

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Treprostinil Zentiva, 10 mg/mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg treprostynilu w postaci treprostynilu sodowego. Każda 20 ml fiolka z roztworem do infuzji zawiera 200 mg treprostynilu (sól sodowa wytworzona *in situ* podczas przygotowywania produktu końcowego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 75 mg sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtego, bez widocznych cząstek.

pH: 6,0–7,2

Osmolalność: 220–320 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego lub dziedzicznego tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawienia tolerancji wysiłkowej i objawów chorobowych u pacjentów, znajdujących się w III czynnościowej klasie wg NYHA (ang. New York Heart Association).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Treprostinil Zentiva podaje się w ciągłej infuzji podskórnej lub dożylniej.

W związku z ryzykiem towarzyszącym długotrwałemu założeniu na stałe centralnych cewników żylnych obejmującym m.in. ciężkie zakażenia krwi, preferowaną drogą podawania jest infuzja podskórna (nierozcieńczona), a ciągła infuzja dożylna powinna być zastrzeżona dla pacjentów ze stabilizacją infuzji podskórnej treprostynilu, u których nastąpiła nietolerancja podawania podskórnego i u których akceptuje się takie ryzyko.

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane jedynie przez lekarzy, mających doświadczenie w leczeniu nadciśnienia płucnego.

Dorośli

Rozpoczęcie leczenia u pacjentów, którzy nie są obecnie leczeni żadną formą prostacyklin

Leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim w warunkach umożliwiających zapewnienie intensywnej opieki medycznej.

Zalecana początkowa dawka infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana powinna być zmniejszona do 0,625 ng/kg mc./min.

Zmiany dawkowania:

Dawkę infuzji należy zwiększać, pod nadzorem lekarza, w przyrostach 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie w przyrostach 2,5 ng/kg mc./min na tydzień. Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie pod nadzorem lekarza, w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, po której objawy choroby się zmniejszają i, która jest dobrze tolerowana przez pacjenta. Maksymalna podawana dawka zależy od stanu klinicznego pacjenta i różnych chorób współistniejących.

W trakcie głównych, 12-tygodniowych badań, skuteczność utrzymano jedynie w przypadku zwiększania dawki przeciętnie 3 do 4 razy w miesiącu. Celem ciągłych zmian dawkowania jest ustalenie dawki, po której następuje poprawa objawów związanych z nadciśnieniem płucnym (ang. PAH - pulmonary arterial hypertension), przy jednoczesnym zminimalizowaniu nadmiernego działania farmakologicznego produktu leczniczego trestostynil.

Występowanie niepożądanych objawów takich jak: zaczerwienienie twarzy, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty i biegunka uzależnione jest na ogół od stosowanej dawki trestostynilu. Działania niepożądane mogą ustąpić w miarę kontynuacji leczenia, natomiast, gdy trwają lub nie są tolerowane przez pacjenta, wówczas w celu ich złagodzenia, szybkość infuzji może zostać zmniejszona.

W próbach klinicznych średnia dawka podawana pacjentom po 12 miesiącach wynosiła 26 ng/kg mc./min, po 24 miesiącach 36 ng/kg mc./min, a po 48 miesiącach 42 ng/kg mc./min.

U pacjentów z nadwagą (ważących 30% ponad normę masy ciała) wstępną dawkę i następne zwiększenia dawki należy ustalić w oparciu o normę masy ciała.

Nagłe odstawienie lub nagłe zmniejszenie dawek produktu trestostynil może spowodować zwiększenie „z odbicia” tętniczego nadciśnienia płucnego. W związku z tym zaleca się unikanie przerywania leczenia produktem trestostynil oraz jak najszybsze wznowienie infuzji po nagłym przypadkowym zmniejszeniu dawki lub przerwie. Personel z przygotowaniem medycznym powinien ustalać optymalną strategię wznowienia infuzji produktu trestostynil indywidualnie u każdego pacjenta. W większości przypadków, po kilkugodzinnej przerwie wznowienie infuzji produktu trestostynil można wykonać stosując taką samą dawkę. Dłuższe przerwy w podawaniu produktu trestostynil mogą wymagać ponownego dostosowywania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu leczniczego trestostynil nie obejmują wystarczającej liczby pacjentów w wieku ponad 65 lat, aby można było stwierdzić, czy ich reakcje różnią się od reakcji młodszych pacjentów. W analizie farmakokinetycznej osoczowy klirens trestostynilu zmniejszył się o 20%. Należy zachować ostrożność ustalając dawkę dla pacjenta w podeszłym wieku, biorąc pod uwagę większą częstotliwość zaburzenia czynności wątroby, nerek lub układu sercowo-naczyniowego oraz współwystępowanie innych zaburzeń lub terapii innym produktem leczniczym.

Dzieci i młodzież

Istnieje niewiele danych dotyczących pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dostępne badania kliniczne nie ustalają, czy można ekstrapolować na dzieci i dorastającą młodzież zalecany dla dorosłych pacjentów schemat dawkowania produktu leczniczego, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Stężenie trestostynilu w osoczu (wyrażone jako obszar pod krzywą stężenia trestostynilu zależnego od czasu, AUC) zwiększa się o: od 260% do 510% u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, odpowiednio stopień A i B wg skali Child-Pugh. Osoczowy klirens trestostynilu był zmniejszony do 80%, u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, łagodnym do umiarkowanego. W związku z powyższym zaleca się ostrożność podczas terapii pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, ze względu na ryzyko zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na działanie produktu leczniczego, co może zmniejszyć tolerancję i spowodować zwiększenie działań niepożądanych zależnych od dawki.

