

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tresuvi 2,5 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 2,5 mg treprostinilu jako sodnou sůl treprostinilu.

Jedna 10ml injekční lahvička roztoku obsahuje 25 mg treprostinilu jako sodnou sůl treprostinilu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Sodík: maximálně 37,3 mg (1,62 mmol) v 10ml injekční lahvičce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok:

Čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý izotonický roztok bez viditelných částic s hodnotou pH mezi 6,0 a 7,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

U dospělých

Zahájení léčby u pacientů poprvé léčených prostacyklinem

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

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

Úpravy dávkování

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

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

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

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

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

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

Náhlé vysazení, či prudké významné snížení dávky treprostinilu, může způsobit opětovné probuzení plicní arteriální hypertenze. Proto se doporučuje vyhnout se přerušení terapie treprostinilem a infuzi znovu zahájit co nejdříve po náhlém snížení či přerušení dávky. Optimální strategii opakovaného zahájení infuze treprostinilu musí stanovit kvalifikovaný zdravotnický personál případ od případu. Ve většině případů, po přerušení na několik hodin, lze provést opakované zahájení infuze treprostinilu při stejné rychlosti dávkování; delší přerušení léčby může vyžadovat opětovnou titraci dávky treprostinilu.

U starších pacientů

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

Pediatrická populace

Pro pacienty mladší 18 let existuje jen velmi málo údajů. Dostupné klinické studie neprokázaly, zda může být vztažena bezpečnost a účinnost doporučeného dávkování pro dospělé i na děti a dospívající.

Rizikové populace

Porucha funkce jater

U lehké až středně těžké poruchy funkce jater odpovídající třídám A a B dle Child-Pugha vzrůstají plazmatické hladiny treprostinilu (plocha pod křivkou závislosti koncentrace v plazmě na času; AUC) o 260 %, resp. 510 %. U subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater byla plazmatická clearance treprostinilu redukována až o 80 %. Pokud jsou tedy léčeni pacienti se zhoršenou jaterní funkcí, je třeba opatrnosti, poněvadž u nich existuje riziko zvýšeného působení na organismus, které může snížit toleranci a vést k nárůstu nežádoucích účinků závislých na dávce.

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Treprostinil se dialýzou neodstraňuje [viz bod Farmakokinetické vlastnosti (5.2)].

Metoda přechodu na intravenózní léčbu epoprostenolem

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

Způsob podání

Podání kontinuální subkutánní infuzí

Přípravek Tresuvi se podává kontinuální podkožní infuzí pomocí podkožního katetru s využitím ambulantní infuzní pumpy.

Aby nedošlo k přerušení přísunu léku, je třeba, aby měl pacient přístup k náhradní infuzní pumpě a podkožní infuzní soupravě pro případ, že dojde k náhlé poruše funkce současného vybavení.

Ambulantní infuzní pumpa sloužící k podkožnímu podávání neředěného přípravku Tresuvi, má být:

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

Zásobník má být vyroben z polypropylenu nebo skla.

Pacienti musí být řádně vyškoleni v používání a programování pumpy a v připojení a péči o infuzní set. Proplachování infuzní linky připojené k pacientovi může způsobit náhodné předávkování.

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

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

D = předepsaná dávka vyjádřená v ng/kg/min

W = tělesná hmotnost pacienta vyjádřená v kg

Přípravek Tresuvi existuje v koncentracích 1; 2,5; 5 a 10 mg/ml.

Pro podkožní infuzi se přípravek Tresuvi **podává bez dalšího ředění** při vypočtené rychlosti podkožní infuze (ml/h) na základě pacientova dávkování (ng/kg/min), hmotnosti (kg) a síle použitého přípravku Tresuvi v injekční lahvičce (mg/ml). Během používání může být jeden zásobník (injekční stříkačka) neředěného přípravku Tresuvi podáván až po dobu 14 dnů při 37 °C. Rychlost podkožní infuze se vypočítá pomocí následujícího vzorce:

$$\text{Rychlost podkožní infuze (ml/h)} = \frac{\text{Dávka (ng/kg/min)} \times \text{Hmotnost (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Síla přípravku Tresuvi v injekční lahvičce (mg/ml)}}$$

*Konverzní faktor 0,00006 = 60 min/hodina x 0,000001 mg/ng

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

Příklad 1:

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

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

Příklad 2:

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

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

Tabulka 1 poskytuje návod pro rychlost **podkožní** infuze s přípravkem Tresuvi 2,5 mg/ml pro pacienty s různou tělesnou hmotností odpovídající dávkám až do 42,5 ng/kg/min.

