

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Treprostinil Alpha-Medical 2,5 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 2,5 mg treprostinila u obliku treprostinilnatrija.

Jedna bočica s 20 ml otopine sadrži 50 mg treprostinila u obliku treprostinilnatrija. (natrijeva sol stvara se *in situ* tijekom proizvodnje lijeka).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Natrij: 74,9 mg u svakoj bočici od 20 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju (za supkutanu ili intravensku primjenu).

Bistra bezbojna do blago žuta otopina pH vrijednosti između 6,0 i 7,2.

Osmolalnost: između 255 i 305 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje idiopatske ili obiteljske plućne arterijske hipertenzije (PAH) u svrhu poboljšanja podnošenja tjelesnih napora i simptoma bolesti u bolesnika klasificiranih prema NYHA (*New York Heart Association*) u funkcionalnu klasu III.

4.2. Doziranje i način primjene

Treprostinil Alpha-Medical se primjenjuje putem kontinuirane potkožne ili intravenske infuzije. Zbog rizika povezanih s trajno postavljenim centralnim venskim kateterom uključujući ozbiljne infekcije krvi, prednost se daje potkožnoj infuziji (nerazrijeđenoj) kao načinu primjene, dok kontinuirana intravenska primjena treba biti rezervirana za bolesnike stabilizirane na potkožnoj infuziji treprostinila koji više ne podnose potkožni put primjene i u kojih se ovi rizici smatraju prihvatljivima.

Samo liječnici kliničari s iskustvom u liječenju plućne hipertenzije smiju propisati i nadzirati liječenje.

Doziranje

Odrasli

Započinjanje liječenja prostaciklinskom terapijom u bolesnika koji je prije nisu primali:

Liječenje smije započeti samo pod strogim liječničkim nadzorom u bolničkim uvjetima, gdje se može pružiti intenzivna skrb.

Preporučena početna brzina infuzije je 1,25 ng/kg/min. Ako bolesnik ne podnosi ovu početnu dozu, brzina infuzije mora se smanjiti na 0,625 ng/kg/min.

Prilagodba doze

Brzina infuzije smije se povećavati uz liječnički nadzor za 1,25 ng/kg/min na tjedan tijekom prva četiri tjedna liječenja i zatim za 2,5 ng/kg/min na tjedan.

Doza se mora prilagoditi svakom pojedinom bolesniku uz nadzor liječnika, da bi se postigla doza održavanja koju bolesnik podnosi i pri kojoj dolazi do poboljšanja simptoma.

U glavnim ispitivanjima, koja su trajala 12 tjedana, djelotvornost se mogla održavati samo ukoliko se doza povećavala u prosjeku 3-4 puta na mjesec. Cilj je dugotrajne prilagodbe doziranja utvrditi dozu uz koju su simptomi plućne arterijske hipertenzije (PAH-a) poboljšani, dok su ekscesivni farmakološki učinci treprostinila svedeni na minimum.

Nuspojave, kao što su navale crvenila, glavobolja, hipotenzija, mučnina, povraćanje i proljev, općenito ovise o primijenjenoj dozi treprostinila. Nuspojave mogu nestati s nastavkom liječenja, ali ako traju ili bolesniku postanu nepodnošljive, brzina infuzije može se smanjiti da bi se ublažila jačina nuspojava.

Tijekom faze praćenja, u kliničkim ispitivanjima, srednja doza koja se postigla nakon 12 mjeseci bila je 26 ng/kg/min, nakon 24 mjeseca 36 ng/kg/min i nakon 48 mjeseci 42 ng/kg/min.

U bolesnika s pretilošću (težina $\geq 30\%$ idealne) početna doza i povećanje doze nakon toga moraju se zasnivati na idealnoj tjelesnoj težini.

Nagli prestanak primjene ili iznenadno znatno sniženje doze treprostinila može prouzročiti ponovno pogoršanje plućne arterijske hipertenzije. Stoga se preporučuje izbjegavati prekid terapije treprostinilom te nakon naglog slučajnog sniženja doze ili privremenog prestanka primjene čim prije ponovno uvesti infuziju. Optimalnu strategiju za ponovno uvođenje infuzije treprostinila trebaju odrediti liječnici s odgovarajućim medicinskim znanjem u svakog bolesnika posebno. U većini slučajeva, nakon prekida od nekoliko sati, infuzija treprostinila može se ponovno započeti istom brzinom doze. Kod dugotrajnijih prekida može biti potrebno ponovno titrirati dozu Treprostinila Alpha-Medical.

Stariji bolesnici

U klinička ispitivanja treprostinila nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina starosti pa se nije moglo niti utvrditi reagiraju li drugačije od mlađih. U populacijskoj farmakokinetičkoj (PK) analizi na starijoj populaciji, klirens treprostinila u plazmi bio je smanjen 20%. Uglavnom je važno pažljivo odrediti dozu u starijih bolesnika, vodeći računa o većoj učestalosti smanjene funkcije jetre, bubrega i srca te o popratnim bolestima ili terapiji drugim lijekovima.

Djeca i adolescenti

Malo je podataka o bolesnicima ispod 18 godina starosti. Dostupna klinička ispitivanja nisu ustanovila jesu li djelotvornost i sigurnost preporučene sheme doziranja primjenjive i u djece i adolescenata.

Rizična populacija

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost treprostinilu u plazmi (površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme; AUC) povećava se od 260% do 510% kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre, odnosno Child-Pugh stadija A i B. Klirens treprostinila iz plazme je smanjen do 80% u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se savjetuje oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog rizika od povećane sustavne izloženosti lijeku, što može smanjiti podnošenje lijeka i dovesti do povećanja nuspojava ovisnih o dozi.

Početnu dozu treprostinila treba sniziti na 0,625 ng/kg/min, a sva postupna povećanja treba provoditi oprezno.

