak třeba snižovat v následných intervalech trvajících alespoň 2 hodiny a současně má být postupně navyšována dávka epoprostenolu po zachování počáteční dávky po dobu alespoň jedné hodiny.

Způsob podání

Podání kontinuální subkutánní infuzí

Přípravek Treprostinil Tillomed se podává kontinuální subkutánní infuzí pomocí subkutánního katetru s využitím ambulantní infuzní pumpy.

Aby nedošlo k možnému přerušení přísunu léku, musí mít pacient přístup k záložní infuzní pumpě a subkutánnímu infuznímu setu pro případ, že dojde k náhlé poruše funkce současného vybavení.

Ambulantní infuzní pumpa sloužící k podkožnímu podávání neředěného přípravku Treprostinil Tillomed má být:

- 1) malá a lehká,
- 2) schopná upravovat rychlost infuze po přibližně 0,002 ml/h,
- 3) vybavená alarmem signalizujícím ucpaní, slabou baterii, chybu v programu a poruchu funkce motoru,
- 4) přesná v rozmezí +/- 6 % naprogramované rychlosti podávání,
- 5) poháněna přetlakem (kontinuálním nebo pulzním).

Zásobník musí být vyroben z polyvinylchloridu, polypropylenu nebo skla.

Pacienti musí být řádně vyškoleni v používání a programování pumpy a v připojení a péči o infuzní set.

Proplachování infuzní linky připojené k pacientovi může způsobit náhodné předávkování.

Rychlosti infuze ∇ (ml/h) se vypočítá s použitím následujícího vzorce:

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

D = předepsaná dávka vyjádřená v ng/kg/min

W = tělesná hmotnost pacienta vyjádřená v kg

Přípravek Treprostinil Tillomed je dostupný v koncentracích 1; 2,5; 5 a 10 mg/ml.

U podkožní infuze se přípravek Treprostinil Tillomed **podává bez dalšího ředění** vypočtenou rychlostí subkutánní infuze (ml/h) na základě dávky pacienta (ng/kg/min), tělesné hmotnosti (kg) a síly použitého přípravku Treprostinil Tillomed v injekční lahvičce (mg/ml). Během používání může být jeden zásobník (injekční stříkačka) neředěného přípravku Treprostinil Tillomed podáván až po dobu 72 hodin při 37 °C. Rychlost subkutánní infuze se vypočítá pomocí následujícího vzorce:

$$\text{Rychlost subkutánní infuze (ml/h)} = \frac{\text{Dávka (ng/kg/min)} \times \text{Tělesná hmotnost (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Síla treprostinilu v injekční lahvičce (mg/ml)}}$$

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

Příklady výpočtu pro **subkutánní infuzi** jsou následující:

Příklad 1:

Pro 60kg osobu s doporučenou počáteční dávkou 1,25 ng/kg/min při použití injekční lahvičky s treprostinilem o síle 1 mg/ml je výpočet rychlosti infuze následující:

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

Příklad 2:

Pro 65kg osobu s dávkou 40 ng/kg/min při použití injekční lahvičky s treprostinilem o síle 5 mg/ml je výpočet rychlosti infuze následující:

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

Tabulka 1 poskytuje návod pro rychlost **subkutánní** infuze s přípravkem Treprostinil Tillomed o síle 1 mg/ml pro pacienty s různou tělesnou hmotností odpovídající dávkám do 42,5 ng/kg/min.

Tabulka 1

Nastavení rychlosti infuze u subkutánní pumpy (ml/h) pro přípravek Treprostinil Tillomed při koncentraci treprostinilu 1 mg/ml

Tělesná hmotnost pacienta (kg)

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

Vystínované oblasti představují nejvyšší rychlost infuze podporovanou jednou injekční stříkačkou vyměněnou každé tři dny.

Podávání kontinuální intravenózní infuzí pomocí ambulantní pumpy

Přípravek Treprostinil Tillomed se podává kontinuální intravenózní infuzí pomocí centrálního žilního katetru s použitím ambulantní infuzní pumpy. Lze jej také dočasně podávat periferní žilní kanylou umístěnou nejlépe do velké žíly. Používání periferní infuze déle, než několik hodin může být spojeno se zvýšeným rizikem tromboflebitidy (viz bod 4.8).

Aby nedošlo k možnému přerušení přísunu léku, musí mít pacient přístup k záložní infuzní pumpě a infuznímu setu pro případ, že dojde k náhlé poruše funkce současného vybavení.

Obecně má být ambulantní infuzní pumpa sloužící k podávání ředěného přípravku Treprostinil Tillomed intravenózně:

- 1) malá a lehká
- 2) schopná upravovat rychlost infuze po přibližně 0,05 ml/h. Typické průtoky se pohybují mezi 0,4 ml a 2 ml za hodinu.
- 3) vybavená alarmem signalizujícím ucpání, slabou baterii, chybu v programu a poruchu funkce motoru
- 4) přesná v rozmezí ± 6 % hodinové dávky nebo přesnější
- 5) poháněná přetlakem. Zásobník má být vyroben z polyvinylchloridu, polypropylenu nebo skla.

