SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tresuvi 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 10 ml otopine sadrži 25 mg treprostinila u obliku treprostinilnatrija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: natrij: 37,3 mg (1,62 mmol) po bočici od 10 ml
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.
Bistra bezbojna do blago žuta, izotonična otopina, bez vidljivih čestica, s pH-vrijednošću između 6,0 i 7,2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje idiopatske ili nasljedne 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

Doziranje

Tresuvi se primjenjuje putem kontinuirane supkutane ili intravenske infuzije. Zbog rizika povezanih s trajno postavljenim centralnim venskim kateterima, uključujući ozbiljne infekcije krvi, prednost se daje supkutanoj infuziji (nerazrijeđenoj) kao načinu primjene, dok kontinuirana intravenska primjena treba biti rezervirana za bolesnike stabilizirane supkutanom infuzijom treprostinila koji više ne podnose supkutani put primjene i u kojih se ovi rizici smatraju prihvatljivima.

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

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 intenzivnu 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

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

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 poboljšani, dok su ekscesivni farmakološki učinci treprostinila svedeni na minimum..

Nuspojave, kao što su naleti crvenila, glavobolja, hipotenzija, mučnina, povraćanje i proljev, općenito ovise o primijenjenoj dozi treprostinila. Nuspojave mogu nestati s trajanjem 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 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 dugotrajnih prekida može biti potrebno ponovno titrirati dozu treprostinila.

Stariji bolesnici

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

Pedijatrijska populacija

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.

Rizične populacije

Oštećenje funkcije jetre
Izloženost trepostinila 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 stadij 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 provoditi oprezno.

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

Oštećenje funkcije bubrega
Nisu potrebne prilagodbe doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Treprostinil se ne uklanja dijalizom *[vidjeti Farmakokinetička svojstva (5.2)]*.

Postupak prelaska na intravensko liječenje epoprostenolom

Kada 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 u 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 supkutanom infuzijom

Tresuvi se primjenjuje kontinuirano supkutanom infuzijom pomoću supkutanog katetera i prijenosne infuzijske pumpe.

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

Prijenosna infuzijska pumpa za supkutanu primjenu nerazrijeđenog lijeka Tresuvi trebala bi:

1) biti mala i lagana,

2) omogućiti prilagodbu brzine infuzije u obrocima od oko 0,002 ml/sat,

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 davanje doze

5) biti pokretana pozitivnim tlakom (kontinuirani ili pulsni).

Spremnik mora biti napravljen od 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:

∇ (ml/sat) = D (ng/kg/min) x W (kg) x [0,00006/koncentracija treprostinila (mg/ml)]

D = propisana doza izražena u ng/kg/min
W = tjelesna težina bolesnika izražena u kg

Lijek Tresuvi se proizvodi u koncentracijama od 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml i 10 mg/ml.

Za supkutanu infuziju, daje se **nerazrijeđeni** lijek Tresuvi prema izračunatoj brzini davanja supkutane infuzije (ml/sat) na temelju propisane doze za bolesnika (ng/kg/min), tjelesne težine (kg) i koncentracije lijeka Tresuvi koji se daje (mg/ml). Jedan spremnik (štrcaljka) nerazrijeđenog lijeka

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

Tresuvi može se primijeniti unutar 14 dana na temperaturi od 37°C. Brzina davanja supkutane infuzije izračunava se primjenom sljedeće formule:

$$\textbf{Brzina davanja supkutane infuzije} \text{ (ml/sat)} = \frac{\textbf{Doza} \text{ (ng/kg/min)} \times \textbf{Tjelesna težina} \text{ (kg)} \times \textbf{0,00006*}}{\textbf{Jačina otopine za infuziju lijeka Tresuvi} \text{ (mg/ml)}}$$

**faktor konverzije 0,00006 = 60 min/sat x 0,000001 mg/ng*

Primjeri izračuna brzine davanja ***supkutane infuzije su slijedeći***:

Primjer broj 1:
Za osobu tjelesne težine 60 kg brzina davanja supkutane infuzije za preporučenu početnu dozu od 1,25 ng/kg/min, primjenom lijeka Tresuvi 1 mg/ml otopina za infuziju izračunava se prema formuli:

$$\textbf{Brzina davanja supkutane infuzije} \text{ (ml/sat)} = \frac{\textbf{1,25} \text{ ng/kg/min} \times \textbf{60} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{1} \text{ mg/ml}} = \textbf{0,005} \text{ ml/sat}$$