Oštećenje funkcije bubrega

Obzirom na to da nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, nisu uspostavljene preporuke za liječenje tih bolesnika. Kako se treprostinil i njegovi metaboliti najvećim dijelom izlučuju putem mokraće, preporučuje se oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega da bi se spriječile štetne posljedice povezane s mogućim povećanjem sustavne izloženosti lijeku.

Postupak prelaska na intravensko liječenje epoprostenolom

Kad se mora prijeći na intravensko liječenje epoprostenolom, fazu prelaska treba provesti pod strogim liječničkim nadzorom. Sljedeća predložena shema prelaska s jednog na drugo liječenje može biti korisna kao smjernica. Infuzije treprostinila bi se prvo trebale polako smanjivati za 2,5 ng/kg/min. Nakon najmanje 1 sata na novoj dozi treprostinila, može se započeti s liječenjem epoprostenolom.

maksimalnoj dozi od 2 ng/kg/min. Doza treprostinila mora se potom smanjivati u intervalima u trajanju od najmanje 2 sata, te se u isto vrijeme mora postupno povisivati doza epoprostenola nakon što se početna doza održavala tijekom najmanje jednog sata.

Način primjene

Primjena kontinuiranom potkožnom infuzijom

Treprostinil Alpha-Medical se primjenjuje kontinuirano potkožnom infuzijom pomoću potkožnog katetera i prijenosne infuzijske pumpe.

Da bi se izbjegli mogući prekidi u davanju lijeka, bolesnik mora imati pristup pomoćnoj infuzijskoj pumpi i priboru za potkožnu infuziju u slučaju da nastupi kvar opreme za primjenu lijeka.

Prijenosna infuzijska pumpa za potkožnu primjenu Treprostinil Alpha-Medicala trebala bi:

- 1) biti mala i lagana,
- 2) omogućiti prilagodbu brzine infuzije u obrocima od oko 0,002 ml/h,
- 3) biti opremljena alarmima u slučaju začepljenja, istrošenosti baterije, pogreške u programiranju i kvara na motoru,
- 4) biti točna u rasponu od +/- 6% programirane brzine davanja doze,
- 5) biti pokretana pozitivnim tlakom (kontinuirani ili pulsni).

Spremnik mora biti napravljen od polivinilklorida, polipropilena ili stakla.

Bolesnici moraju biti potpuno obučeni o uporabi i programiranju pumpe, te načinu spajanja i održavanja infuzijskog kompleta.

Ispiranje infuzijske linije dok je ona povezana s bolesnikom može izazvati slučajno predoziranje
Brzine infuzije ∇ (ml/sat) izračunavaju se prema sljedećoj formuli:

$$\nabla \text{ (ml/sat)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times W \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{koncentracija Treprostinila Alpha-Medical (mg/ml)}]$$

D = propisana doza izražena u ng/kg/min

W = tjelesna težina bolesnika izražena u kg

Treprostinil Alpha-Medical dostupan je u koncentracijama od 1 mg/ml, 2,5 mg/ml i 5 mg/ml.

Za potkožnu infuziju daje se **nerazrijeđeni** Treprostinil Alpha-Medical prema izračunatoj brzini davanja potkožne infuzije (ml/sat) na temelju propisane doze za bolesnika (ng/kg/min), tjelesne težine (kg) i koncentracije Treprostinila Alpha-Medical koji se daje (mg/ml). Jedan spremnik (štrcaljka) nerazrijeđenog Treprostinila Alpha-Medical može se primijeniti unutar 72 sata na temperaturi do 37 °C. Brzina davanja potkožne infuzije izračunava se primjenom sljedeće formule:

$$\text{Brzina davanja potkožne infuzije (ml/sat)} = \frac{\text{Doza (ng/kg/min)} \times \text{Tjelesna težina (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Jačina otopine za infuziju Treprostinila Alpha-Medical (mg/ml)}}$$

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

Primjeri izračuna brzine davanja **potkožne infuzije** su sljedeći:

Primjer broj 1:

Za osobu tjelesne težine 60 kg, brzina davanja potkožne infuzije za preporučenu početnu dozu od 1,25 ng/kg/min, primjenom Treprostinil Alpha-Medical 1 mg/ml otopine za infuziju, izračunava se prema formuli:

$$\text{Brzina davanja} \quad 1,25 \text{ ng/kg/min} \quad \times \quad 60 \text{ kg} \quad \times \quad 0,00006^*$$

$$\text{potkožne infuzije} = \frac{\text{-----}}{\text{1 mg/ml}} = \text{0,005 ml/sat}$$

(ml/sat)

Primjer broj 2:

Za osobu tjelesne težine 65 kg, brzina davanja potkožne infuzije za dozu od 40 ng/kg/min primjenom Treprostinil Alpha-Medical 5 mg/ml otopine za infuziju, izračunava se prema formuli:

$$\text{Brzina davanja potkožne infuzije} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006^*}{\text{5 mg/ml}} = \text{0,031 ml/sat}$$

(ml/sat)

Tablica 1 prikazuje smjernice za brzine davanja Treprostinil Alpha-Medical 2,5 mg/ml otopine za infuziju **za potkožnu primjenu** u bolesnika različite tjelesne težine, koje odgovaraju dozama po jedinici tjelesne težine do 42,5 ng/kg/min.

Tablica 1

Postavke brzine infuzije primijenjene potkožno pumpom (ml/sat) za Treprostinil Alpha-Medical kod koncentracije treprostinila od 2,5 mg/ml

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

- Zasjejena područja pokazuju najveću brzinu infuzije kroz jednu štrcaljku koja se mijenja svaka tri dana

Primjena kontinuiranom intravenskom infuzijom

Treprostinil Alpha-Medical primjenjuje se kontinuiranom intravenskom infuzijom putem centralnog venskog katetera pomoću prijenosne infuzijske pumpe. Može se privremeno primjenjivati i putem periferne venske kanile, po mogućnosti postavljene u veliku venu. Uporaba periferne infuzije tijekom više od nekoliko sati može biti povezana s povećanim rizikom od tromboflebitisa (vidjeti dio 4.8.).