Přípravek Treprostinil Tillomed se ředí buď sterilní vodou pro injekci nebo 0,9% (w/v) injekčním roztokem chloridu sodného a podává se intravenózně kontinuální infuzí přes chirurgicky voperovaný centrální žilní katetr nebo dočasně přes kanylu zavedenou do periferní žíly pomocí infuzní pumpy určené k intravenóznímu podávání léků.

Při používání vhodné ambulantní infuzní pumpy a zásobníku je zapotřebí nejprve zvolit předem určenou rychlost intravenózní infuze pro požadovanou dobu infuze. Maximální doba trvání infuze při používání ředěného přípravku Treprostinil Tillomed nemá přesáhnout 24 hodin (viz bod 6.3).

Typické zásobníky intravenózního infuzního systému mají objem 20, 50 nebo 100 ml. Po stanovení požadované rychlosti intravenózní infuze (ml/h), pacientovy dávky (ng/kg/min) a tělesné hmotnosti (kg) lze vypočítat koncentraci zředěného intravenózního treprostinilu (mg/ml) pomocí následujícího vzorce:

Krok 1

$$\text{Koncentrace zředěného intravenózního treprostinilu (mg/ml)} = \frac{\text{Dávka (ng/kg/min)} \times \text{Tělesná hmotnost (kg)} \times 0,00006}{\text{Rychlost intravenózní infuze (ml/h)}}$$

Množství treprostinilu potřebné k přípravě požadované koncentrace zředěného intravenózního treprostinilu, vzhledem k dané velikosti zásobníku, lze poté vypočítat pomocí následujícího vzorce:

Krok 2

$$\text{Množství treprostinilu (ml)} = \frac{\text{Koncentrace zředěného intravenózního treprostinilu (mg/ml)}}{\text{Síla treprostinilu v injekční lahvičce (mg/ml)}} \times \text{Celkový objem roztoku zředěného treprostinilu v zásobníku (ml)}$$

Vypočítané množství přípravku Treprostinil Tillomed se poté přidá do zásobníku společně s dostatečným objemem ředícího roztoku (sterilní voda pro injekci nebo 0,9% injekční roztok chloridu sodného) pro dosažení požadovaného objemu v zásobníku.

Příklady výpočtů pro *intravenózní infuzi* jsou následující:

Příklad 3:

Pro 60kg osobu s dávkou 5 ng/kg/min se stanovenou rychlostí intravenózní infuze 1 ml/h a zásobníkem 50 ml má být koncentrace zředěného intravenózního roztoku treprostinilu vypočítána následovně:

Krok 1

$$\text{Koncentrace zředěného} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ (18\ 000 \text{ ng/ml})$$

**intravenózního
treprostinilu
(mg/ml)**

Množství přípravku Treprostinil Tillomed (při použití injekční lahvičky se silou 1 mg/ml) potřebné pro celkovou koncentraci zředěného treprostinilu 0,018 mg/ml a celkový objem 50 ml bude vypočítáno následovně:

Krok 2

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

Koncentrace zředěného intravenózního treprostinilu pro osobu uvedenou v příkladu 3 bude tedy připravena přidáním 0,9 ml přípravku Treprostinil Tillomed o síle 1 mg/ml do vhodného zásobníku společně s dostatečným objemem ředícího roztoku pro dosažení celkového objemu 50 ml v zásobníku. Rychlost průtoku pumpy bude pro tento příklad nastavena na 1 ml/h.

Příklad 4:

Pro osobu s tělesnou hmotností 75 kg s dávkou 30 ng/kg/min se stanovenou rychlostí intravenózní infuze 2 ml/h a zásobníkem o objemu 100 ml má být koncentrace zředěného intravenózního roztoku treprostinilu vypočítána následovně:

Krok 1

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

Množství treprostinilu (při použití injekční lahvičky o síle 2,5 mg/ml) potřebné pro celkovou koncentraci zředěného treprostinilu 0,0675 mg/ml a celkový objem 100 ml bude vypočítáno následovně:

Krok 2

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

Koncentrace zředěného intravenózního treprostinilu pro osobu uvedenou v příkladu 4 bude tedy připravena přidáním 2,7 ml přípravku Treprostinil Tillomed o síle 2,5 mg/ml do vhodného zásobníku společně s dostatečným objemem ředícího roztoku pro dosažení celkového objemu 100 ml v zásobníku. Rychlost průtoku pumpy bude pro tento příklad nastavena na 2 ml/h.

Tabulka 2 představuje návod pro volbu objemu (ml) u přípravku Treprostinil Tillomed o síle 1 mg/ml, který má být rozředěn do 20ml, 50ml nebo 100ml zásobníků (rychlost infuze 0,4; 1 resp. 2 ml/h) pro pacienty s různou tělesnou hmotností odpovídající dávkám až do 42,5 ng/kg/min.