Primjer broj 2:
Za osobu tjelesne težine 65 kg, brzina davanja supkutane infuzije za dozu od 40 ng/kg/min, primjenom lijeka Tresuvi 5 mg/ml otopine za infuziju, izračunava se prema formuli:

$$\textbf{Brzina davanja supkutane infuzije} \text{ (ml/sat)} = \frac{\textbf{40} \text{ ng/kg/min} \times \textbf{65} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{5} \text{ mg/ml}} = \textbf{0,031} \text{ ml/sat}$$

Tablica 1 prikazuje smjernice za brzine davanja lijeka Tresuvi 2,5 mg/ml otopine za infuziju **za supkutanu primjenu** u bolesnika različite tjelesne težine, koje odgovaraju dozama do 42,5 ng/kg/min.

Tablica 1:
Postavke brzine infuzije primijenjene supkutanom pumpom (ml/sat) za lijek Tresuvi kod koncentracije treprostinila od 2,5 mg/ml

Tjelesna težina bolesnika (kg)

Dose (ng/kg/min)	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0.003	0.004	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.010	0.011	0.011	0.012
6.25	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.011	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015
7.5	0.005	0.005	0.006	0.007	0.008	0.009	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018
8.75	0.005	0.006	0.007	0.008	0.009	0.011	0.012	0.013	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.021
10	0.006	0.007	0.008	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024
11.25	0.007	0.008	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.016	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024	0.026	0.027
12.5	0.008	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
13.75	0.008	0.010	0.012	0.013	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.026	0.028	0.030	0.031	0.033
15	0.009	0.011	0.013	0.014	0.016	0.018	0.020	0.022	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.032	0.034	0.036
16.25	0.010	0.012	0.014	0.016	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.033	0.035	0.037	0.039
17.5	0.011	0.013	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.040	0.042
18.75	0.011	0.014	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045
20	0.012	0.014	0.017	0.019	0.022	0.024	0.026	0.029	0.031	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048
21.25	0.013	0.015	0.018	0.020	0.023	0.026	0.028	0.031	0.033	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	0.051
22.5	0.014	0.016	0.019	0.022	0.024	0.027	0.030	0.032	0.035	0.038	0.041	0.043	0.046	0.049	0.051	0.054
23.75	0.014	0.017	0.020	0.023	0.026	0.029	0.031	0.034	0.037	0.040	0.043	0.046	0.048	0.051	0.054	0.057
25	0.015	0.018	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
27.5	0.017	0.020	0.023	0.026	0.030	0.033	0.036	0.040	0.043	0.046	0.050	0.053	0.056	0.059	0.063	0.066

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

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

Primjena kontinuiranom intravenskom infuzijom pomoću vanjske prijenosne pumpe

Tresuvi se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom putem centralnog venskog katetera pomoću vanjske 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 povezano 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 infuziju u slučaju da nastupi kvar opreme.

Vanjska prijenosna infuzijska pumpa za intravensku primjenu razrijeđenog lijeka Tresuvi 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 i istrošenosti baterije, pogreške u programiranju i kvara na motoru,

4) biti točna barem u rasponu od ± 6 % satne doze

5) biti pokretana pozitivnim tlakom. Spremnik treba biti napravljen od polivinilklorida, polipropilena ili stakla.

Lijek Tresuvi 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 vanjska prijenosna infuzijska pumpa i spremnik, prvo treba odabrati unaprijed utvrđenu brzinu intravenske infuzije kako bi se omogućilo željeno trajanje infuzije. Maksimalno trajanje primjene razrijeđenog lijeka Tresuvi 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 za intravensku primjenu pomoću sljedeće formule:

Korak 1

$$\textbf{Koncentracija razrijeđenog intravenskog} = \frac{\textbf{Doza} \text{ (ng/kg/min)} \times \textbf{Tjelesna težina} \text{ (kg)} \times \textbf{0,00006}}{}$$

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

treprostinila (mg/ml)

Brzina intravenske infuzije (ml/sat)

Količina lijeka Tresuvi potrebna za pripremu željene koncentracije razrijeđenog intravenskog treprostinila za određenu veličinu spremnika nakon toga se može izračunati pomoću sljedeće formule:

Korak 2

Količina lijeka Tresuvi (ml) = **Koncentracija razrijeđenog intravenskog treprostinila** (mg/ml) / **Jačina bočice lijeka Tresuvi** (mg/ml) **x** **Ukupni volumen razrijeđene otopine treprostinila u spremniku** (ml)