W takich przypadkach początkową dawkę produktu leczniczego treprostynil należy zmniejszyć do 0,625 ng/kg mc./min oraz z większą ostrożnością należy tę dawkę zwiększać.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, nie ma ustalonych zaleceń leczenia takich pacjentów. Ponieważ treprostynil oraz jego metabolity wydalone są głównie w moczu, zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, tak, aby zapobiec następstwom związanym z ewentualnym zwiększeniem narażenia organizmu na niepożądane działanie produktu leczniczego.

Metoda przejścia do leczenia dożylnego epoprostenolem

Podczas konieczności przejścia do dożylnego podawania epoprostenolu w okresie przejściowym konieczna jest ścisła kontrola lekarska. Można uwzględnić jako wskazówkę następujący schemat leczenia w okresie przejściowym. Początkowo powolne zmniejszanie infuzji treprostynilu o 2,5 ng/kg mc./min. Po co najmniej 1 godzinie podawania nowej dawki treprostynilu można wprowadzić epoprostenol w maksymalnej dawce 2 ng/kg mc./min. Następnie dawkę treprostynilu należy zmniejszać w kolejnych odstępach wynoszących przynajmniej 2 godziny, z jednoczesnym zwiększaniem dawki epoprostenolu po utrzymaniu dawki początkowej przez przynajmniej 1 godzinę.

Sposób podawania

Podawanie w ciągłej infuzji podskórnej

Produkt leczniczy Treprostynil Zentiva jest podawany w ciągłej infuzji podskórnej za pomocą podskórnego cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej.

W celu uniknięcia ewentualnych przerw w podawaniu produktu leczniczego pacjent musi mieć zapewniony dostęp do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do podskórnej infuzji.

Przenośna pompa infuzyjna stosowana do podawania podskórnie nierozcieńczonego produktu leczniczego Treprostynil Zentiva powinna spełniać następujące wymagania:

- 1) niewielkie rozmiary i waga,
- 2) możliwość dostosowania szybkości infuzji w przyrostach około 0,002 ml/h,
- 3) sygnały alarmowe w przypadku zatkania, słabej baterii, błędów programowania i niesprawności silnika,
- 4) dokładność w granicach +/- 6% programowanej szybkości podawania,
- 5) napęd (ciągły lub pulsujący) zapewniający nadciśnienie).

Zbiornik musi być sporządzony z polichlorku winylu, polipropylenu lub szkła.

Pacjentów należy dokładnie poinstruować, w jaki sposób posługiwać się pompą, jak ją programować oraz jak podłączać i dbać o zestaw do infuzji.

Nagłe zalanie przewodu podłączonego do pacjenta może spowodować przypadkowe przekroczenie dawki.

Szybkości infuzji ∇ (ml/h) oblicza się na podstawie następującego wzoru:

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

D = przepisana dawka w ng/kg mc./min

W = masa ciała pacjenta w kg

Produkt leczniczy Treprostynil Zentiva jest dostępny w stężeniach 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml.

Produkt leczniczy Treprostynil Zentiva, stosowany w ciągłej infuzji podskórnej, **podawany jest bez rozcieńczenia** w z prędkością ustaloną na podstawie dawki (ng/kg mc./min), masy ciała (kg) i rodzaju zastosowanego stężenia fiołki produktu leczniczego Treprostynil Zentiva. W czasie infuzji podskórnej jedna strzykawka, wypełniona nierozcieńczonym produktem leczniczym Treprostynil Zentiva, nie może być używana dłużej niż 72 godziny w temperaturze 37°C.

Szybkość ciągłej infuzji podskórnej jest obliczana w następujący sposób:

$$\text{Szybkość ciągłej infuzji (ml/h)} = \frac{\text{Dawka (ng/kg/min)} \times \text{Masa ciała (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Stężenie fiołki treprostynil (mg/ml)}}$$

* Współczynnik przeliczeniowy $0,00006 = 60 \text{ min/h} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

Przykłady obliczania prędkości ciągłej **infuzji podskórnej**:

Przykład 1:

Dla pacjenta, którego masa ciała wynosi 60 kg, rekomendowana dawka początkowa wynosi 1,25 ng/kg/min. Jeżeli użyta zostanie fiołka produktu leczniczego treprostynil o stężeniu 1 mg/ml, to szybkość ciągłej infuzji podskórnej zostanie obliczona w następujący sposób:

$$\text{Szybkość ciągłej infuzji podskórnej (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Przykład 2:

Dla pacjenta, którego masa ciała wynosi 65 kg, i który leczony jest produktem leczniczym treprostynil w dawce 40 ng/kg mc./min, z wykorzystaniem fiołki produktu leczniczego treprostynil o stężeniu 5 mg/ml, szybkość ciągłej infuzji podskórnej zostanie obliczona w następujący sposób:

$$\text{Szybkość ciągłej infuzji podskórnej (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg mc./min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

Tabela 1 podaje wskazówki w zakresie szybkości **podskórnej** infuzji produktu leczniczego treprostynil 10 mg/ml dla pacjentów o różnej masie ciała, które odpowiadają dawkom do 155 ng/kg mc./min.

Tabela 1

Ustawienia szybkości infuzji podskórnej w pompie (ml/h) dla produktu leczniczego Treprostynil Zentiva o stężeniu treprostynilu 10 mg/ml

Dawka (ng/kg mc./min)	Masa ciała pacjenta (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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
80	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,039	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
85	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
90	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
95	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
100	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
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063
110	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
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069
120	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
125	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
130	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
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081
140	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
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087
150	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
155	0,033	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093

Zaciemnione pola wskazują największą szybkość infuzji za pomocą jednej strzykawkii zmienianej co trzy dni.