Tabulka 2

Objem (ml) treprostinilu o síle 1,0 mg/ml, který má být zředěn do zásobníků nebo injekčních stříkaček

20 ml (rychlost infuze 0,4 ml/h), 50 ml (rychlost infuze 1 ml/h), zásobník 100 ml (rychlost infuze 2 ml/h)

Dávka (ng/ kg/ min)	Tělesná hmotnost pacienta (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,094	0,113	0,131	0,150	0,169	0,188	0,206	0,225	0,244	0,263	0,281	0,300	0,319	0,338	0,356	0,375
2,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
3,75	0,281	0,338	0,394	0,450	0,506	0,563	0,619	0,675	0,731	0,788	0,844	0,900	0,956	1,013	1,069	1,125
5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
6,25	0,469	0,563	0,656	0,750	0,844	0,938	1,031	1,125	1,219	1,313	1,406	1,500	1,594	1,688	1,781	1,875
7,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
8,75	0,656	0,788	0,919	1,050	1,181	1,313	1,444	1,575	1,706	1,838	1,969	2,100	2,231	2,363	2,494	2,625
10	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
11,25	0,844	1,013	1,181	1,350	1,519	1,688	1,856	2,025	2,194	2,363	2,531	2,700	2,869	3,038	3,206	3,375
12,5	0,938	1,125	1,313	1,500	1,688	1,875	2,063	2,250	2,438	2,625	2,813	3,000	3,188	3,375	3,563	3,750
13,75	1,031	1,238	1,444	1,650	1,856	2,063	2,269	2,475	2,681	2,888	3,094	3,300	3,506	3,713	3,919	4,125
15	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
16,25	1,219	1,463	1,706	1,950	2,194	2,438	2,681	2,925	3,169	3,413	3,656	3,900	4,144	4,388	4,631	4,875
17,5	1,313	1,575	1,838	2,100	2,363	2,625	2,888	3,150	3,413	3,675	3,938	4,200	4,463	4,725	4,988	5,250
18,75	1,406	1,688	1,969	2,250	2,531	2,813	3,094	3,375	3,656	3,938	4,219	4,500	4,781	5,063	5,344	5,625
20	1,500	1,800	2,100	2,400	2,700	3,000	3,300	3,600	3,900	4,200	4,500	4,800	5,100	5,400	5,700	6,000
21,25	1,594	1,913	2,231	2,550	2,869	3,188	3,506	3,825	4,144	4,463	4,781	5,100	5,419	5,738	6,056	6,375
22,5	1,688	2,025	2,363	2,700	3,038	3,375	3,713	4,050	4,388	4,725	5,063	5,400	5,738	6,075	6,413	6,750
23,75	1,781	2,138	2,494	2,850	3,206	3,563	3,919	4,275	4,631	4,988	5,344	5,700	6,056	6,413	6,769	7,125
25	1,875	2,250	2,625	3,000	3,375	3,750	4,125	4,500	4,875	5,250	5,625	6,000	6,375	6,750	7,125	7,500
27,5	2,063	2,475	2,888	3,300	3,713	4,125	4,538	4,950	5,363	5,775	6,188	6,600	7,013	7,425	7,838	8,250
30	2,250	2,700	3,150	3,600	4,050	4,500	4,950	5,400	5,850	6,300	6,750	7,200	7,650	8,100	8,550	9,000
32,5	2,438	2,925	3,413	3,900	4,388	4,875	5,363	5,850	6,338	6,825	7,313	7,800	8,288	8,775	9,263	9,750
35	2,625	3,150	3,675	4,200	4,725	5,250	5,775	6,300	6,825	7,350	7,875	8,400	8,925	9,450	9,975	10,500
37,5	2,813	3,375	3,938	4,500	5,063	5,625	6,188	6,750	7,313	7,875	8,438	9,000	9,563	10,125	10,688	11,250
40	3,000	3,600	4,200	4,800	5,400	6,000	6,600	7,200	7,800	8,400	9,000	9,600	10,200	10,800	11,400	12,000
42,5	3,188	3,825	4,463	5,100	5,738	6,375	7,013	7,650	8,288	8,925	9,563	10,200	10,838	11,475	12,113	12,750

Školení pro pacienty léčené kontinuální intravenózní infuzí pomocí ambulantní pumpy

Lékařský tým odpovídající za terapii musí zajistit, aby byl pacient řádně vyškolen a dostatečně kompetentní k používání zvoleného infuzního zařízení. Osobní instruktáž a dohled mají trvat tak dlouho, dokud není pacient způsobilý k výměně infuzí, úpravě rychlosti průtoku/dávek dle pokynů a k řešení běžných alarmů zařízení. Pacienti musí být vyškoleni ve správných aseptických technikách při přípravě infuzního zásobníku pro treprostinil a při plnění infuzních hadiček a spojek. Pacientovi musí být poskytnut písemný návod, buď od výrobce pumpy, nebo specificky upravený návod od předepisujícího

lékaře. Návod má obsahovat požadované obvyklé činnosti při podávání léku, rady, jak řešit ucpání a jiné alarmy pumpy a podrobnosti, koho kontaktovat v případě neodkladného zásahu.

Minimalizace rizika infekcí krevního řečiště souvisejících s použitím katetru při použití ambulantní pumpy

Věnujte zvýšenou pozornost následujícím pokynům, které pomáhají minimalizovat riziko infekcí krevního řečiště souvisejících s použitím katetru u pacientů, kterým je podáván treprostinil intravenózní infuzí pomocí ambulantní pumpy (viz bod 4.4) Tyto pokyny jsou v souladu s aktuálními pokyny nejlepší praxe pro prevenci infekcí krevního řečiště souvisejících s použitím katetru a zahrnují:

Obecné zásady

- Použití centrálního žilního katetru s manžetou vedeného podkožním tunelem (CVC) s minimálním počtem portů.
- využití technik se sterilní bariérou při zavádění CVC.
- využívání správné hygieny rukou a aseptických technik při zavádění, výměně, přístupu, opravě katetru nebo při kontrole místa zavedení katetru a/nebo jeho zakrytí obvazem.
- místo zavedení katetru má být překryto sterilní gázou (výměna každé dva dny) nebo sterilním, transparentním, semipermeabilním krytím (výměna nejméně jednou za sedm dní).
- krytí má být vyměněno při jakémkoliv navlhnutí, uvolnění, znečištění nebo po vyšetření místa vpichu.
- nepoužívejte lokální antibiotické masti nebo krémy, protože podporují vznik mykotické infekce a výskyt bakterií rezistentních na antibiotika.