Izračunata količina lijeka Tresuvi potom se dodaje u spremnik zajedno s dovoljnim volumenom otapala (sterilne 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 od 60 kg za dozu od 5 ng/kg/min, uz unaprijed određenu brzinu intravenske infuzije od 1 ml/sat i spremnikom od 50 ml, koncentracija razrijeđene otopine intravenskog treprostinila izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 1

Koncentracija razrijeđenog intravenskog treprostinila (mg/ml) = **5** (ng/kg/min) **x** **60** kg **x** **0,00006** / **1** ml/sat = **0,018** mg/ml (18.000 ng/ml)

Količinu lijeka Tresuvi (koristeći bočicu jačine od 1 mg/ml) potrebnu za ukupnu koncentraciju razrijeđenog treprostinila od 0,018 mg/ml i ukupni volumen od 50 ml treba izračunati na sljedeći način:

Korak 2

Količina lijeka Tresuvi (ml) = **0,018** mg/ml / **1** mg/ml x **50** ml = **0,9** ml

Koncentracija razrijeđenog intravenskog treprostinila za osobu u primjeru broj 3 tako bi se pripremila dodavanjem 0,9 ml lijeka Tresuvi 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:

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

Za osobu tjelesne težine od 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 izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 1

$$\textbf{Koncentracija razrijeđenog intravenskog treprostinila (mg/ml)} = \frac{\textbf{30} \text{ ng/kg/min} \times \textbf{75} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{2} \text{ ml/sat}} = \textbf{0,0675} \text{ mg/ml (67.500 ng/ml)}$$

Količina lijeka Tresuvi (koristeći bočicu jačine od 2,5 mg/ml) potrebna za ukupnu koncentraciju razrijeđenog treprostinila od 0,0675 mg/ml i ukupni volumen od 100 ml izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 2

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

Koncentracija razrijeđenog intravenskog treprostinila za osobu iz primjera 4 tako bi se pripremila dodavanjem 2,7 ml lijeka Tresuvi 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/h.

Tablica 2 nudi smjernice za Tresuvi 2,5 mg/ml za volumen (ml) 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 do 42,5 ng/kg/min.

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

Tablica 2:

Volumen (ml) lijeka Tresuvi 2,5 mg/ml koji treba razrijediti u spremnicima ili štrcaljkama od 20 ml (brzina infuzije od 0,4 ml/sat), 50 ml (brzina infuzije od 1 ml/sat), 100 ml (brzina infuzije od 2 ml/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

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

Edukacija bolesnika koji primaju kontinuiranu intravensku infuziju pomoću vanjske prijenosne pumpe

Klinički tim zadužen za terapiju mora osigurati da bolesnik bude potpuno educiran 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 educirani za primjenu pravilne aseptičke tehnike kod pripreme spremnika za infuziju treprostinila 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 kada se koristi vanjska prijenosna pumpa

Osobita pozornost mora se posvetiti sljedećem kako bi se pridonijelo smanjenju rizika od infekcija krvi povezanih s kateterom u bolesnika koji primaju treprostinil putem intravenske infuzije kada se koristi vanjska prijenosna pumpa (vidjeti dio 4.4). Ovaj je savjet sukladan 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 izvoda („portova“);
- postavljanje CVK-a pomoću tehnika sterilne barijere;
- pravilna higijena ruku i primjena aseptičnih 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 i 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 lijeka Tresuvi

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

Uporaba filtera od 0,2 mikrona ugrađenih u infuzijsku cjevčicu

- filtar od 0,2 mikrona mora se postaviti između infuzijske cijevi i izvoda 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 izvoda na kateteru i uključuju:

Uporabu zatvorenog sustava izvoda katetera s podijeljenom pregradom (”split septum”)

- uporaba zatvorenog sustava izvoda (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 izvoda s podijeljenom pregradom treba mijenjati svakih 7 dana.

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

Luer-lock priključci infuzijskog sustava

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

- plivanje ili uranjanje u vodu spoja infuzijskog sustava s izvodom 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.

Primjena kontinuiranom intravenskom infuzijom uz pomoć potpuno unutrašnje implantabilne pumpe namijenjene intravenskoj primjeni lijeka Tresuvi.