Da bi se izbjegli mogući prekidi u davanju lijeka, bolesnik mora imati pristup pomoćnoj infuzijskoj pumpi i priboru za potkožnu infuziju u slučaju da nastupi kvar opreme.

Prijenosna infuzijska pumpa za intravensku primjenu razrijeđenog Treprostinila Alpha-Medical trebala bi:

- 1) biti mala i lagana,
- 2) omogućiti prilagodbu brzine infuzije u obrocima od oko 0,05 ml/sat. Uobičajena brzina protoka bila bi između 0,4 ml i 2 ml na sat.
- 3) biti opremljena alarmima u slučaju začepljenja/nedostavljanja lijeka, istrošenosti baterije, pogreške u programiranju i kvara na motoru,
- 4) biti točna u rasponu od +/- 6% satne doze ili boljem,
- 5) biti pokretana pozitivnim tlakom. Spremnik treba biti napravljen od polivinilklorida, polipropilena ili stakla.

Treprostinil Alpha-Medical treba razrijediti sterilnom vodom za injekciju ili 0,9% (w/v) otopinom za injekciju natrijevog klorida i primijeniti intravenski kontinuiranom infuzijom putem kirurški postavljenog trajnog centralnog venskog katetera ili privremene periferne venske kanile pomoću infuzijske pumpe za intravensko davanje lijeka.

Kad se koriste odgovarajuća infuzijska pumpa i spremnik, prvo treba odabrati unaprijed utvrđenu brzinu intravenske infuzije kako bi se omogućilo željeno trajanje infuzije. Maksimalno trajanje primjene razrijeđenog Treprostinila Alpha-Medical ne smije biti dulje od 24 sata (vidjeti dio 6.3.).

Tipični spremnici sustava za intravensku infuziju imaju volumene od 20, 50 ili 100 ml. Nakon određivanja potrebne brzine intravenske infuzije (ml/sat) i doze (ng/kg/min) te tjelesne težine (kg) bolesnika, može se izračunati koncentracija (mg/ml) razrijeđenog Treprostinila Alpha-Medical za intravensku primjenu pomoću sljedeće formule:

$$\text{Korak 1}$$

$$\frac{\text{Koncentracija razrijeđenog intravenskog Treprostinila Alpha-Medical (mg/ml)} \times \text{Doza (ng/kg/min)} \times \text{Tjelesna težina (kg)} \times 0,00006}{\text{Brzina intravenske infuzije (ml/sat)}}$$

Količina Treprostinila Alpha-Medical potrebna za pripremu željene koncentracije razrijeđenog intravenskog Treprostinila Alpha-Medical za određenu veličinu spremnika nakon toga može se izračunati pomoću sljedeće formule:

$$\text{Korak 2}$$

$$\frac{\text{Količina Treprostinila (ml)} \times \text{Koncentracija razrijeđenog intravenskog Treprostinila Alpha-Medical (mg/ml)}}{\text{Jačina bočice Treprostinila Alpha-Medical (mg/ml)}} \times \text{Ukupni volumen razrijeđene otopine treprostinila u spremniku (ml)}$$

Izračunata količina Treprostinila Alpha-Medical potom se dodaje u spremnik zajedno s dovoljnim volumenom otapala (sterilna vode za injekcije ili 0,9% otopina za injekciju natrijevog klorida) da bi se u spremniku dobio željeni ukupni volumen.

Primjeri izračunavanja *intravenske infuzije*:

Primjer broj 3:

Za osobu tjelesne težine 60 kg za dozu od 5 ng/kg/min, uz unaprijed određenu brzinu intravenske infuzije od 1 ml/sat i spremnik od 50 ml, koncentracija razrijeđene otopine intravenskog Treprostinila Alpha-Medical izračunala bi se na sljedeći način:

$$\text{Korak 1}$$

$$\frac{\text{Koncentracija razrijeđenog intravenskog Treprostinila Alpha-Medical (mg/ml)}}{= \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/sat}} = 0,018 \text{ mg/ml (18,000 ng/ml)}}$$

Količinu Treprostinila Alpha-Medical (pomoću bočice jačine od 1 mg/ml) potrebnu za ukupnu koncentraciju razrijeđenog Treprostinila Alpha-Medical od 0,018 mg/ml i ukupni volumen od 50 ml treba izračunati na sljedeći način:

$$\text{Korak 2}$$

$$\frac{\text{Količina Treprostinila Alpha-Medical (ml)}}{= \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}}$$

<p style="text-align: center;">H A L M E D 14 - 11 - 2019 O D O B R E N O</p>

Koncentracija razrijeđenog intravenskog Treprostinila Alpha-Medical za osobu u primjeru broj 3 tako bi se pripremila dodavanjem 0,9 ml Treprostinila Alpha-Medical od 1 mg/ml u pogodan spremnik zajedno s dovoljnim volumenom otapala da se u spremniku dobije ukupni volumen od 50 ml. Brzina protoka iz pumpe u ovom bi primjeru bila postavljena na 1 ml/sat.

Primjer broj 4:

Za osobu tjelesne težine 75 kg za dozu od 30 ng/kg/min, uz unaprijed određenu brzinu intravenske infuzije od 2 ml/sat i spremnik od 100 ml, koncentracija razrijeđene otopine intravenskog Treprostinila Alpha-Medical izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 1

**Koncentracija
razrijeđenog
intravenskog
Treprostinila
Alpha-Medical
(mg/ml)**

$$= \frac{30 \text{ ng/kg/min} \quad \times \quad 75 \text{ kg} \quad \times \quad 0,00006}{2 \text{ ml/sat}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ (67,500 \text{ ng/ml})$$

Količina Treprostinila Alpha-Medical (pomoću bočice jačine od 2,5 mg/ml) potrebna za ukupnu koncentraciju razrijeđenog Treprostinila Alpha-Medical od 0,0675 mg/ml i ukupni volumen od 100 ml izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 2

**Količina
Treprostinila
Alpha-Medical
(ml)**

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

Koncentracija razrijeđenog intravenskog Treprostinila Alpha-Medical za osobu iz primjera 4 tako bi se pripremila dodavanjem 2,7 ml Treprostinila Alpha-Medical od 2,5 mg/ml u pogodan spremnik zajedno s dovoljnim volumenom otapala da se u spremniku dobije ukupni volumen od 100 ml. Brzina protoka iz pumpe u ovom bi primjeru bila postavljena na 2 ml/sat.