Doba použití zředěného roztoku treprostinilu

- maximální doba použitelnosti zředěného přípravku nemá být delší než 24 hodin.

Použití in-line filtru 0,2 mikronů

- mezi infuzní hadičku a hrdlo katetru se musí vložit filtr velikosti 0,2 mikrometru a musí se vyměňovat každých 24 hodin vždy v době, kdy se provádí výměna infuzního zásobníku.

Další dvě doporučení, která jsou potenciálně důležitá pro prevenci vodou přenášených gramnegativních infekcí krevního řečiště, se týkají manipulace s hrdlem katetru. Tato doporučení zahrnují:

Použití systému uzavřeného hrdla s dělicí přepážkou

- použití systému uzavřeného hrdla (lépe s dělicí přepážkou než s mechanickým ventilem) zajistí, že lumen katetru bude utěsněn při každém odpojení infuzního systému. Tím se zabrání riziku expozice mikrobiální kontaminaci.
- zařízení s uzavřeným hrdlem a dělicí přepážkou má být vyměněno jednou za 7 dní.

Infuzní systém s připojením Luer lock

Riziko kontaminace gramnegativními organismy přenášenými vodou se pravděpodobně zvýší, pokud je spojka Luer lock při výměně infuzní linky nebo uzavřeného hrdla vlhká. Proto:

- je třeba zabránit plavání a ponoření infuzního systém v místě připojení k hrdlu katetru.
- při výměně zařízení s uzavřeným hrdlem nesmí být v závitech spojky Luer lock viditelná žádná voda.
- infuzní linka se má odpojovat od systému s uzavřeným hrdlem pouze jednou za 24 hodin, a to při její výměně.

4.3. Kontraindikace

- Známá hypersenzitivita na treprostinil nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Plicní arteriální hypertenze související s venookluzivní chorobou.
- Městnavé srdeční selhání způsobené těžkou dysfunkcí levé komory.
- Těžká porucha funkce jater (třída C dle Child-Pugha).
- Aktivní gastrointestinální vřed, intrakraniální krvácení, zranění nebo jiné krvácivé stavy.
- Vrozené nebo získané defekty chlopní s klinicky relevantní myokardiální dysfunkcí, která nesouvisí s plicní hypertenzí.
- Závažná ischemická choroba srdeční nebo nestabilní angina pectoris; infarkt myokardu v uplynulých šesti měsících; dekompenzované srdeční selhání, pokud není pod pečlivým lékařským dohledem; závažné arytmie, cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda) v uplynulých 3 měsících.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Rozhodnutí zahájit léčbu treprostinilem musí zohlednit vysokou pravděpodobnost, že kontinuální infuze bude muset být aplikována po dlouhou dobu. Proto je třeba pečlivě posoudit schopnost pacienta snášet zavedený katetr a být za něj a infuzní soupravu zodpovědný.

Treprostinil je silné plicní a systémový vazodilatans. U pacientů s nízkým systémovým arteriálním tlakem může léčba treprostinilem zvýšit riziko systémové hypotenze. Léčba se nedoporučuje pacientům se systolickým arteriálním tlakem nižším než 85 mmHg.

Doporučuje se monitorovat systémový krevní tlak a tepovou frekvenci během jakékoli změny v dávkování a instruovat pacienta, aby zastavil infuzi, pokud se objeví příznaky hypotenze nebo je zjištěn systolický krevní tlak o hodnotě 85 mmHg nebo nižší.

Náhlé ukončení nebo významné snížení dávky treprostinilu může způsobit návrat plicní arteriální hypertenze (viz bod 4.2).

Pokud se u pacienta vyvine v průběhu léčby treprostinilem plicní edém, je třeba vzít v úvahu možnost přidružené plicní venookluzivní choroby. Léčba musí být ukončena.

Obézní pacienti (BMI vyšší než 30 kg/m²) vylučují treprostinil pomaleji.

Prospěšnost subkutánní léčby treprostinilem u pacientů se závažnější plicní arteriální hypertenzí (funkční třída IV dle NYHA) nebyla dosud stanovena.

Poměr účinnosti a bezpečnosti treprostinilu nebyl studován u plicní arteriální hypertenze spojené s levo-pravým srdečním shuntem, portální hypertenzí nebo při infekci HIV.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin má být prováděno opatrně (viz bod 4.2).

Opatrnosti je třeba v situacích, kdy může treprostinil zvýšit riziko krvácení inhibicí agregace trombocytů.