Tresuvi se može primijeniti kontinuiranom intravenskom infuzijom putem centralnog venskog katetera pomoću kirurški postavljene potpuno unutarnje implantabilne infuzijske pumpe namijenjene intravenskoj primjeni lijeka Tresuvi, opremljene alarmom (koji uključuje upozorenje o začepljenju i niskoj bateriji) i unutarnjim filtrom od 0,22 µm za ograničavanje rizika od infekcije krvotoka. Implantabilne pumpe s fiksnom brzinom protoka dostupne su s različitim opcijama volumena/modelima spremnika kako bi se omogućila infuzija odgovarajućih pojedinačnih doza i izbjegle situacije predoziranja ili premalo doziranja. Vijek trajanja septuma trebao bi biti najmanje 500 punkcija za otvor za punjenje, 250 punkcija za port katetera.

Strogo se pridržavajte priručnika proizvođača pumpe za posebne upute u vezi pripreme, implantacije, nadzora i ponovnog punjenja pumpe.

Na temelju dostupnih eksperimentalnih podataka o stabilnosti poželjno je, po mogućnosti, koristiti koncentraciju veću od 0,5 mg/ml za punjenje spremnika implantabilne pumpe (vidi dio 6.3). Svi detalji za izračune s obzirom na težinu i svojstva pumpe nalaze se u priručniku proizvođača pumpe.

Kontinuirana intravenska infuzija s implantabilnom pumpom trebala bi biti rezervirana za odabrane bolesnike koji mogu podnijeti sam postupak i kod kojih je već dokazano da podnose treprostinil, koji su stabilizirani infuzijom treprostinila i koji razviju intoleranciju, koji nisu prikladni ili odbijaju supkutani put ili intravensku vanjsku primjenu.

Početna doza implantabilnom pumpom ista je kao i stabilna doza primijenjena vanjskim infuzijskim pumpama u vrijeme prijelaza. Implantabilna pumpa nije dizajnirana za početnu prilagodbu doze.

Infuzijsku pumpu smiju implantirati samo kvalificirani liječnici koji su prošli odgovarajuću obuku za rad i korištenje sustava za infuziju.

Pumpu smiju puniti samo u bolničkim ustanovama kvalificirani zdravstveni radnici koji su prošli obuku za rad i korištenje sustava za infuziju prema priručniku s uputama za uporabu proizvođača i koji su spremni liječiti komplikacije koje bi mogle nastati u slučaju nenamjerne injekcije ili curenja treprostinila u potkožni prostor oko pumpe.

Implantabilne infuzijske pumpe sa stalnom brzinom protoka mogu pokazati odstupanja u brzini infuzije tijekom njihove uporabe. Sigurna klinička uporaba implantirane pumpe zajamčena je usporedbom stvarne kliničke brzine protoka koju je izmjerio zdravstveni radnik koji je upoznat s uporabom pumpe pri svakom ponovnom punjenju s obzirom na preostali volumen lijeka u pumpi. Pri svakom ponovnom punjenju mora se slijediti priručnik proizvođača pumpe kako bi se odredila odgovarajuća radnja koju treba poduzeti.

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

Bolesnika treba obavijestiti da odmah kontaktira mjesto liječenja u bolnici u slučaju alarma začepljenja.

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.
- Teško 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.
- Teška 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 tri mjeseca.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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 treprostinila može prouzročiti ponovni porast plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.2.).

Ako bolesnik razvije plućni edem za vrijeme primanja treprostinila, potrebno je razmotriti mogućnost pridružene plućne venookluzivne bolesti. Treba prekinuti postupak liječenja.

U pretilih bolesnika (indeks tjelesne mase [BMI]> 30 kg/m^2) klirens treprostinila je sporiji .

Nije utvrđena korist od supkutanog liječenja treprostinilom u bolesnika s težim oblikom plućne arterijske hipertenzije (NYHA funkcionalna klasa IV).

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

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

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

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

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

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

Nuspojave koje se mogu pripisati sustavu za intravensku primjenu lijeka

U bolesnika koji primaju Tresuvi 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 Tresuvi primjenjivao intravenski vanjskom prijenosnom pumpom 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 supkutanoj infuziji nerazrijeđenog lijeka Tresuvi.

Rizik od infekcija, uključujući infekcije krvotoka, znatno je niži s potpuno unutarnjom implantabilnom pumpom nego s vanjskom prijenosnom pumpom.