Podawanie w ciągłej infuzji dożylniej

Treprostinil Zentiva jest podawany w ciągłej infuzji dożylniej za pomocą cewnika założonego do żyły centralnej przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej. Może być również tymczasowo podawany za pomocą kaniuli założonej do żyły obwodowej, najlepiej umieszczonej w dużej żyły. Podawanie infuzji obwodowej dłużej niż kilka godzin może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowego zapalenia żył (patrz punkt 4.8).

W celu uniknięcia ewentualnych przerw w podawaniu produktu leczniczego w związku z usterkami sprzętu pacjent musi mieć zapewniony dostęp do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do infuzji. Generalnie przenośna pompa infuzyjna stosowana do podawania dożylnie rozcieńczonego produktu leczniczego Treprostinil Zentiva powinna spełniać następujące wymagania:

- 1) niewielkie rozmiary i waga
- 2) możliwość dostosowania szybkości infuzji w przyrostach około 0,05 ml/h. Zwykle szybkość infuzji wynosi od 0,4 ml do 2 ml na godzinę.
- 3) sygnały alarmowe w przypadku zatkania, słabej baterii, błędu programowania i niesprawności silnika
- 4) dokładność w granicach +/- 6% programowanej szybkości podawania w ciągu godziny
- 5) napęd zapewniający nadciśnienie. Zbiornik musi być sporządzony z polichlorku winylu, polipropylenu lub szkła.

Treprostinil Zentiva należy rozcieńczyć jałową wodą do wstrzykiwań lub 0,9% (w/v) chlorkiem sodu do wstrzykiwań i podawać dożylnie w infuzji ciągłej za pośrednictwem cewnika chirurgicznie założonego na stałe do żyły centralnej lub tymczasowo za pośrednictwem kaniuli założonej do żyły obwodowej przy użyciu pompy infuzyjnej przeznaczonej do podawania leku dożylnego.

W przypadku stosowania odpowiedniej pompy infuzyjnej i zbiornika należy najpierw wybrać wcześniej ustaloną szybkość infuzji dożylniej, która ma być stosowana w żądanym okresie podawania infuzji. Maksymalny czas stosowania rozcieńczonego produktu treprostynil nie powinien przekraczać 24 godzin (patrz punkt 6.3).

Zbiorniki typowych zestawów do infuzji dożylniej mają objętość 20, 50 lub 100 ml. Po określeniu wymaganej Szybkości Infuzji Dożylniej (ml/h) i dawki pacjenta (ng/kg/min) i masy ciała (kg) można obliczyć stężenie rozcieńczonego produktu treprostynil do podania dożylnego (mg/ml) z następującego wzoru:

Krok 1

$$\text{Stężenie rozcieńczonego produktu treprostynil do podania dożylnego (mg/ml)} = \frac{\text{Dawka (ng/kg mc./min)} \times \text{Masa ciała (kg)} \times 0,00006}{\text{Szybkość podawania infuzji (ml/h)}}$$

Następnie za pomocą powyższego wzoru można obliczyć ilość produktu treprostynil wymaganą do przygotowania wymaganego stężenia rozcieńczonego produktu treprostynil do podania dożylnego dla określonej wielkości zbiornika

Krok 2

Ilość produktu treprostynil (ml)	=	Stężenie rozcieńczonego produktu treprostynil do podania dożylnego (mg/ml)	X	Łączna objętość rozcieńczonego roztworu produktu treprostynil w zbiorniku (ml)
		$\frac{\text{Stężenie fiołki treprostynil (mg/ml)}}{\text{Stężenie rozcieńczonego produktu treprostynil do podania dożylnego (mg/ml)}}$		

Następnie obliczona ilość produktu Treprostinil Zentiva zostaje dodana do zbiornika wraz z odpowiednią objętością rozcieńczalnika (jałowa woda do wstrzykiwań lub 0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) w celu osiągnięcia w zbiorniku żądanej łącznej objętości.

Przykładowe obliczenia dla *infuzji dożylniej*:

Przykład 3:

Dla osoby o masie ciała 60 kg i dawce 5 ng/kg mc./min oraz wstępnie ustalonej szybkości infuzji dożylniej 1 ml/h, objętości zbiornika 50 ml, stężenie rozcieńczonego roztworu produktu Treprostinil Zentiva do podania dożylnego zostanie obliczone w następujący sposób:

Krok 1

$$\begin{array}{l} \text{Stężenie} \\ \text{rozcieńczonego} \\ \text{produktu} \\ \text{treprostynil do} \\ \text{podania} \\ \text{dożylnego} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg mc./min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = \begin{array}{l} \mathbf{0,018 \text{ mg/ml}} \\ \text{(18 000 ng/ml)} \end{array}$$

Ilość produktu Treprostinil Zentiva (przy użyciu mocy fiołki 1 mg/ml) wymagana dla łącznego stężenia rozcieńczonego produktu Treprostinil Zentiva wynoszącego 0,018 mg/ml i łącznej objętości 50 ml zostanie obliczona w następujący sposób:

Krok 2

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

Zatem stężenie rozcieńczonego produktu Treprostinil Zentiva do podania dożylnego dla osoby w przykładzie 3 zostanie przygotowane za pomocą dodania 0,9 ml produktu Treprostinil Zentiva o mocy 1 mg/ml do odpowiedniego zbiornika wraz z odpowiednią objętością rozcieńczalnika w celu otrzymania łącznej objętości 50 ml w zbiorniku. Szybkość przepływu pompy w tym przykładzie zostanie ustawiona jako 1 ml/h.