Tento léčivý přípravek obsahuje 74,16 mg sodíku v jedné 20ml injekční lahvičce, což odpovídá 3,71 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Současné podávání inhibitoru enzymu cytochromu P450 (CYP) 2C8 (např. gemfibrozil) může zvýšit expozici (C_{max} i AUC) treprostinilu. Zvýšená expozice pravděpodobně zvyšuje nežádoucí účinky spojené s podáváním treprostinilu. Je třeba zvážit snížení dávky treprostinilu (viz bod 4.5).

Současné podávání induktoru enzymu CYP2C8 (např. rifampicin) může snížit expozici treprostinilu. Snížená expozice pravděpodobně snižuje klinickou účinnost léku. Je třeba zvážit zvýšení dávky treprostinilu (viz bod 4.5).

Nežádoucí účinky připisované intravenóznímu systému podávání léčiva:

U pacientů, kterým je podáván treprostinil intravenózní infuzí, byly hlášeny infekce krevního řečiště a sepse spojené s centrálním žilním katetrem. Tato rizika mohou být důsledkem systému podávání léčiva. Centrum pro kontrolu nemocí provedlo retrospektivní průzkum sedmi center ve Spojených státech, která používala intravenózní treprostinil podávaný ambulantní pumpou k léčbě PAH a zjistila incidenci infekcí krevního řečiště souvisejících s katetrem v počtu 1,10 případů na 1000 dnů používání katetru. Lékaři mají vzít v úvahu množství možných gramnegativních a grampozitivních organismů, které mohou infikovat pacienty s dlouhodobými centrálními žilními katetry. Proto je kontinuální subkutánní infuze neředěného treprostinilu preferovanou cestou podání.

Lékařský tým odpovědný za tuto léčbu se musí zajistit, že je pacient řádně vyškolen a dostatečně kompetentní k používání zvoleného infuzního systému (viz bod 4.2).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které je nutno uvážit

+ Diuretika, antihypertenziva či jiná vazodilatancia

Souběžné podávání treprostinilu s diuretiky, antihypertenzivy nebo jinými vazodilatancii zvyšuje riziko systémové hypotenze.

+ Inhibitory agregace trombocytů, včetně NSAID a antikoagulancií

Treprostinil může inhibovat funkci trombocytů. Souběžné podávání treprostinilu s inhibitory agregace trombocytů, včetně NSAID, donorů oxidu dusnatého nebo antikoagulancií, může zvýšit riziko krvácení. Pacienti užívající antikoagulancia mají být důkladně sledováni na základě obecných lékařských doporučení pro monitorování podobné léčby. U pacientů užívajících antikoagulancia je třeba se vyhnout souběžnému podávání jiných inhibitorů trombocytů. Kontinuální subkutánní infuze treprostinilu nemá žádný vliv na farmakodynamiku nebo farmakokinetiku jednotlivé dávky (25 mg) warfarinu. Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních interakcích vedoucích ke zvýšení rizika krvácení v případě, že je treprostinil předepsán současně s donory oxidu dusnatého.

+ Furosemid

Plazmatická clearance treprostinilu může být mírně snížena u pacientů léčených furosemidem. Tato interakce pravděpodobně vzniká běžnými metabolickými vlastnostmi sdílenými oběma sloučeninami (glukurokonjugace karboxylové skupiny).

+ Induktory/inhibitory enzymu cytochromu P450 (CYP) 2C8

Gemfibrozil: Farmakokinetické studie perorálního podávání treprostinil-diolaminu u člověka naznačují, že současné podávání inhibitoru enzymu cytochromu P450 (CYP) 2C8 gemfibrozilu zdvojnásobuje expozici (C_{max} a AUC) treprostinilu. Nebylo prokázáno, jestli je bezpečnost a účinnost treprostinilu podávaného parenterální (subkutánní nebo intravenózní) cestou ovlivňováno inhibitory CYP2C8. Pokud je inhibitor CYP2C8 (např. gemfibrozil, trimetoprim a deferasirox) přidán nebo odebrán z pacientovy medikace po období titrace, má se zvážít úprava dávky treprostinilu.

Rifampicin: Farmakokinetické studie perorálního podávání treprostinil-diolaminu u člověka naznačují, že souběžné podávání induktoru enzymu CYP2C8 rifampicinu snižuje expozici treprostinilu (o přibližně 20 %). Nebylo prokázáno, jestli je bezpečnost a účinnost treprostinilu podávaného parenterální (subkutánní nebo intravenózní) cestou ovlivňováno rifampicinem. Pokud je rifampicin přidán nebo odebrán z pacientovy medikace po období titrace, má se zvážít úprava dávky treprostinilu.

Induktory CYP2C8 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a třezalka tečkovaná) mohou snížit expozici treprostinilu. Pokud je induktor CYP2C8 přidán nebo odebrán z pacientovy medikace po období titrace, má se zvážít úprava dávky treprostinilu.

+ Bosentan

Farmakokinetické studie u člověka prováděné s bosentanem (250 mg/den) a treprostinil-diolaminem (perorální dávka 2 mg/den) neprokázaly žádné farmakokinetické interakce mezi treprostinilem a bosentanem.

+ Sildenafil

Farmakokinetické studie u člověka prováděné se sildenafilem (60 mg/den) a treprostinil-diolaminem (perorální dávka 2 mg/den) neprokázaly žádné farmakokinetické interakce mezi treprostinilem a sildenafilem.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou dostupné adekvátní údaje týkající se podávání treprostinilu těhotným ženám. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Treprostinil Tillomed se má podávat v těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínos pro matku převáží potencionální riziko pro plod.