Tablica 2 nudi smjernice za Treprostinil Alpha-Medical 2,5 mg/ml za volumen (ml) Treprostinila Alpha-Medical koji treba razrijediti u spremniku od 20 ml, 50 ml ili 100 ml (brzina infuzije od 0,4, 1 odnosno 2 ml/sat) bolesnicima različite tjelesne težine, koje odgovaraju dozama po jedinici tjelesne težine do 42,5 ng/kg/min.

Volumen (ml) Treprostinila alpha-Medical koji treba razrijediti u spremnicima ili štrcaljkama

Spremnik od 20 ml (brzina infuzije od 0,4 ml/sat), 50 ml (brzina infuzije od 1 ml/sat), 100 ml (brzina infuzije od 2ml/sat)

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

Obuka bolesnika koji primaju kontinuiranu intravensku infuziju

Klinički tim zadužen za terapiju mora osigurati da bolesnik bude potpuno obučan i osposobljen upotrebljavati odabranu napravu za infuziju. S podučavanjem i nadzorom bolesnika treba nastaviti sve dok se ne procijeni da je bolesnik sposoban promijeniti infuziju, prilagoditi brzinu protoka/doze prema uputama i snalaziti se s uobičajenim alarmima na napravi. Bolesnici moraju biti obučeni za primjenu pravilne aseptičke tehnike kod pripreme spremnika za infuziju Treprostinila Alpha-Medical i pripreme infuzijskih cijevi i spojeva. Bolesniku moraju biti dostupne pisane upute proizvođača ili savjeti koje je posebno napisao nadležni liječnik. Upute uključuju uobičajene normalne radnje za primjenu lijeka, savjet kako riješiti začepljenje i druge alarme pumpe te detalje o tome koga kontaktirati u hitnom slučaju.

Minimizacija rizika od infekcija krvi povezanih s kateterom

Osobita pozornost mora se posvetiti sljedećem, kako bi se pridonijelo smanjenju rizika od infekcija krvi povezanih s kateterom u bolesnika koji primaju Treprostinil Alpha-Medical putem intravenske infuzije (vidjeti dio 4.4.). Ovaj savjet sukladan je važećim smjernicama za najbolju praksu za prevenciju infekcija krvi povezanih s kateterom i uključuje sljedeće:

Opća načela

- uporaba centralnih venskih katetera (CVK) s balonom ili tuneliranih, s minimalnim brojem pripoja (“portova”).
- postavljanje CVK-a pomoću tehnika sterilne barijere.

H A L M E D
14 - 11 - 2019
ODOBRENO

- ispravna higijena ruku i primjena aseptičkih tehnika kod uvođenja, zamjene ili pristupanja kateteru, popravljanja katetera ili kod pregleda i/ili previjanja mjesta na koje je postavljen kateter.
- za pokrivanje mjesta postavljanja katetera treba koristiti sterilnu gazu (koja se mijenja svaka dva dana) ili sterilni, prozirni, polupropusni zavoj (koji se mijenja najmanje svakih sedam dana).
- povoj treba mijenjati uvijek kad postane vlažan, olabavljen ili zaprljan ili nakon pregleda mjesta katetera.
- antibiotske masti ili kreme za topikalnu primjenu ne smiju se nanositi, jer mogu pogodovati razvoju gljivičnih infekcija i rezistentnih bakterija.

Trajanje primjene razrijeđene otopine Treprostinila Alpha-Medical

- maksimalno trajanje primjene razrijeđenog lijeka ne smije biti dulje od 24 sata.

Uporaba filtera od 0,2 mikrona ugrađenih u infuzijsku cjevčicu

- filter od 0,2 mikrona mora se postaviti između infuzijske cijevi i pripoja na kateteru te mijenjati svaka 24 sata u vrijeme promjene spremnika s infuzijom.

Dvije dodatne preporuke koje bi mogle biti važne za sprječavanje infekcija krvi gram-negativnim bakterijama koje se prenose vodom odnose se na održavanje pripoja na kateteru i uključuju:

Uporaba zatvorenog sustava pripoja katetera s podijeljenom pregradom ("split septum")

- uporaba zatvorenog sustava pripoja (po mogućnosti s podijeljenom pregradom bolje nego mehaničkim ventilom) osigurava da se lumen katetera svaki put zatvori nakon odvajanja infuzijskog sustava. To uklanja rizik od izlaganja mikrobiološkoj kontaminaciji.
- zatvoreni sustav pripoja s podijeljenom pregradom treba mijenjati svakih 7 dana.