Przykład 4:

Dla osoby o masie ciała 75 kg przy dawce 30 ng/kg mc./min i wstępnie ustalonej szybkości infuzji dożylniej 2 ml/h oraz objętości zbiornika 100 ml, stężenie rozcieńczonego roztworu produktu Treprostinil Zentiva do podania dożylnego zostanie obliczone w następujący sposób:

Krok 1

$$\begin{array}{l} \text{Stężenie} \\ \text{rozcieńczonego} \\ \text{produktu} \\ \text{treprostynil do} \\ \text{podania} \\ \text{dożylnego} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg mc./min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = \begin{array}{l} \mathbf{0,0675 \text{ mg/ml}} \\ \text{(67 500 ng/ml)} \end{array}$$

Ilość produktu treprostynil (przy użyciu fiołki o mocy 2,5 mg/ml) wymagana dla łącznego stężenia rozcieńczonego produktu treprostynil wynoszącego 0,0675 mg/ml i łącznej objętości 100 ml zostanie obliczona w następujący sposób:

Krok 2

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

Zatem stężenie rozcieńczonego produktu treprostynil do podania dożylnego dla osoby w przykładzie 4 zostanie przygotowane za pomocą dodania 2,7 ml produktu treprostynil o mocy 2,5 mg/ml do odpowiedniego zbiornika wraz z odpowiednią objętością rozcieńczalnika w celu otrzymania łącznej

objętości 100 ml w zbiorniku. Szybkość przepływu pompy w tym przykładzie zostanie ustawiona jako 2 ml/h.

Tabela 2 podaje wskazówki odnośnie produktu Treprostinil Zentiva 10 mg/ml w zakresie objętości (ml) produktu treprostynil do rozcieńczenia w zbiorniku o objętości 20 ml, 50 ml lub 100 ml (odpowiednio szybkość infuzji 0,4, 1 lub 2 ml/h) dla pacjentów o różnej masie ciała, które odpowiadają dawkom do 100 ng/kg mc./min.

Tabela 2

Objętość (ml) produktu treprostynil 10 mg/ml do rozcieńczenia w kasetach lub strzykawkach kasetą o objętości 20 ml (szybkość infuzji 0,4 ml/h), 50 ml (szybkość infuzji 1 ml/h), 100 ml (szybkość infuzji 2 ml/h)																
Dawka (ng/kg mc/min)	Masa ciała pacjenta(kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	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
55	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
60	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
65	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,260	1,350	1,463	1,560	1,658	1,755	1,835	1,950
70	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
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
80	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
85	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	2,432	2,550
90	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
95	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,996	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
100	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

Szkolenie dla pacjentów otrzymujących ciągłą infuzję dożylną

Zespół kliniczny odpowiedzialny za leczenie musi zapewnić, że pacjent otrzymał pełne szkolenie i jest przygotowany do korzystania z wybranego zestawu do podawania infuzji. Okres indywidualnych instrukcji i nadzoru powinien trwać dopóki pacjent nie zostanie uznany za odpowiednio przygotowanego do zmiany infuzji, zmiany szybkości przepływu/ dawek zgodnie z instrukcjami oraz do radzenia sobie ze zwykłymi sygnałami alarmowymi. Pacjenci muszą być przeszkoleni w zakresie prawidłowej metody aseptycznej podczas przygotowywania zbiornika infuzji produktu treprostynil oraz odpowietrzania drenów i podłączeń zestawu do podawania infuzji. Pacjent musi otrzymać pisemne wskazówki opracowane przez producenta pompy lub specjalnie dostosowane dla pacjenta przez lekarza przepisującego infuzję. Wskazówki obejmują wymagane działania związane z normalnym podawaniem leku, postępowanie w przypadku zatkania lub innych stanów alarmowych oraz informacje kontaktowe w nagłych przypadkach.

Minimalizowanie ryzyka zakażeń krwi związanych z używaniem cewnika

Należy zwracać szczególną uwagę na następujące kwestie w celu zminimalizowania ryzyka zakażeń krwi związanych ze stosowaniem cewnika u pacjentów otrzymujących treprostynil za pomocą infuzji dożylną (patrz punkt 4.4). Te zalecenia są zgodne z aktualnymi wskazówkami najlepszej praktyki w zakresie zapobiegania zakażeniom krwi związanym z cewnikiem i obejmują:

Zasady ogólne

- używanie centralnego cewnika żylnego z mankietem i tunelizowanego z minimalną liczbą portów.
- wprowadzenie centralnego cewnika żylnego przy użyciu metod bariery jałowej.
- stosowanie odpowiedniej higieny rąk (mycie) i metod aseptycznych podczas wprowadzania, wymiany, dostępu, naprawy cewnika lub oceny wzrokowej i (lub) zakładania opatrunku w miejscu wprowadzenia cewnika.
- do zakrycia miejsca wprowadzenia cewnika należy stosować gazik jałowy (wymieniany co dwa dni) lub jałowy przezroczysty półprzepuszczalny opatrunek (wymieniany co najmniej co siedem dni).
- opatrunek należy wymieniać zawsze, gdy przesiąknie, będzie poluzowany, ulegnie zabrudzeniu lub po ocenie wzrokowej miejsca wprowadzenia cewnika.

- nie należy stosować miejscowo kremów ani maści z antybiotykiem, ponieważ mogą sprzyjać zakażeniom grzybiczym i bakteriom odpornym na antybiotyki.

Okres czasu stosowania rozcieńzonego roztworu produktu treprostynil

- maksymalny czas stosowania rozcieńzonego produktu nie powinien przekraczać 24 godzin.