Ženy ve fertilním věku

Během léčby treprostinilem se doporučuje používat antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se treprostinil vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojícím ženám používajícím přípravek Treprostinil Tillomed má být doporučeno, aby přestaly kojit.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zahájení léčby nebo změny dávkování mohou být spojeny s nežádoucími účinky, jako je symptomatická systémová hypotenze nebo závratě, což může zhoršit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky treprostinilu pozorované v placebem kontrolovaných studiích a po uvedení přípravku na trh jsou seřazeny podle frekvence výskytu takto:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), velmi vzácné ($< 1/10,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

TRÍDA SYSTÉMOVÝCH ORGÁNŮ	NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK	FREKVENCE
Infekce a infestace	Infekce krevního řečiště, sepse, bakteriémie spojená se zavedením centrálního žilního katetru**	Není známo
	Infekce v místě podání infuze, tvorba abscesu v místě podání subkutánní infuze	Není známo
	Celulitida	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Trompocytopenie	Není známo
	Bolest hlavy	Velmi časté

Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
Srdeční poruchy	Srdeční selhání s vysokým srdečním výdejem	Není známo
Cévní poruchy	Vazodilatace, zrudnutí	Velmi časté
	Hypotenze	Časté
	Krvácivá příhoda [§]	Časté
	Tromboflebitida*	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea	Velmi časté
	Zvracení	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Velmi časté
	Svědění	Časté
	Generalizované vyrážky (makulární nebo papulární charakter)	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest čelisti	Velmi časté
	Myalgie, artralgie	Časté
	Bolest končetin	Časté
	Bolest kostí	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě vpichu, reakce v místě vpichu, krvácení nebo hematoma.	Velmi časté
	Otok	Časté
Pouchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Není známo
Infekce a infestace	Infekce krevního řečiště spojená s centrálním žilním katetrem, sepse, bakteriémie**	Není známo
	Infekce v místě infuze, tvorba abscesu v místě subkutánní infuze	Není známo
	Celulitida	Není známo

* Byly hlášeny případy tromboflebitidy spojené s periferní intravenózní infuzí.

** Byly hlášeny život ohrožující a fatální případy.

§ Viz bod "Popis vybraných nežádoucích účinků"

Popis vybraných nežádoucích účinků

Krvácivé příhody

Jak se očekávalo, byly u této populace pacientů s vysokým podílem pacientů léčených antikoagulancii krvácivé epizody časté. Vzhledem ke svému vlivu na agregaci trombocytů může treprostinil zvyšovat riziko krvácení, jak bylo pozorováno v kontrolovaných klinických studiích, kde došlo ke zvýšení incidence epistaxe a gastrointestinálního (GI) krvácení (zahrnujícího gastrointestinální hemoragie, rektální hemoragie, hemoragie z dásní a melény). Vyskytly se také případy hemoptýzy, hematemaze a hematurie, ale vyskytly se se stejnou nebo nižší frekvencí než ve skupině s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9. Předávkování

Příznaky předávkování treprostinilem jsou podobné účinkům, které pravděpodobně omezují zvýšení dávky; zahrnují zrudnutí, bolest hlavy, hypotenzi, nauzeu, zvracení a průjem. Pacienti s příznaky předávkování mají okamžitě snížit nebo přerušit svou dávku treprostinilu v závislosti na závažnosti příznaků, dokud příznaky předávkování neodezní. Dávkování má být obnoveno s opatrností pod lékařským dohledem a pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se nežádoucí příznaky znovu neprojeví.

Není známo žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ANTIAGREGANCIA KROMĚ HEPARINU

ATC kód: B01AC21

Mechanismus účinku:

Treprostinil je analogem prostacyklinu.

Má přímý vazodilatační účinek na plicní a systémový arteriální oběh a inhibuje agregaci trombocytů.

U zvířat vazodilatační účinky snižují oboustranný afterload, zvyšují srdeční výdej a tepový objem. Účinek treprostinilu na tepovou frekvenci u zvířat se liší dle dávky. Nebyly pozorovány žádné zvláštní účinky na srdeční vedení.

Údaje o účinnosti u dospělých s plicní arteriální hypertenzí:

Studie se subkutánně podávaným treprostinilem

Proběhly dvě randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie fáze III, při kterých byl treprostinil podáván subkutánní kontinuální infuzí pacientům se stabilní plicní arteriální hypertenzí. Do dvou studií bylo zařazeno celkem 469 dospělých: 270 pacientů s idiopatickou nebo hereditární plicní arteriální hypertenzí (skupina s treprostinilem = 134 pacientů; skupina s placebem = 136 pacientů), 90 pacientů s plicní arteriální hypertenzí spojenou s poruchami pojivové tkáně (většinou sklerodermií) (skupina s treprostinilem = 41 pacientů; skupina s placebem = 49 pacientů) a 109 pacientů s plicní arteriální hypertenzí spojenou s vrozenou srdeční vadou s levo-pravým zkratem (treprostinil =