Luer-lock priključci infuzijskog sustava

Ako je priključak *luer lock* stalno vlažan, rizik od kontaminacije gram-negativnim mikroorganizmima koji se prenose vodom vjerojatno će biti povećan kod promjene bilo infuzijske linije ili zatvorenog sustava pripoja za kateter. Stoga:

- plivanje ili uranjanje u vodu mjesta spoja infuzijskog sustava s pripojem na kateteru nikako se ne preporučuje.
- kada se zamjenjuje zatvoreni sustav, u priključcima *luer lock* ne smije biti niti malo vode.
- infuzijska linija smije se odvojiti od zatvorenog sustava jedanput svaka 24 sata u vrijeme zamjene.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Plućna arterijska hipertenzija povezana s venookluzivnom bolešću.
- Kongestivno zatajenje srca zbog teške disfunkcije lijeve srčane klijetke.
- Teže oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).
- Aktivni gastrointestinalni ulkus, intrakranijalno krvarenje, povreda ili drugi oblici krvarenja.
- Kongenitalno ili stečeno oštećenje valvula uz klinički relevantan poremećaj funkcije miokarda koji nije vezan uz plućnu hipertenziju.
- Teža koronarna bolest srca ili nestabilna angina; infarkt miokarda unutar zadnjih šest mjeseci; dekompenzirano zatajenje srca ukoliko nije pod pomnim medicinskim nadzorom; teške aritmije;

cerebrovaskularni incidenti (primjerice tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar) unutar zadnja 3 mjeseca.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pri donošenju odluke da se započne liječenje Treprostiniil Alpha-Medicalom mora se uzeti u obzir velika vjerojatnost da će kontinuirana potkožna infuzija morati trajati dugo vremena. Stoga se mora pažljivo razmotriti je li bolesnik sposoban prihvatiti i odgovorno se brinuti za trajni kateter i infuzijsku spravu.

Treprostiniil je vazodilatator plućnih i sustavnih krvnih žila jakog djelovanja. U osoba s niskim sustavnim arterijskim tlakom, liječenje treprostiniilom može povećati rizik od sustavne hipotenzije. Liječenje se ne preporučuje u bolesnika sa sistoličkim arterijskim tlakom nižim od 85 mm Hg.

Preporučljivo je pratiti sistemski krvni tlak i frekvenciju srca tijekom bilo kakve izmjene u doziranju, uz upozorenje da se infuzija prekine ukoliko se jave znaci hipotenzije ili sistolički tlak od 85 mmHg ili niži.

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

Ako bolesnik razvije plućni edem za vrijeme primanja Treprostiniila Alpha-Medical, potrebno je razmotriti mogućnost pridružene plućne venookluzivne bolesti. Treba prekinuti postupak/liječenje.

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

Nije utvrđena korist od potkožnog liječenja Treprostiniilom Alpha-Medical u bolesnika s težim oblikom plućne arterijske hipertenzije (NYHA funkcionalna klasa IV).

Omjer djelotvornosti/sigurnosti Treprostiniila Alpha-Medical nije se ispitivao u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom i lijevo-desnim spojem (shunt), portalnom hipertenzijom ili HIV infekcijom.

Bolesnike s oštećenjem funkcije jetre i bubrega treba oprezno dozirati (vidjeti dio 4.2.).

S obzirom na to da se treprostiniil i njegovi metaboliti uglavnom izlučuju putem mokraće, preporučuje se oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega kako bi se izbjegle teže posljedice zbog mogućeg porasta sistemske izloženosti (vidjeti dio 4.2.).

Savjetuje se oprez i u stanjima u kojima treprostiniil može povećati rizik od krvarenja inhibicijom agregacije trombocita.

Svaka bočica od 20 ml sadrži 74,9 mg natrija, što odgovara oko 3,74 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

Istovremena primjena inhibitora enzima citokroma P450 (CYP2C8) (na primjer gemfibrozila) može povećati izloženost (i C_{max} i AUC) treprostiniilu. Povećana izloženost može dovesti do povećanog broja nuspojava povezanih s primjenom treprostiniila. Treba razmotriti potrebu smanjenja doze treprostiniila (vidjeti dio 4.5.).

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

Nuspojave koje se mogu pripisati sustavu za intravensku primjenu lijeka

U bolesnika koji primaju Treprostinil Alpha-Medical intravenskom infuzijom zabilježene su infekcije krvi i sepsa povezane s centralnim venskim kateterom. Ovi se rizici mogu pripisati sustavu za primjenu lijeka. Retrospektivno ispitivanje Centara za kontrolu bolesti u sedam ustanova u Sjedinjenim Američkim Državama, gdje se treprostinil primjenjivao intravenski zbog liječenja PAH-a, pokazalo je stopu incidencije infekcija krvi povezanih s kateterom od 1,10 događaja na 1000 dana uporabe katetera. Kliničari trebaju znati da postoji niz mogućih gram-pozitivnih i gram-negativnih mikroorganizama koji mogu izazvati infekciju u bolesnika s trajnim centralnim venskim kateterom i da se stoga, kao načinu primjene, daje prednost kontinuiranoj potkožnoj infuziji nerazrijeđenog treprostinila.

Klinički tim zadužen za terapiju mora osigurati da je bolesnik potpuno obučan i osposobljen za rukovanje odabranom napravom za infuziju (vidjeti dio 4.2.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Povezanost učinaka na koje treba obratiti pozornost

➤ **diuretici, antihipertenzivi ili drugi vazodilatatori**

Istodobna primjena treprostinila s diureticima, antihipertenzivima ili drugim vazodilatatorima povećava rizik od sustavne hipotenzije.

➤ **inhibitori agregacije trombocita, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i antikoagulansi**

Treprostinil može inhibirati funkciju trombocita. Istodobna primjena treprostinila s inhibitorima agregacije trombocita, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), organske nitrata ili antikoagulanse može povećati rizik od krvarenja. Bolesnici koji uzimaju antikoagulanse moraju biti pod strogim medicinskim nadzorom u skladu s uobičajenim preporukama za medicinsku praksu u nadzoru takvih liječenja. Ostali inhibitori trombocita i antikoagulansi se ne smiju istodobno primjenjivati. Kontinuirana potkožna infuzija treprostinila ne utječe na farmakodinamiku i farmakokinetiku jedne doze (25 mg) varfarina. Ne nalazi se podatak o mogućim interakcijama koje bi dovele do povećanog rizika od krvarenja ukoliko se treprostinil propisuje s organskim nitratima.