Należy stosować wbudowany filtr 0,2 mikronowy

- filtr 0,2 mikronowy należy umieścić pomiędzy drenem infuzji i złączką cewnika i wymieniać co 24 godziny w czasie wymiany zbiornika zestawu infuzyjnego.

Dwa kolejne zalecenia które mogą być ważne w zapobieganiu przenoszonych z wodą Gram ujemnych zakażeń krwi dotyczą postępowania ze złączką cewnika. Obejmują one:

Stosowanie zamkniętego systemu złączki z przegrodą rozdzielającą

- stosowanie zamkniętego systemu złączki (preferowana jest przegroda rozdzielająca zamiast mechanicznego kranika) zapewniającego, że kanał cewnika jest zamknięty zawsze, gdy system do podawania infuzji jest odłączony. Zapobiega to ryzyku narażenia na skażenie mikrobiologiczne.
- zamknięty system złączki należy wymieniać co 7 dni.

Wewnętrzne połączenia typu luer lock systemu do podawania infuzji

Ryzyko skażenia przenoszonymi z wodą drobnoustrojami Gram ujemnymi może być większe, jeśli połączenie typu luer lock jest mokre w czasie wymiany linii infuzyjnej lub zamkniętej złączki. W związku z tym:

- należy odradzić pacjentowi pływanie i zanurzanie systemu infuzyjnego w miejscu połączenia ze złączką cewnika.
- w czasie wymiany zamkniętej złączki nie powinna być widoczna woda w odprowadzeniach połączeń typu luer lock.
- linię infuzyjną można odłączać od zamkniętej złączki tylko co 24 godziny w czasie wymiany.

4.3. Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na treprostynil lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadciśnienie płucne, związane z chorobą zarostową żył.
- Zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca.
- Ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg skali Child-Pugh).
- Czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie lub inny rodzaj krwawienia.
- Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.
- Ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy; nieleczona niewydolność serca, ciężka arytmia; epizody naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie, udar) w ciągu ostatnich trzech miesięcy.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas podejmowania leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego treprostynil należy uwzględnić wysoki stopień prawdopodobieństwa konieczności kontynuowania ciągłej infuzji. W związku z tym należy wszechstronnie i dokładnie uwzględnić zdolność pacjenta do zaakceptowania i wzięcia odpowiedzialności za założony na stałe cewnik i urządzenie infuzyjne.

Treprostynil jest silnym produktem rozszerzającym naczynia płucne i ogólnoustrojowe. U pacjentów wykazujących niskie ogólnoustrojowe ciśnienie tętnicze, leczenie treprostynilem może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego systemowego. Nie zaleca się leczenia treprostynilem w przypadku pacjentów mających skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 85 mmHg.

Zaleca się monitorowanie ogólnoustrojowego ciśnienia tętniczego krwi i tętna podczas zmiany dawki, z poleceniem zaprzestania infuzji, jeżeli pojawią się oznaki rozwoju niedociśnienia tętniczego albo stwierdzone zostanie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi poniżej 85 mmHg.

Nagle odstawienie produktu leczniczego lub nagłe wyraźne zmniejszenie dawki produktu leczniczego treprostynil może wywołać nawrót nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.2).

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym treprostynil wystąpi u pacjenta obrzęk płuc, należy rozważyć związaną z tym możliwość wystąpienia choroby zarostowej żył płucnych. Leczenie należy przerwać.

U pacjentów z otyłością (ang. BMI powyżej 30 kg pc./m²) wydalanie treprostynilu następuje wolniej

Nie ustalono korzyści terapii z zastosowaniem produktu leczniczego treprostynil podawanego podskórnie u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym (w IV klasie czynnościowej wg NYHA).

Nie badano wskaźnika skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dla produktu leczniczego treprostynil, w przypadkach nadciśnienia płucnego, związanego z lewo-prawym przeciekiem sercowym, nadciśnieniem wrotnym lub zakażeniem wirusem HIV.

Dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy ustalać dawkę z większą ostrożnością (patrz punkt 4.2).

Treprostynil i jego metabolity wydalone są głównie w moczu, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku leczenia pacjentów, u których występują zaburzenia czynności nerek, tak, aby zapobiec następstwom związanym z ewentualnym zwiększeniem narażenia organizmu na niepożądane działanie produktu leczniczego. (patrz punkt 4.2).

Ostrożność zaleca się w sytuacjach, w których treprostynil może zwiększyć ryzyko krwawienia poprzez zmniejszanie agregacji płytek krwi.

Fiolka o pojemności 20 ml z treprostynilem 10 mg/ml zawiera 75 mg sodu, co dopowiada 3,75% zalecanego przez WHO maksymalnego dobowego spożycia sodu przez osobę dorosłą wynoszącego 2 g. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie z kontrolowaną zawartością sodu. Jednoczesne podawanie inhibitora enzymów cytochromu P450 (CYP) 2C8 (np. gemfibrozylu) może zwiększać ekspozycję (zarówno C_{max} jak i AUC) na treprostynil. Zwiększona ekspozycja prawdopodobnie może nasilić działania niepożądane związane z podawaniem treprostynilu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki treprostynilu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie substancji indukującej enzymy cytochromu CYP2C8 (np. ryfampicyny) może zmniejszać ekspozycję na treprostynil. Zmniejszona ekspozycja prawdopodobnie może zmniejszyć kliniczną skuteczność leku. Należy rozważyć zwiększenie dawki treprostynilu (patrz punkt 4.5).