Tabulka 1:

Nastavení rychlosti infuze u podkožní infuzní pumpy (ml/h) pro přípravek Tresuvi při koncentraci treprostinilu 2.5 mg/ml

Dávka (ng/kg/min)	Hmotnost pacienta (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

Podávání kontinuální intravenózní infuzí externí ambulantní pumpou

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

Aby nedošlo k přerušení přísunu léku, je třeba, aby měl pacient přístup k náhradní infuzní pumpě a podkožní infuzní soupravě pro případ, že dojde k náhlé poruše funkce současného vybavení.

Obecně má být externí ambulantní infuzní pumpa sloužící k podávání ředěného přípravku Tresuvi intravenózně:

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

Přípravek Tresuvi se má ředit buď sterilní vodou na injekci nebo 0,9% (hmotnostní %) roztokem chloridu sodného na injekci a podává se intravenózně kontinuální infuzí přes chirurgicky umístěný centrální žilní katetr nebo dočasně přes kanylu zavedenou do periferní žíly pomocí infuzní pumpy konstruované pro intravenózní podání léků.

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

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

Krok 1

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

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

Krok 2

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

Vypočítané množství přípravku Tresuvi se poté přidá do zásobníku společně s dostatečným objemem ředidla (sterilní voda na injekci nebo 0,9% roztok chloridu sodného na injekci) pro dosažení požadovaného objemu v zásobníku.

Příklady výpočtů pro *intravenózní infuzi* jsou následující:

Příklad 3:

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

Krok 1

$$\begin{array}{c} \text{Koncentrace} \\ \text{zředěného} \\ \text{intravenózního} \\ \text{treprostinilu} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \quad (18000 \text{ ng/ml})$$

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

Krok 2

$$\begin{array}{c} \text{Množství} \\ \text{přípravku Tresuvi} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

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

Příklad 4:

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

Krok 1

$$\begin{array}{c} \text{Koncentrace} \\ \text{zředěného} \\ \text{intravenózního} \\ \text{treprostinilu} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \quad (67500 \text{ ng/ml})$$

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

Krok 2

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

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

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

Tabulka 2:

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

Školení pro pacienty léčené kontinuální intravenózní infuzí externí ambulantní pumpou

Lékařský tým odpovídající za terapii musí zajistit, aby byl pacient řádně vyškolen a dostatečně kompetentní k používání zvoleného infuzního zařízení. Osobní instruktáž a dohled mají trvat tak dlouho, dokud není pacient způsobilý k výměně infuzí, úpravě rychlosti průtoku/dávek dle pokynů a k řešení běžných alarmů zařízení. Pacienti musí být vyškoleni ve správných aseptických technikách při přípravě infuzního zásobníku pro treprostinil a při plnění infuzních hadiček a spojek. Pacientovi musí být poskytnut písemný návod, buď od výrobce pumpy, nebo specificky upravený návod od předepisujícího lékaře. Návod má obsahovat požadované činnosti při normálním podávání léku, rady, jak řešit ucpání a jiné alarmy pumpy a podrobnosti, koho kontaktovat v případě neodkladného zásahu.

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

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

Obecné zásady

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

Doba použití zředěného roztoku přípravku Tresuvi

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

Použití filtru 0,2 mikrometrového filtru vedení

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

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

Použití systému uzavřeného hrdla s dělicí přepážkou

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

Infuzní systém s propojkami a uzávěrem luer

Riziko kontaminace gramnegativními organismy přenášenými vodou se pravděpodobně zvýší, pokud je propojka s uzávěrem luer vlhká při výměně infuzní linky nebo uzavřeného hrdla.

Proto:

- infuzní systém v místě připojení k hrdlu katetru nemá plavat v roztoku ani do něj být ponořen,
- při výměně zařízení s uzavřeným hrdlem nemá být v závitech propojky uzávěru luer viditelná žádná voda,
- infuzní linka se má odpojovat od zařízení s uzavřeným hrdlem pouze jednou za 24 hodin, a to při její výměně.

Podání kontinuální intravenózní infuzí s plně interní implantabilní pumpou k intravenóznímu podání přípravku Tresuvi.