➤ **furosemid**

Klirens treprostinila iz plazme može biti nešto snižen u bolesnika koji se liječe furosemidom. Ova je interakcija vjerojatno posljedica zajedničkih metaboličkih značajki ta dva spoja (konjugacija karboksilatne skupine s glukuronskom kiselinom).

➤ **citokrom P450 (CYP2C8) induktori/inhibitori enzima**

Gemfibrozil – farmakokinetička ispitivanja u ljudi peroralno primijenjenog treprostinil diolamina ukazuju da istovremena primjena inhibitora enzima citokroma P450 (CYP2C8) gemfibrozila udvostručuje izloženost (i C_{max} i AUC) treprostinilu. Nije utvrđeno da li je sigurnost primjene i djelotvornost treprostinila primijenjenog parenteralnim putem (potkožno ili intravenski) promijenjena primjenom inhibitora CYP2C8. Ako se inhibitor CYP2C8 (na primjer gemfibrozil, trimetoprim i deferasiroks) doda ili ukine u bolesnikovom liječenju nakon razdoblja titracije, treba razmotriti potrebu prilagodbe doze treprostinila.

Rifampicin – farmakokinetička ispitivanja u ljudi peroralno primijenjenog treprostinil diolamina ukazuju da istovremena primjena induktora enzima CYP2C8 rifampicina smanjuje izloženost treprostinilu (za otprilike 20%). Nije utvrđeno da li je sigurnost primjene i djelotvornost treprostinila primijenjenog parenteralnim putem (potkožno ili intravenski) promijenjena primjenom rifampicina. Ako se rifampicin doda ili ukine bolesnikovom liječenju nakon razdoblja titracije, treba razmotriti potrebu prilagodbe doze treprostinila.

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

➤ **bosentan**

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

➤ **sildenafil**

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni treprostinila u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna u pogledu učinaka na trudnoću (vidjeti dio 5.3.). Mogući rizik za ljude nije poznat. Treprostinil Alpha-Medical treba stoga primjenjivati u trudnoći samo kada moguća dobrobit za majku opravdava mogući rizik za fetus.

Žene reproduktivne dobi

Preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja treprostinilom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se treprostinil u majčino mlijeko. Stoga se ženama koje primaju Treprostinil Alpha-Medical savjetuje da ne doje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Početak liječenja ili prilagodba doze mogu biti praćeni nuspojavama kao što su simptomatska sustavna hipotenzija ili omaglica, koje mogu narušiti sposobnost upravljanja motornim vozilom i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave treprostinila primijećene u placebo-kontroliranim ispitivanjima i one prikupljene u razdoblju praćenja lijeka nakon stavljanja u promet navedene su prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica nuspojava

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica	Često
Srčani poremećaji	Zatajivanje srca ori velikom minutnom volumenu	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Vazodilatacija, crvenilo uz osjećaj vrućine	Vrlo često
	Hipotenzija	Često
	Krvarenje [§]	Često
	Tromboflebitis*	Nepoznato
Poremećaj probavnog sustava	Proljev, mučnina	Vrlo često
	Povraćanje	Često

H A L M E D

14 - 11 - 2019

ODOBRENO

Poremećaj kože i potkožnog tkiva	Osip Svrbež Generalizirani osip (u obliku makula ili papula)	Vrlo često Često Nepoznato
Poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u čeljusti Mialgija, altralgija Bol u udovima Bol u kostima	Vrlo često Često Često Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene infuzije, krvarenje ili hematoma Edem	Vrlo često Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Infekcija povezana s primjenom centralnog venskog katetera, sepsa, bakterijemija** Infekcija na mjestu primjene infuzije, stvaranje apscesa na mjestu potkožne primjene Celulitis	Nepoznato Nepoznato Nepoznato

*Zabilježeni slučajevi tromboflebitisa povezanog s perifernom intravenskom infuzijom

** Zabilježena po život opasna stanja i smrtni slučajevi

§ Vidjeti dio "Opis odabranih nuspojava"

Opis odabranih nuspojava

Krvarenje

Razni oblici krvarenja su česti kao što je i za očekivati u populaciji bolesnika s visokim udjelom onih koji se liječe antikoagulansima. Zbog djelovanja na agregaciju trombocita, treprostinil može povećati rizik od krvarenja, što je i zapaženo porastom pojava epistaksi i gastrointestinalnih (GI) krvarenja (krvarenja u gastrointestinalnom sustavu uključujući krvarenje u rektumu, desnim te pojavu krvi u stolici) u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Zabilježene su pojave hemoptize, hematemeze i hematurije, koje su se javile istom ili nešto manjom učestalošću nego u placebo skupini.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja treprostinilom slični su učincima koji će vjerojatno ograničiti daljnje povećanje doze, a uključuju navalu crvenila, glavobolju, hipotenziju, mučninu, povraćanje i proljev. Bolesnici koji razviju simptome predoziranja moraju odmah smanjiti dozu ili prekinuti primjenu treprostinila, ovisno o težini pojave tih simptoma i njihovu povlačenju. Liječenje treba ponovo otpočeti s oprezom i pod medicinskim nadzorom, pomno pazeći na ponovnu pojavu neželjenih simptoma.

Antidot nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici; Inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina,

ATK oznaka: B01AC21.

Mehanizam djelovanja

Treprostinil je analog prostaciklina.

Pokazuje izravne vazodilatacijske učinke na plućnu i sustavnu arterijsku cirkulaciju i inhibira agregaciju trombocita.

U životinja, vazodilatacijski učinci smanjuju tlačno opterećenje („afterload“) desne i lijeve srčane klijetke i povećavaju minutni i udarni volumen srca. Učinak treprostinila na brzinu rada srca u životinja varira ovisno o dozi. Nisu primijećeni nikakvi veći učinci na provodni sustav srca.