58 pacientů; placebo = 51 pacientů). Na počátku byla průměrná délka při šestiminutovém testu chůzí 326 metrů + 5 ve skupině dostávající treprostinil subkutánní infuzí a 327 metrů + 6 ve skupině dostávající placebo. Dávka obou srovnávaných léčeb se během studie postupně navyšovala podle symptomů plicní arteriální hypertenze a klinické snášenlivosti. Střední dávka dosáhla po 12 týdnech 9,3 ng/kg/min ve skupině s treprostinilem a 19,1 ng/kg/min ve skupině s placebem. Po 12 týdnech léčby činila střední odchylka v šestiminutovém testu chůzí ve srovnání s výchozí hodnotou vypočtenou z globální populace z obou studií -2 metry ± 6,61 metrů u pacientů používajících treprostinil a -21,8 metrů ± 6,18 metrů v skupině s placebem. Tyto výsledky odrážejí průměrný léčebný účinek, hodnocený na základě šestiminutového testu chůzí, 19,7 metrů ($p = 0,0064$) v porovnání s placebem u globální populace z obou studií. Střední změny ve srovnání s výchozími hodnotami v hemodynamických parametrech (střední tlak v plicnici (PAPm)), tlak v pravé síni (RAP), plicní vaskulární rezistence (PVR), srdeční index (CI) a žilní saturace kyslíkem (SvO₂) ukázaly, že treprostinil je superiorní vůči placebu. Zlepšení známek a příznaků plicní hypertenze (synkopa, závrať, bolest na hrudi, únava a dušnost) bylo statisticky významné ($p < 0,0001$). Navíc se u pacientů léčených treprostinilem po 12 týdnech zlepšilo i hodnocení dušnosti/únavy (Dyspnoea-Fatigue Rating) a Borgovo skóre dušnosti (Borg Dyspnoea Score) ($p < 0,0001$). Analýza kombinovaného kritéria zahrnujícího zlepšení pohybové kapacity (šestiminutový test chůzí) po 12 týdnech nejméně o 10 % ve srovnání s výchozí hodnotou, zlepšení po 12 týdnech alespoň o jednu třídu NYHA ve srovnání s výchozí hodnotou a absenci zhoršení plicní hypertenze společně s nedostatkem úmrtí hlášených před 12. týdnem u globální populace v obou studiích ukázala, že počet subjektů reagujících na treprostinil je 15,9 % (37/233), zatímco počet subjektů reagujících na placebo je 3,4 % (8/236). Analýza podskupiny globální populace prokázala statisticky významný účinek léčby treprostinilem ve srovnání s placebem v šestiminutovém testu chůzí u subjektů s idiopatickou nebo hereditární plicní arteriální hypertenzí ($p = 0,043$), nikoli však u skupiny s plicní arteriální hypertenzí spojenou se sklerodermií nebo vrozenou kardiopatií.

Účinek pozorovaný v primárním cílovém parametru (tj. změna ve vzdálenosti šestiminutové chůzí po 12 týdnech léčby) byl menší, než jaký byl pozorován v minulosti u bosentanu, iloprostu nebo epoprostenolu.

Nebyla provedena žádná studie, která by přímo srovnávala intravenózní infuzi treprostinilu a epoprostenolu.

Nebyly provedeny žádné specifické studie týkající se dětí s PAH.

Neexistují žádné údaje z klinických studií provedených s aktivním komparátorem u pacientů s PAH.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U člověka je obvykle dosaženo rovnovážné plazmatické koncentrace za 15 až 18 hodin po zahájení buď subkutánní nebo intravenózní infuze treprostinilu. Rovnovážná plazmatická koncentrace treprostinilu je závislá na dávce při rychlosti infuze 2,5 až do 125 ng/kg/min.

Subkutánní a intravenózní podání treprostinilu bylo prokázáno jako bioekvivalentní v rovnovážném stavu při dávce 10 ng/kg/min.

Distribuce

Střední distribuční objem se u treprostinilu pohyboval v rozsahu od 1,11 do 1,22 l/kg.

Biotransformace a eliminace

Střední zdánlivý poločas eliminace po subkutánním podání se pohyboval od 1,32 do 1,42 hodin po infuzi trvající více než 6 hodin, 4,61 hodin po infuzi trvající více než 72 hodin a 2,93 hodin po infuzi trvající alespoň tři týdny a plazmatická clearance se pohybovala od 586,2 do 646,9 ml/kg/h. Clearance je snížena u obézních subjektů (BMI > 30 kg/m²).

Ve studii prováděné u zdravých dobrovolníků používajících [¹⁴C] radioaktivní treprostinil bylo 78,6 % resp. 13,4 % subkutánní radioaktivní dávky vyloučeno močí resp. stolicí během 224 hodin. Nebyl nalezen žádný významný metabolit. Pět metabolitů bylo zjištěno v moči v rozmezí od 10,2 % do 15,5 % podané dávky. Těchto pět metabolitů tvořilo celkem 64,4 %. Tři jsou produktem oxidace 3-hydroxyloctylového postranního řetězce, jeden je glukuro-konjugovaný derivát (treprostinil glukuronid) a jeden je neidentifikovatelný. Pouze 3,7 % dávky bylo zjištěno v moči jako nezměněné výchozí léčivo.