Zdarzenia niepożądane związane z systemem dożylnego podawania produktu:

U pacjentów otrzymujących treprostynil w infuzji dożylniej zgłaszano zakażenia krwi i posocznice związane z centralnym cewnikiem żylnym. Ryzyko wiąże się ze stosowaniem systemu do podawania leku. W retrospektywnym badaniu Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób siedmiu ośrodków w Stanach Zjednoczonych, w których stosowano dożylnie treprostynil w leczeniu TNP, stwierdzono częstość występowania zakażeń krwi związanych ze stosowaniem cewników wynoszącą 1,10 zdarzeń na 1000 dni stosowania cewnika. Klinicyści powinni pamiętać o skali Gram dodatnich i Gram ujemnych drobnoustrojów, które mogą powodować zakażenia u pacjentów z długotrwałe używanym centralnym cewnikiem żylnym. W związku z tym preferowanym sposobem podawania jest ciągła infuzja podskórna nierozcieńczonego produktu treprostynil.

Zespół kliniczny odpowiedzialny za leczenie musi zapewnić, że pacjent otrzymał pełne szkolenie i jest przygotowany do korzystania z wybranego zestawu do podawania infuzji (patrz punkt 4.2).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy uwzględnić interakcje z:

+ Lekami moczopędnymi, przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia

Podawanie produktu leczniczego treprostynil jednocześnie z lekami moczopędnymi, przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia zwiększa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowego niedociśnienia tętniczego.

+ Lekami antyagregacyjnymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami przeciwzakrzepowymi

Treprostynil może zaburzać czynność płytek. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego treprostynil i leków antyagregacyjnych, w tym niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), donorów tlenu azotu lub leków przeciwzakrzepowych może zwiększyć ryzyko krwawienia. Zgodnie z zaleceniami dobrej praktyki klinicznej, podczas monitorowania takiej terapii należy prowadzić ścisłą kontrolę pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków antyagregacyjnych u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Ciągła infuzja podskórna treprostynilu nie miała wpływu na farmakodynamikę i farmakokinetykę pojedynczej dawki (25 mg) warfaryny. Brak danych na temat ewentualnych interakcji prowadzących do zwiększonego ryzyka krwawienia w przypadku jednoczesnego zaordynowania treprostynilu z donorami azotu.

+ Furosemidem

Osoczowy klirens treprostynilu może być nieco zmniejszony u pacjentów leczonych furosemidem. Taka interakcja jest prawdopodobnie spowodowana pewnymi wspólnymi cechami metabolizowania obu związków (wiązanie grupy karboksylowej z kwasem glukuronowym).

+ Substancjami indukującymi/hamującymi enzymy cytochromu P450 (CYP) 2C8

Gemfibrozyl: Badania farmakokinetyczne u ludzi otrzymujących doustnie treprostynil w postaci soli dietanoloaminy wykazały, że jednoczesne podawanie gemfibrozylu, inhibitora enzymu cytochromu P450 (CYP) 2C8, dwukrotnie zwiększa ekspozycję (zarówno C_{max} jak i AUC) na treprostynil. Nie ustalono, czy inhibitory CYP2C8 zmieniają bezpieczeństwo i skuteczność leku treprostynil podawanego pozajelitowo (podskórnie lub dożylnie). Jeżeli u pacjenta do leczenia dołącza się inhibitor CYP2C8 (np. gemfibrozyl, trimetoprim i deferasiroks) lub go odstawia po okresie dostosowania dawki, należy rozważyć modyfikację dawki treprostynilu.

Ryfampicyna: Badania farmakokinetyczne u ludzi otrzymujących doustnie treprostynil w postaci soli dietanoloaminy wykazały, że jednoczesne podawanie ryfampicyny, substancji indukującej enzym cytochromu CYP2C8 zmniejsza ekspozycję na treprostynil (o około 20%). Nie ustalono, czy ryfampicyna zmienia bezpieczeństwo i skuteczność leku treprostynil podawanego pozajelitowo (podskórnie lub dożylnie). Jeżeli u pacjenta do leczenia dołącza się ryfampicynę lub ją odstawia po okresie dostosowania dawki, należy rozważyć modyfikację dawki treprostynilu.

Substancje indukujące enzym cytochromu CYP2C8 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i dziurawiec) mogą zmniejszać ekspozycję na treprostynil. Jeżeli u pacjenta do leczenia dołącza się substancję indukującą enzym cytochromu CYP2C8 lub ją odstawia po okresie dostosowania dawki, należy rozważyć modyfikację dawki treprostynilu.

+ Bozentanem

W badaniach farmakokinetycznych u ludzi otrzymujących bozentan (250 mg/dobę) i treprostynil w postaci soli dietanoloaminy (2 mg/dobę doustnie) nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy treprostynilem i bozentanem,

+ Sildenafilem

W badaniach farmakokinetycznych u ludzi otrzymujących sildenafil (60 mg/dobę) i treprostynil w postaci soli dietanoloaminy (2 mg/dobę doustnie) nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy treprostynilem i sildenafilem,