Podaci o djelotvornosti u odraslih s plućnom arterijskom hipertenzijom

Ispitivanja s potkožno primijenjenim Treprostinilom Alpha-Medical

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III s treprostinilom koji se primjenjivao kontinuiranom potkožnom infuzijom u ispitanika sa stabilnom plućnom arterijskom hipertenzijom. U ta je dva ispitivanja bilo uključeno ukupno 469 odraslih ispitanika: 270 je imalo primarnu plućnu arterijsku hipertenziju (134 bolesnika u skupini koja je primala treprostinil i 136 bolesnika u skupini koja je primala placebo), 90 bolesnika imalo je plućnu arterijsku hipertenziju povezanu s bolešću vezivnog tkiva (uglavnom sklerodermijom) (41 bolesnik u skupini koja je primala treprostinil, 49 bolesnika u skupini koja je primala placebo) i 109 bolesnika imalo je plućnu arterijsku hipertenziju povezanu s kongenitalnom kardiopatijom s lijevo-desnim spojem (58 bolesnika u skupini koja je primala treprostinil i 51 bolesnik koji je primao placebo). Pri uključanju u ispitivanje, srednja duljina šestominutnog testa hodanja iznosila je 326±5 metara u skupini koja je primala treprostinil putem potkožne infuzije i 327±6 metara u skupini koja je primala placebo. Doze u dva uspoređena načina liječenja progresivno su se povećavale tijekom ispitivanja s obzirom na simptome plućne arterijske hipertenzije i kliničku toleranciju. Srednja doza koja se postigla nakon 12 tjedana iznosila je 9,3 ng/kg/min u skupini koja je primala treprostinil i 19,1 ng/kg/min u skupini koja je primala placebo. Nakon 12 tjedana liječenja, srednja varijacija u šestominutnom testu hodanja u usporedbi s bazalnim vrijednostima, izračunatim na temelju podataka prikupljenih na ukupnoj populaciji uključenoj u ta dva ispitivanja, iznosila je -2±6,61 metar u bolesnika koji su primali treprostinil i -21,8±6,18 metara u placebo skupini. Ovi rezultati odražavaju srednji učinak liječenja procijenjen na temelju šestominutnog testa hodanja od 19,7 metara (=0,0064) u usporedbi s placebom za ukupnu populaciju u oba ispitivanja. Srednje promjene hemodinamskih parametara, kao što su srednji plućni arterijski tlak (PAPm), tlak u desnom atriju (RAP), vaskularna plućna rezistencija (PVR), srčani indeks (CI) i saturacija venske krvi kisikom (SvO₂) u odnosu na bazalne vrijednosti pokazale su da je treprostinil bio učinkovitiji od placeba. Poboljšanje znakova i simptoma plućne hipertenzije (sinkopa, omaglica, bol u prsnom košu, umor i dispneja) bilo je statistički značajno (p<0,0001). Isto tako su bili poboljšani Dispnea-umor skala (eng. *Dyspnea-Fatigue Rating*) i Borg dispnea stopa (eng. *Borg Dyspnea Score*) u bolesnika liječenih treprostinilom u trajanju od 12 tjedana (p<0,0001). Analize kombiniranih kriterija, povezanosti poboljšanja kapaciteta vježbanja (šestominutni test hodanja) koji je bio za najmanje 10% bolji od osnovnog nakon 12 tjedana, poboljšanja za najmanje jednu NYHA klasu u odnosu na osnovnu nakon 12 tjedana i odsustvo pogoršanja plućne hipertenzije, združeno s izostankom smrtnosti prije isteka 12 tjedana za opću populaciju u oba ispitivanja, pokazale su da je broj ispitanika koji su dobro reagirali na treprostinil bio 15,9% (37/233), a svega 3,4% (8/236) u placebo skupini. Analiza podskupina ukupne populacije pokazala je statistički značajan učinak liječenja treprostinilom u usporedbi s placebom na šestominutnom testu hodanja u podskupini ispitanika s primarnom plućnom arterijskom hipertenzijom (p=0,043) ali ne u podskupinama ispitanika s plućnom arterijskom hipertenzijom povezanom sa sklerodermijom ili kongenitalnom kardiopatijom.

Zapaženi učinak na primarnu mjeru ishoda (promjene u šestominutnom testu hodanja nakon 12 tjedana terapije) bio je manji od onog zabilježenog u ranijim kontrolama s bosentanom, iloprostom i epoprostenolom.

Nije se provelo ispitivanje u kojem bi se treprostinil izravno uspoređivao s intravenskom infuzijom epoprostenola.

Nije se provelo specifično ispitivanje u djece s PAH-om.

Nema kliničkih podataka iz kliničkih ispitivanja koja su provedena s aktivnim lijekom usporedbe u bolesnika s PAH-om.

5.2. Farmakokinetička svojstva

U ljudi se stanje dinamičke ravnoteže obično postiže unutar 15 do 18 sati od početka potkožne ili intravenske infuzije treprostinila. Koncentracija treprostinila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže proporcionalna je dozi lijeka pri brzini infuzije od 2,5 do 125 ng/kg/min.

Za potkožno i intravenski primijenjen treprostinil, dokazana je bioekvivalencija u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 10 ng/kg/min.

Srednje prividno poluvrijeme eliminacije nakon potkožne primjene kreće se u rasponu od 1,32 do 1,42 sata kada infuzija traje preko 6 sati, 4,61 sat nakon infundiranja preko 72 sata i 2,93 sata ako je infuzija trajala najmanje 3 tjedna. Srednji volumen distribucije treprostinila iznosi 1,11 do 1,22 l/kg, a klirens iz plazme od 586,2 do 646,9 ml/kg/sat. Klirens je sporiji u pretilih bolesnika (BMI > 30 kg/m²).