V sedmidenní farmakokinetické studii chronického dávkování u 14 zdravých dobrovolníků s dávkami treprostinilu od 2,5 do 15 ng/kg/min podávanými ve formě subkutánní infuze byla dosažena nejvyšší hodnota koncentrace treprostinilu v rovnovážném stavu v plazmě dvakrát (v 1:00 resp. v 10:00) a nejnižší hodnoty také dvakrát (v 7:00 resp. v 16:00). Maximální koncentrace byly přibližně o 20 % až 30 % vyšší než minimální koncentrace.

Studie *in vitro* neprokázala žádný inhibiční potenciál treprostinilu na lidské jaterní isoenzymy mikrosomálního cytochromu P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A).

Navíc podání treprostinilu nemělo žádný indukční vliv na jaterní mikrosomální protein, na celkový obsah cytochromu (CYP) P 450 nebo na aktivitu isoenzymů CYP1A, CYP2B a CYP3A. Byly provedeny studie lékových interakcí s paracetamolem (v dávce 4 g/den) a warfarinem (v dávce 25 mg/den) u zdravých dobrovolníků. Tyto studie neprokázaly žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku treprostinilu. Studie prováděná s warfarinem nezjistila žádnou zjevnou farmakodynamickou nebo farmakokinetickou interakci mezi treprostinilem a warfarinem.

Metabolismus treprostinilu se týká především CYP2C8.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater:

U pacientů s portopulmonální hypertenzí a lehkou (n=4) nebo středně těžkou (n=5) jaterní insuficiencí měl treprostinil v subkutánní dávce 10 ng/kg/min podávané po dobu 150 minut AUC_{0-24 hodin}, které bylo zvýšené o 260 % resp. 510 % ve srovnání se zdravými subjekty. Clearance u pacientů s jaterní insuficiencí byla snížena až o 80 % ve srovnání se zdravými subjekty (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (n = 8), která vyžadovala dialýzu, nevedlo perorální podání 1 mg treprostinilu před dialýzou a po ní k významné změně AUC_{0-inf} ve srovnání se zdravými subjekty.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V 13- a 26týdenních studiích kontinuální subkutánní infuze sodné soli treprostinilu byly u potkanů a psů pozorovány reakce v místech vpichu infuze (edém/erytém, hmatná zduření/otoky, bolest/citlivost na dotek). Při podávání dávky ≥ 300 ng/kg/min byly u psů pozorovány závažné klinické účinky (hypoaktivita, zvracení, řídká stolice a edémy místa vpichu infuze) a úmrtí (spojená s intestinální intususcepcí a výhřezem rekta). Střední plazmatická hladina treprostinilu v ustáleném stavu byla u těchto zvířat 7,85 ng/ml. Takovéto plazmatické hodnoty mohou být dosaženy u člověka léčeného infuzí treprostinilu při dávce > 50 ng/kg/min.

Jelikož nebylo prokázáno trvale dostatečné působení treprostinilu v žádné dávce testované v reprodukčních studiích na potkanech, mohou být tyto studie nedostatečné ke zjištění možných účinků na fertilitu, prenatální a postnatální vývoj.

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech, které by hodnotily kancerogenní potenciál treprostinilu. Studie mutagenicity *in vitro* a *in vivo* neprokázaly, že by měl treprostinil nějaké mutagenní nebo klastogenní účinky.

Lze shrnout, že preklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Metakresol
Dihydrát natrium-citrátu
Roztok hydroxidu sodného k úpravě pH
Kyselina chlorovodíková k úpravě pH
Voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

Vzhledem k absenci studií kompatibility tento léčivý přípravek nemá být mísen s jinými léčivými přípravky, kromě sterilní vody pro injekci nebo 0,9% (w/v) injekcí chloridu sodného (viz bod 6.6).

6.3. Doba použitelnosti

Neotevřené: 3 roky

Po prvním otevření: 30 dnů

Doba použitelnosti při kontinuální subkutánní infuzi

Chemická a fyzikální stabilita jednoho zásobníku (stříkačky) neředěného treprostinilu podávaného subkutánně po otevření před použitím byla prokázána na dobu 72 hodin při 37 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyvolá riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Doba použitelnosti při kontinuální intravenózní infuzi s použitím ambulantní pumpy

Chemická a fyzikální stabilita jednoho zásobníku (stříkačky) ředěného treprostinilu podávaného pomocí ambulantní pumpy byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 2–8 °C, 20–25 °C a 40 °C.

Aby se však minimalizovalo riziko infekcí krevního řečiště, maximální doba podávání naředěného treprostinilu nemá být delší než 24 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření a naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku jsou popsány v bodu 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

20ml čirá skleněná injekční lahvička uzavřená tmavě šedým bromobutylovým pryžovým uzávěrem o velikosti 20 mm se čtyřmi značkami rovnoměrně rozmístěnými 90° od sebe a s kroužkem uprostřed a zapečetěná 20mm matně žlutým odtrhovacím uzávěrem.

Injekční lahvičky jsou baleny ve vnější krabičce.

Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Treprostinil Tillomed se má používat nezředěný, pokud je podáván kontinuální subkutánní infuzí (viz bod 4.2).

Přípravek Treprostinil Tillomed se má ředit buď sterilní vodou pro injekci, nebo 0,9 % (w/v) injekčním roztokem chloridu sodného, pokud se podává kontinuální intravenózní infuzí (viz bod 4.2).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tillomed Pharma GmbH, Mittelstraße 5/5A, 12529 Schönefeld, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

83/501/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 9. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 10. 2023