Přípravek Tresuvi lze podávat kontinuální intravenózní infuzí prostřednictvím centrálního žilního katetru pomocí chirurgicky zavedené plně interní implantabilní infuzní pumpy k intravenóznímu podávání přípravku Tresuvi, vybavené alarmem (upozorňující na okluzi a na vybití baterie) a interním 0,22 µm filtrem pro omezení rizika infekce krevního řečiště. Implantabilní pumpy s fixním průtokem jsou k dispozici s různými velikostmi zásobníku/různými modely, které umožňují infuzi příslušných jednotlivých dávek a zabráňují předávkování nebo poddávkování. Životnost septa má být minimálně 500 vpichů pro plnicí port, 250 vpichů pro port katetru.

Striktně dodržujte konkrétní pokyny týkající se přípravy, implantace, monitorování a doplňování pumpy, které najdete v příručce výrobce pumpy.

Na základě dostupných experimentálních údajů o stabilitě je preferováno, pokud je to možné, použít k naplnění zásobníku implantabilní pumpy koncentraci vyšší než 0,5 mg/ml (viz bod 6.3). Všechny podrobnosti pro výpočty hmotnosti a vlastnosti pumpy jsou uvedeny v příručce výrobce pumpy.

Kontinuální intravenózní infuze implantabilní pumpou má být vyhrazena pro vybrané pacienty, kteří jsou schopni tolerovat samotný výkon a již prokázali, že tolerují treprostinil, jsou stabilizováni infuzí treprostinilu a netolerují subkutánní podání nebo externí intravenózní podání.

Počáteční dávka podávaná implantabilní pumpou je stejná jako stabilní dávka podávaná externími infuzními pumpami v době změny typu podávání. Implantabilní pumpa není navržena pro počáteční úpravu dávky.

Infuzní pumpu mají implantovat pouze kvalifikovaní lékaři, kteří jsou vyškoleni v obsluze a používání infuzního systému.

Pumpa má být doplňována pouze v nemocnici kvalifikovanými zdravotnickými pracovníky, kteří jsou vyškoleni v obsluze a používání infuzního systému podle návodu k použití od výrobce a jsou způsobilí zvládnout komplikace, které mohou nastat v případě neúmyslného podání nebo úniku treprostinilu do podkožního prostoru obklopujícího pumpu.

Implantabilní infuzní pumpy s fixním průtokem mohou v průběhu používání vykazovat odchylky rychlosti infuze. Bezpečné klinické použití implantabilní pumpy je zajištěno porovnáním skutečné klinické průtokové rychlosti naměřené zdravotnickým pracovníkem obeznámeným s používáním pumpy při každém doplňování pomocí kontroly zbytkového objemu léčiva v pumpě. Při každém doplnění je třeba postupovat podle příručky výrobce pumpy, aby byl zvolen vhodný postup.

Pacient má být informován, aby v případě varovného alarmu k okluzi okamžitě kontaktoval ošetřující zdravotnické zařízení.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Plicní arteriální hypertenze související s venookluzivní chorobou.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 37,3 mg sodíku v 10 ml injekční lahvičce, což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku dle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

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

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

Nežádoucí účinky připisované intravenóznímu systému podávání léčiva.

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

Riziko infekcí, včetně infekcí krevního řečiště, je u plně interní implantabilní pumpy výrazně nižší než u externí ambulantní pumpy.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které je nutno uvážit

+ Diuretika, antihypertenziva či jiné vazodilatátory

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

+ Inhibitory agregace trombocytů, včetně NSAID a antikoagulancií

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

+ Furosemid

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

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

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

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

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

+ Bosentan

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

+ Sildenafil

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Ženy v plodném věku

Během léčby treprostinilem se doporučuje používat antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se treprostinil vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojící ženy během používání treprostinilu mají přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky treprostinilu pozorované v placebem kontrolovaných studiích a po uvedení na trh jsou seřazeny podle frekvence výskytu takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (dostupných údajů nelze určit).

Tabelární seznam nežádoucích účinků

Třída systémových orgánů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Velmi časté
	Závrať	Časté
Cévní poruchy	Vazodilatace, zrudnutí	Velmi časté
	Hypotenze	Časté
	Krvácivá příhoda [§]	Časté
	Tromboflebitida*	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea	Velmi časté
	Zvracení	Časté

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Velmi časté
	Svědění	Časté
	Generalizované vyrážky (makulární nebo papulární charakter)	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest čelistí	Velmi časté
	Myalgie, artralgie	Časté
	Bolesti končetin	Časté
	Bolest kostí	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě vpichu, reakce v místě vpichu, krvácení nebo hematoma.	Velmi časté
	Otok	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Není známo
Infekce a infestace	Infekce krevního řečiště spojená se zavedením centrálního žilního katetru, sepse, bakteriémie**	Není známo
	Infekce místa podání infuze, tvorba abscesu v místě podání subkutánní infuze	Není známo
	Celulitida	Není známo
Srdeční poruchy	Srdeční selhání s vysokým srdečním výdejem	Není známo