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima pomoću [¹⁴C] radioaktivnog treprostinila, 78,6% potkožne radioaktivne doze pojavilo se u mokraći i 13,4% u stolici tijekom razdoblja od 224 sata. Nije pronađen niti jedan glavni metabolit. Pet metabolita otkriveno je u mokraći, u rasponu od 10,2% do 15,5% primijenjene doze. Ovih pet metabolita ukupno je činilo 64,4%. Tri su bili proizvodi oksidacije 3-hidroksiloktil postraničnog lanca, jedan je bio glukurokonjugirani derivat (treprostinil glukuronid) i jedan nije bio identificiran. Samo je 3,7% doze bilo otkriveno u mokraći kao nepromijenjeni ishodišni lijek.

U sedmodnevnom kroničnom farmakokinetičkom ispitivanju u 14 zdravih dobrovoljaca s dozama treprostinila u rasponu od 2,5 do 15 ng/kg/min primijenjenima potkožnom infuzijom, koncentracije treprostinila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postigle su vršne vrijednosti dva puta (u 1 sat ujutro i 10 sati ujutro) i najniže vrijednosti dva puta (u 7 sati ujutro i 4 sata poslijepodne). Vršne koncentracije bile su oko 20-30% više od najnižih koncentracija.

Rezultati *in vitro* ispitivanja humanih jetrenih mikrosomalnih citokrom P450 izoenzima pokazali su da treprostinil nema inhibitornih potencijala (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A).

Nadalje, primjena treprostinila nema inducirajuće učinke na humane jetrene mikrosomalne proteine, ukupan sadržaj citokroma (CYP) P450 ili na aktivnost izoenzima CYP1A, CYP2B i CYP3A. Ispitivanja interakcija lijekova provedena su s paracetamolom (4 g na dan) i varfarinom (25 mg na dan) u zdravih dobrovoljaca. Ova ispitivanja nisu pokazala klinički značajan učinak na farmakokinetiku treprostinila. Ispitivanje provedeno s varfarinom nije pokazalo da postoji jasna farmakodinamska niti farmakokinetička interakcija između treprostinila i varfarina. Metabolizam treprostinila uglavnom uključuje CYP2C8.

Posebne populacije

Insuficijencija jetre

U bolesnika s portopulmonalnom hipertenzijom (PPH) i blagom (n=4) ili umjerenom (n=5) insuficijencijom jetre koji su dobivali treprostinil potkožno u dozi od 10 ng/kg/min kroz 150 minuta, AUC₀₋₂₄ je bio povećan 260% i 510% u usporedbi sa zdravim osobama. Klirens je u bolesnika s insuficijencijom jetre bio smanjen do 80% u usporedbi sa zdravima odraslim osobama (vidjeti dio 4.2.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kontinuirane potkožne infuzije treprostinilnatrija izazvale su reakcije na mjestu primjene u štakorajima (edem/eritem, čvorove/otekline, bol/osjetljivost na dodir) u ispitivanjima u trajanju od 13 i 26 tjedana. Kod pasa su zapaženi teži klinički učinci (hipoaktivnost, emeza, proljev i edem na mjestu) u štakorajima od 14 i 26 tjedana. Kod pasa su zapaženi teži klinički učinci (hipoaktivnost, emeza, proljev i edem na mjestu) u štakorajima od 14 i 26 tjedana.

infuzije) i smrt (povezana sa crijevnim intususcepcijama i rektalnim prolapsom) nakon primjene ≥ 300 ng/kg/min. U tih su životinja izmjerene srednje koncentracije treprostina u plazmi od 7,85 ng/ml u stanju dinamičke ravnoteže. Te se visine koncentracija postižu u ljudi nakon primjene treprostina u infuziji od > 50 ng/kg/min.

S obzirom na to da kontinuirana dostatna izloženost treprostinu nije dokazana za bilo koje testirano doziranje u ispitivanjima djelovanja na reprodukciju štakora, ispitivanja su nedostatna u pogledu mogućih učinaka na plodnost, prenatalni i postnatalni razvoj.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama da bi se ocijenio karcinogeni potencijal treprostina. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja mutagenosti nisu pokazala da treprostinil ima bilo kakvih mutagenih ili klastogenih učinaka.

Ukupno, neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosti farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
kloridna kiselina
metakrezol
natrijev hidroksid
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim sterilnom vodom za injekcije ili 0,9%-tnom (w/v) otopinom za injekciju natrijevog klorida (vidjeti dio 6.6.).

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti u originalnom pakiranju: 2 godine
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 30 dana

Rok valjanosti tijekom kontinuirane supkutane primjene:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni jednog spremnika (štrcaljke) nerazrijeđenog Treprostinil Alpha-Medicala koji se primjenjuje supkutano iznosi do 72 sata na temperaturi do 37°C. Drugačije vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

Rok valjanosti tijekom kontinuirane intravenske primjene:

Dokazana kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost u primjeni jednog spremnika (štrcaljke) razrijeđene otopine Treprostinil Alpha-Medicala koja se primjenjuje intravenskom infuzijom iznosi do 48 sati na temperaturi od 37°C pri koncentracijama od samo 0,004 mg/ml u polivinilkloridu, polipropilenu i staklu. Međutim, da bi se minimalizirao rizik od infekcija krvi, maksimalno trajanje primjene razrijeđenog Treprostinil Alpha-Medicala ne smije biti dulje od 24 sata. Drugačije vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja (vidjeti dio 6.3. za vrijeme i uvjete čuvanja u primjeni).

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica volumena 20 ml od prozirnog stakla tip I zatvorena gumenim čepom i plavom (kodna boja) kapicom; jedna bočica u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ako se primjenjuje kontinuiranom supkutanom infuzijom, Treprostinil Alpha-Medical treba primijeniti **nerazrijeđen** (vidjeti dio 4.2.).

Ako se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom, otopinu Treprostinila Alpha-Medical **treba razrijediti** sterilnom vodom za injekciju ili 0,9%-tnom (w/v) otopinom za injekciju natrijevog klorida (vidjeti dio 4.2.).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-168765595

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. studeni 2019.-/

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-