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania treprostynilu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu produktu leczniczego na przebieg ciąży są niewystarczające. (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenia dla człowieka nie są znane. Produkt leczniczy Treprostinil Zentiva należy stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści dla matki uzasadniają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia produktem leczniczym Treprostinil Zentiva zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy treprostynil przenika do mleka ludzkiego. Kobietom karmiącym piersią stosującym produkt leczniczy Treprostinil Zentiva należy zalecić przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Obecnie nie ma dostępnych informacji na temat wpływu treprostynilu na płodność u ludzi. Jednak badania eksperymentalne prowadzone na gryzoniach wykazały brak wpływu na płodność i zachowania godowe samców przyjmujących sodu treprostynil.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na początku leczenia lub podczas zmian dawkowania mogą występować działania niepożądane takie jak objawowe systemowe niedociśnienie tętnicze lub zawroty głowy, mogące zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane treprostynilu obserwowane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu są uszeregowane według częstości ich występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie krwi związane z centralnym wkłuciem, posocznica, bakteriemia**	Częstość nieznana
	Infekcje w miejscu podania produktu leczniczego, ropień w miejscu ciągłej infuzji podskórnej	Częstość nieznana
	Cellulitis	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Częstość nieznana
	Bóle głowy	Bardzo często

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia serca	Ostra niewydolność serca (z dużym rzutem)	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń, uderzenia gorąca	Bardzo często
	Niedociśnienie tętnicze	Często
	Przypadki krwawienia [§]	Często
	Zakrzepowe zapalenie żył*	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Bardzo często
	Wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Świąd	Często
	Uogólnione wysypki (o charakterze plamkowym lub grudkowym)	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból żuchwy	Bardzo często
	Mialgia, Artralgia	Często
	Ból kończyn	Często
	Bóle kości	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne oraz zmiany w miejscu podania leku	Ból w miejscu podawania infuzji, reakcje odczynowe w miejscu podawania infuzji, krwawienie lub krwiak.	Bardzo często
	Obrzęk	Często

* Zgłaszano przypadki zakrzepowego zapalenia żył związane z obwodowej infuzji dożylniej.

** **Zgłaszano przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem.**

§ Patrz punkt: „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przypadki krwawień

Przypadki krwawienia występowały często, biorąc pod uwagę wysoki procent pacjentów leczonych przeciwwzakrzepowo. Z powodu wpływu na agregację płytek produkt leczniczy treprostynil może zwiększać ryzyko krwawienia – w kontrolowanych badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną częstotliwość krwawień z nosa i krwawień w przewodzie pokarmowym (w tym krwotoki z żołądka i jelit, krwotoki z odbytu, krwawienia z dziąseł i smoliste stolce). Donoszono również o przypadkach wystąpienia krwiopłucia, wymiotów krwawych i krwimoczu, jednakże ich częstotliwość była taka sama lub mniejsza w porównaniu z grupą placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309;

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania produktu leczniczego treprostynil są podobne do działań, których występowanie ogranicza na ogół zwiększanie dawki i obejmują zaczerwienienie, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, mdłości, wymioty i biegunkę. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedawkowania powinni natychmiast zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić treprostynil w zależności od nasilenia objawów, aż do momentu ich ustąpienia. Zaleca się ostrożne dawkowanie pod kontrolą lekarza, pacjentów należy uważnie monitorować ze względu na nawrót niepożądanych objawów.

Nie jest znane antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny; kod ATC: B01A C21

Mechanizm działania

Treprostynil jest analogiem prostacykliny.

Produkt leczniczy powoduje bezpośrednie rozszerzanie naczyń krwionośnych w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym, oraz zmniejsza agregację płytek.

U zwierząt, skutek rozszerzania naczyń zmniejsza prawe i lewe obciążenie następcze, zwiększa pojemność minutową, oraz pojemność wyrzutową serca. Wpływ treprostynilu na częstość rytmu serca zmienia się w zależności od dawki. Nie zaobserwowano większego wpływu na przewodzenie sercowe.

Dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem płucnym:

Badania, w których treprostynil był podawany w ciągłej infuzji podskórnej

W grupach pacjentów ze stabilnym nadciśnieniem płucnym przeprowadzono dwa randomizowane badania kliniczne III-ciej fazy, podwójnie zaślepione w porównaniu do placebo, dotyczące zastosowania produktu leczniczego treprostynil (treprostynil) podawanego w ciągłej infuzji podskórnej. Dwoma badaniami objęto łącznie 469 dorosłych pacjentów: 270 z idiopatycznym lub dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, (w tym grupa otrzymująca treprostynil = 134 pacjentów; grupa placebo = 136 pacjentów), 90 pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby tkanki łącznej, (głównie twardziny - w tym grupa treprostynilu = 41 pacjentów; grupa placebo = 49 chorych) i 109 pacjentów z nadciśnieniem płucnym, związanym z wrodzoną kardiopatią z przebiegiem lewo-prawym (treprostynil = 58 pacjentów; placebo = 51). Przed rozpoczęciem badania, średni dystans 6-minutowego testu marszu wynosił 326 metrów \pm 5 w grupie otrzymującej treprostynil drogą ciągłej infuzji podskórnej i 327 metrów \pm 6 w grupie otrzymującej placebo. W obu porównywanych przypadkach, dawki były podczas badania stopniowo zwiększane z uwzględnieniem objawów nadciśnienia płucnego i tolerancji klinicznej. Średnia dawka osiągnięta po 12 tygodniach wynosiła 9,3 ng/kg mc./min w grupie otrzymującej treprostynil i 19,1 ng/kg mc./min w grupie placebo. Po 12 tygodniach leczenia, średnia różnica między dystansem 6-minutowego testu marszu, a dystansem wyjściowym (przy włączeniu) dla łącznej populacji z obu badań wynosiła -(minus) 2 metry \pm 6,61 m, u pacjentów otrzymujących treprostynil i -(minus) 21,8 metry \pm 6,18 m, w grupie placebo. Wyniki odzwierciedlają średni wynik leczenia, oceniany na podstawie testu 6- minutowego marszu na dystansie 19,7 m ($p = 0,0064$) w porównaniu do placebo dla łącznej populacji z obu prób. Średnie wartości zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi wskaźników hemodynamicznych (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej - ang. PAPm - mean pulmonary arterial pressure), ciśnienie w prawym