* Byly nahlášeny případy tromboflebitidy spojené s periferní intravenózní infuzí

** Byly nahlášeny život ohrožující a smrtelné případy

§ Viz bod «Popis vybraných nežádoucích účinků»

Popis vybraných nežádoucích účinků

Krvácivé příhody

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

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

Není známo žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ANTIAGREGANCIA KROMĚ HEPARINU
ATC kód: B01AC21

Mechanismus účinku:

Treprostinil je analogem prostacyklinu.

Má přímý vazodilatační účinek na plicní a systémový arteriální oběh a potlačuje shlukování trombocytů.

U zvířat vazodilatační účinky snižují oboustrannou komorovou zátěž a zvyšují minutový a systolický objem. Účinek treprostinilu na srdeční frekvenci u zvířat se liší dle dávky. Nebyly pozorovány žádné zvláštní účinky na srdeční vedení.

Údaje o účinnosti u dospělých s plicní arteriální hypertenzí:

Studie se subkutánně podávaným treprostinilem

Proběhly dvě randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie fáze III, při kterých byl treprostinil podáván subkutánní kontinuální infuzí pacientům se stabilní plicní arteriální hypertenzí. Do dvou studií bylo zařazeno celkem 469 dospělých: 270 pacientů s idiopatickou nebo hereditární plicní arteriální hypertenzí (skupina s treprostinilem = 134 pacientů; skupina s placebem = 136 pacientů), 90 pacientů s plicní arteriální hypertenzí spojenou s poruchami pojivové tkáně (většinou sklerodermií) (skupina s treprostinilem = 41 pacientů; skupina s placebem = 49 pacientů) a 109 pacientů s plicní arteriální hypertenzí spojenou s vrozenou srdeční vadou s levo-pravým zkratem (treprostinil = 58 pacientů; placebo = 51 pacientů). Na počátku byla průměrná délka při testu šestiminutové chůze 326 metrů $\pm$ 5 ve skupině používající treprostinil subkutánní infuzí a 327 metrů $\pm$ 6 ve skupině používající placebo. Dávka obou srovnávaných léčeb se během studie postupně navyšovala podle symptomů plicní arteriální hypertenze a klinické snášenlivosti. Střední dávka dosáhla po 12 týdnech 9,3 ng/kg/min ve skupině s treprostinilem a 19,1 ng/kg/min ve skupině s placebem. Po 12 týdnech léčby činila střední odchylka v šestiminutovém testu chůze ve srovnání s výchozí hodnotou vypočtenou z globální populace z obou studií -2 metry $\pm$ 6,61 metrů u pacientů používajících treprostinil a -21,8 metrů $\pm$ 6,18 metrů v skupině s placebem. Tyto výsledky odrážejí průměrný léčebný účinek, hodnocený na základě šestiminutového testu chůze, 19,7 metrů ($p = 0,0064$) v porovnání s placebem u globální populace z obou studií. Střední změny ve srovnání s výchozími hodnotami v hemodynamických parametrech (střední tlak v plicnici (PAPm)), tlak v pravé síni (RAP), plicní vaskulární rezistence (PVR), srdeční index (CI) a žilní zásobení kyslíkem (SvO₂) ukázaly, že je treprostinil lepší než placebo. Zlepšení známek a příznaků plicní hypertenze (synkopa, závrať, bolest na hrudi, únava a dušnost) bylo statisticky významné ($p < 0,0001$). Navíc se zlepšilo i hodnocení dušnosti/únavy (Dyspnoea-Fatigue Rating) a Borgovo skóre dušnosti (Borg Dyspnoea Score) u pacientů léčených treprostinilem po 12 týdnech ($p < 0,0001$). Analýza kombinovaného kritéria zahrnujícího zlepšení pohybové kapacity (šestiminutový test chůze) po 12 týdnech nejméně o 10 % ve srovnání s výchozí hodnotou, zlepšení po 12 týdnech alespoň o jednu NYHA třídu ve srovnání s výchozí hodnotou a absence zhoršení plicní hypertenze společně s přežitím nahlášených před 12. týdnem u globální populace v obou studiích ukázala, že počet subjektů reagujících na treprostinil je 15,9 % (37/233), zatímco počet subjektů reagujících na placebo je 3,4 % (8/236). Analýza podskupiny globální populace prokázala statisticky významný účinek léčby treprostinilem ve srovnání s placebem v šestiminutovém testu chůze u subjektů s idiopatickou nebo hereditární plicní arteriální hypertenzí ($p=0,043$), nikoli však u skupiny s plicní arteriální hypertenzí spojenou se sklerodermií nebo vrozenou kardiopatií.