Klinički tim zadužen za terapiju mora osigurati da je bolesnik potpuno educiran i osposobljen za rukovanje odabranim uređajem za infuziju (vidjeti dio 4.2) .

Tresuvi sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži 37,3 mg natrija po bočici od 10 ml, što je ekvivalentno 1,9 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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 nitrate 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 supkutana infuzija treprostinila ne utječe na farmakodinamiku i farmakokinetiku jedne doze (25 mg) varfarina. Nema dostupnih podataka o mogućim interakcijama koje bi dovele do povećanog rizika od krvarenja ukoliko se treprostinil propisuje s organskim nitratima**.**

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

+ induktori/inhibitori enzima citokrom P450 (CYP2C8)
Gemfibrozil – farmakokinetička ispitivanja u ljudi peroralno primijenjenog treprostinil diolamina ukazuju da istovremena primjena inhibitora enzima citokroma P450 (CYP2C8) gemfibrozila

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

udvostručuje izloženost (i Cmax i AUC) treprostinilu. Nije utvrđeno da li je sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Tresuvi primijenjenog parenteralnim putem (supkutano 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 lijeka Tresuvi primijenjenog parenteralnim putem (supkutano ili intravenski) promijenjena primjenom rifampicina.
Induktori CYP2C8 (npr. 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 sildenafila u provedenim farmakokinetičkim ispitivanjima u ljudi primjenom sildenafila (60 mg/dan) i treprostinil diolamina (oralna doza 2 mg/dan).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema dostupnih odgovarajućih 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 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 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 drugim strojevima.

4.8 Nuspojave

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

Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskog sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica	Često
Srčani poremećaji	Zatajenje srca pri velikom minutnom volumenu	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Vazodilatacija, crvenilo uz osjećaj vrućine	Vrlo često
	Hipotenzija	Često
	Krvarenje§	Često
	Tromboflebitis*	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Proljev, mučnina	Vrlo često
	Povraćanje	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Vrlo često
	Svrbež	Često
	Generalizirani osip (u obliku makula ili papula)	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u čeljusti	Vrlo često
	Mialgija, artralgija	Često
	Bol u udovima	Često
	Bol u kostima	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene infuzije, krvarenje ili hematom.	Vrlo često
	Edem	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Infekcija povezana s primjenom centralnog venskog katetera, sepsa, bakteriemija**	Nepoznato
	Infekcija na mjestu infuzije, stvaranje apscesa na mjestu supkutane infuzije	Nepoznato
	Celulitis	Nepoznato

* Zabilježeni su slučajevi tromboflebitisa povezanog s perifernom intravenskom infuzijom
**** Zabilježena po život opasna stanja i smrtni slučajevi**
§ Vidjeti dio «Opis odabranih nuspojava»

Opis odabranih nuspojava
Krvarenje
Različiti 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 pojave epistaksi i gastrointestinalnih (GI) krvarenja (uključujući krvarenja u gastrointestinalnom sustavu, krvarenje u rektumu, desnima 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 nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

Simptomi predoziranja treprostinilom slični su učincima koji će vjerojatno ograničiti daljnje povećanje doze, a uključuju nalete crvenila, glavobolju, hipotenziju, mučninu, povraćanje i proljev. Bolesnici koji razviju simptome predoziranja moraju odmah smanjiti dozu ili prekinuti primjenu treprostinila, ovisno o težini tih simptoma i njihovu povlačenju. Liječenje treba ponovno 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.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci o učinkovitosti u odraslih osoba s plućnom arterijskom hipertenzijom

Ispitivanja s supkutano primijenjenim treprostinilom

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III s treprostinilom koji se primijenjivao kontinuiranom supkutanom infuzijom u ispitanicima sa stabilnom plućnom arterijskom hipertenzijom. U ta je dva ispitivanja bilo je uključeno ukupno 469 odraslih osoba: 270 je imalo idiopatsku ili nasljednu 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 uključenju u ispitivanje, srednja duljina šestominutnog testa hodanja iznosila je 326±5 metara u skupini koja je primala treprostinil putem supkutane infuzije i 327±6 metara u skupini koja je primala placebo. Doze u dva uspoređivana 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 (p=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 (SvO_2) 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 dispnea) bilo je statistički

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

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 idiopatskom ili nasljednom 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.

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

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

U ljudi se stanje dinamičke ravnoteže obično postiže unutar 15 do 18 sati od početka supkutane 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 supkutano i intravenski primijenjen treprostinil dokazana je bioekvivalencija u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 10 ng/kg/min.