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

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

Nebyly provedeny žádné specifické studie týkající se dětí s PAH.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Střední zdánlivý poločas eliminace po subkutánním podání se pohyboval od 1,32 do 1,42 hodin po infuzi trvající více než 6 hodin, 4,61 hodin po infuzi trvající více než 72 hodin a 2,93 hodin po infuzi trvající alespoň tři týdny. Střední distribuční objem se u treprostinilu pohyboval v rozsahu od 1,11 do 1,22 l/kg a plazmatická clearance se pohybovala od 586,2 do 646,9 ml/kg/h. Clearance je snížena u obézních subjektů (BMI > 30 kg/m²).

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

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

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

Navíc podání treprostinilu nemělo žádný vliv na indukci jaterního mikrosomálního proteinu, na celkový obsah cytochromu (CYP) P 450 nebo na aktivitu isoenzymů CYP1A, CYP2B a CYP3A.

Byly provedeny studie lékových interakcí s paracetamolem (4 g/den) a warfarinem (25 mg/den) na zdravých dobrovolnících. Tyto studie neprokázaly žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku treprostinilu. Studie prováděná s warfarinem nezjistila žádnou zjevnou farmakodynamickou nebo farmakokinetickou interakci mezi treprostinilem a warfarinem.

Metabolismus treprostinilu se týká především CYP2C8.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater:

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

Porucha funkce ledvin:

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech, které by vyhodnotily karcinogenní potenciál treprostinilu. Genotoxické studie *in vitro* a *in vivo* neprokázaly, že by měl treprostinil nějaké mutagenní nebo klastogenní účinky.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l na úpravu pH
Metakresol
Roztok hydroxidu sodného 1 mol/l
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou sterilní vody pro injekci nebo 0,9% (hmotnostních) chloridu sodného pro injekci (viz bod 6.6).

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti tohoto léčivého přípravku v originálním balení: 3 roky
Doba použitelnosti injekční lahvičky po prvním otevření: 30 dnů při 30 °C

Doba použitelnosti při kontinuální subkutánní infuzi

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita při používání jednoho zásobníku (injekční stříkačky) neředěného treprostinilu podávaného subkutánní infuzí byla prokázána při 37 °C na dobu až 14 dnů v polypropylenu a skle. Jiné podmínky a doba uskladnění po otevření přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

Doba použitelnosti při kontinuální intravenózní infuzi externí ambulantní pumpou

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita při používání jednoho zásobníku (injekční stříkačky) zředěného roztoku treprostinilu podávaného intravenózní infuzí byla prokázána při 37 °C na dobu až 24 hodin v polyvinylchloridu, polypropylenu nebo skle (v koncentraci do 0,004 mg/ml). Pro minimalizaci rizika infekce krevního řečiště nemá přesáhnout doba pro spotřebování zředěného treprostinilu 24 hodin. Jiné podmínky a doba uskladnění po otevření přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

Doba použitelnosti při intravenózním podání implantabilní pumpou určenou pro intravenózní podání přípravku Tresuvi

Chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita naředěného a nenaředěného roztoku přípravku Tresuvi podávaného intravenózní infuzí byla prokázána po dobu až 30 dnů při teplotě 37 °C při koncentracích již od 0,5 mg/ml v implantabilní pumpě. Jiná doba a podmínky uchovávání při použití jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání (viz bod 6.3 podmínky a čas uchovávání při používání).

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml přípravku v 10 ml injekční lahvičce z čirého skla třídy I uzavřené pryžovou zátkou potaženou teflonem a opatřené modrým krytem; jedna injekční lahvička v krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Přípravek Tresuvi **se má ředit** buď sterilní vodou pro injekci, nebo 0,9 % (hmotnostně/objemová) roztokem chloridu sodného pro injekci, pokud se podává kontinuální intravenózní infuzí (viz bod 4.2).

Přípravek Tresuvi **má být naředěn** 0,9% (hmotnostních) chloridem sodným pro injekci, pokud je podáván kontinuální intravenózní infuzí prostřednictvím chirurgicky umístěné implantabilní pumpy (viz bod 4.2).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vídeň
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/455/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25. 9. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 8. 2023