Srednje prividno poluvrijeme eliminacije nakon supkutane 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% supkutane 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 farmakokinetskom ispitivanju u 14 zdravih dobrovoljaca s dozama treprostinila u rasponu od 2,5 do 15 ng/kg/min primijenjenima supkutanom 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.

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

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 farmakokinetska interakcija između treprostinila i varfarina.

Metabolizam treprostinila uglavnom uključuje CYP2C8.

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s portopulmonalnom hipertenzijom i blagom (n = 4) ili umjerenom (n = 5) insuficijencijom jetre koji su dobivali treprostinil supkutano, u dozi od 10 ng/kg/min kroz 150 minuta imao je $AUC_{0\text{-}24\ h}$ koji se povećao za 260 %, odnosno 510 %, u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Klirens je u bolesnika s insuficijencijom jetre smanjen do 80 % u usporedbi sa zdravim odraslim osobama (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega:
Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji zahtijevaju dijalizu (n=8), primjena jedne doze od 1 mg oralno primijenjenog treprostinila prije i nakon dijalize rezultirala je s vrijednošću $AUC_{0\text{-}inf}$ koja nije bila značajno promijenjena u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

S obzirom na to da kontinuirana dostatna izloženost treprostinilu nije dokazana za bilo koje testirano doziranje u ispitivanjima djelovanja na reprodukciju štakora, ta su ispitivanja nedostatna u pogledu mogućih učinaka na plodnost, prenatalni i postnatalni razvoj.
Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama da bi se ocijenio karcinogeni potencijal treprostinila. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti nisu pokazala da treprostinil ima ikakvih mutagenih ili klastogenih učinaka.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
kloridna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti)
metakresol
natrijev hidroksid

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim sa sterilnom vodom za injekcije ili 0,9%-tnim (w/v) natrijevim kloridom za injekcije (vidjeti dio 6.6).

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka u originalnom pakiranju: 3 godine.
Rok valjanosti bočice nakon prvog otvaranja: 30 dana na 30 °C.

Rok valjanosti tijekom kontinuirane supkutane infuzije
Dokazana kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost u primjeni jednog spremnika (štrcaljke) nerazrijeđenog treprostinila koji se primjenjuje supkutanom infuzijom iznosi do 14 dana na temperaturi od 37°C. Drugačije vrijeme i uvjeti čuvanja nakon prvog otvaranja odgovornost su korisnika.

Rok valjanosti tijekom kontinuirane intravenske infuzije vanjskom prijenosnom pumpom

Dokazana kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost u primjeni jednog spremnika (štrcaljke) razrijeđenog treprostinila koji se primjenjuje intravenskom infuzijom iznosi do 24 sata na 37 °C u polivinilkloridu, polipropilenu i staklu (koncentracija niža od 0,004 mg/ml). Kako bi se smanjio rizik od infekcije krvi, maksimalno trajanje primjene razrijeđenog treprostinila ne smije biti dulje od 24 sata. Drugačije vrijeme i uvjeti čuvanja nakon prvog otvaranja odgovornost su korisnika.

Rok valjanosti tijekom uporabe s intravenskom primjenom implantabilnom pumpom namijenjenom intravenskoj primjeni lijeka Tresuvi.
Kemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost tijekom uporabe razrijeđene i nerazrijeđene otopine lijeka Tresuvi primijenjene intravenskom infuzijom dokazana je do 30 dana pri 37 °C u koncentracijama od samo 0,5 mg/ml u implantabilnoj pumpi sa spremnikom od titana. Druga vremena i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml u bočici od prozirnog stakla tipa I od 10 ml, zatvorenoj gumenim čepom presvučenim teflonom i plavom kapicom; svaka kutija sadrži jednu bočicu.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ako se primjenjuje kontinuiranom supkutanom infuzijom, Tresuvi treba primijeniti **nerazrijeđen** (vidjeti dio 4.2).

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

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO

Ako se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom putem kirurški postavljene implantabilne pumpe (vidjeti dio 4.2), otopinu lijeka Tresuvi **treba razrijediti** 0,9%-tnom (w/v) otopinom za injekciju natrijevog klorida.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
3002 Purkersdorf
Austrija

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

HR-H-745171074

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. siječnja 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 07. kolovoza 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. kolovoza 2025.

HALMED
07 - 08 - 2025
ODOBRENO