przedsionku (ang. RAP - right atrial pressure), naczyniowy opór płucny (ang. PVR - pulmonary vascular resistance), wskaźnik sercowy (ang. CI - cardiac index) i wskaźnik żylnego nasycenia tlenem (ang. SvO₂) wykazały przewagę produktu leczniczego treprostynil w porównaniu do placebo. Poprawa oznak i objawów nadciśnienia płucnego (omdlenia, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, zmęczenie i duszność) była statystycznie istotna ($p < 0,0001$). Ponadto u pacjentów leczonych produktem leczniczym treprostynil po 12 tygodniach nastąpiła poprawa współczynnika duszności - zmęczenia (ang. Dyspnea-Fatigue Rating) oraz wskaźnika duszności według Borga (ang. Borg Dyspnea Score), ($p < 0,0001$). Analiza połączonych kryteriów, dotyczących poprawy wydolności wysiłkowej (test 6-minutowego marszu), wykazująca polepszenie po 12 tygodniach wskaźników przynajmniej o 10% w porównaniu z wartościami wyjściowymi, poprawę o przynajmniej jedną klasę NYHA w porównaniu z wartościami wyjściowymi po 12 tygodniach i brak pogorszenia nadciśnienia płucnego oraz doniesienia o zgonie przed 12 tygodniem dla łącznej populacji obu badań wykazała, że wskaźnik pacjentów reagujących na treprostynil wynosi 15,9% (37/233), zaś dla placebo 3,4% (8/236). Analiza podgrup łącznej populacji wykazała statystycznie istotny wynik leczenia produktem leczniczym treprostynil, w porównaniu z wynikiem placebo w próbie 6-minutowego marszu w podgrupie badanych z idiopatycznym lub dziedzicznym nadciśnieniem płucnym ($p=0,043$), lecz nie dla podgrupy badanych z nadciśnieniem płucnym, towarzyszącym twardzinie skóry lub wrodzonej kardiopatii.

Wynik obserwowany w podstawowym punkcie końcowym (tzn. zmiana dystansu 6-minutowego marszu po 12 tygodniach leczenia) był mniejszy, niż w przypadku prowadzonych w przeszłości testów kontrolnych dotyczących leków zawierających bozentan, iloprost i epoprostenol.

Nie przeprowadzono badania bezpośrednio porównującego infuzję dożylną treprostynilu i epoprostenolu.

Nie przeprowadzano badań klinicznych u dzieci z TNP.

Brak danych z badań prowadzonych z komparatorem z substancją czynną u pacjentów z TNP.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U ludzi, stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiąga się na ogół w ciągu 15 do 18 godzin od rozpoczęcia podskórnej lub dożylnej infuzji treprostynilu. W stanie stacjonarnym stężenie treprostynilu w osoczu jest proporcjonalne do dawki przy szybkości infuzji 2,5 ng/kg/min maksymalnie do 125 ng/kg/min. Podanie produktu leczniczego treprostynil w ciągłej infuzji podskórnej oraz w ciągłej infuzji dożylnej wykazuje biorównoważność po zastosowaniu dawki 10 ng/kg mc/min.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji dla treprostynilu transferu od 1,11 l / kg do 1,22 l / kg

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji podczas podskórnego podania wynosił od 1,32 godziny do 1,42 godziny po infuzjach trwających 6 godzin, 4,61 godziny po infuzjach trwających przez 72 godziny oraz 2,93 godziny po infuzjach trwających, co najmniej trzy tygodnie a klirens osoczowy wyniósł od 586,2 ml/kg/h do 646,9 ml/kg/h. Klirens osoczowy jest mniejszy u pacjentów otyłych (ang. BMI > 30 kg/m² pc.).

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników z użyciem [¹⁴C] radioaktywnego treprostynilu, 78,6% i 13,4% podskórnej radioaktywnej dawki odzyskano odpowiednio w moczu i w kale w okresie 224 godzin. Nie zaobserwowano pojedynczego większego metabolitu. W moczu wykryto pięć metabolitów w zakresie od 10,2% do 15,5% podawanej dawki. Wspomniane pięć metabolitów stanowiło łącznie 64,4%. Trzy z nich to produkty utleniania 3-hydroksyoktylowego łańcucha

bocznego, jeden jest pochodną wiązania z kwasem glukuronowym (glukuronid treprostynilu), a jeden nie został zidentyfikowany. W formie niezmienionego produktu leczniczego macierzystego odzyskano w moczu jedynie 3,7% dawki.

W siedmiodniowym badaniu farmakokinetycznym u 14 zdrowych ochotników otrzymujących produkt leczniczy treprostynil w dawkach od 2,5 ng/kg mc./min do 15 ng/kg mc./min podawanych w infuzji podskórnej, stężenie treprostynilu w stanie stacjonarnym w osoczu osiągało dwukrotnie wartości największe (odpowiednio o 1 i 10 godzinie), dwukrotnie punkty mniejsze (odpowiednio o 7 i 16 godzinie). Stężenia największe były w przybliżeniu od 20% do 30% większe niż stężenia najmniejsze. Wyniki badań *in vitro* nie wskazują na ewentualne hamujące działanie treprostynilu wątrobowych izoenzymów cytochromu mikrosomalnego P450 u ludzi (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A).

Ponadto, podawanie treprostynilu nie miało wpływu na wydzielanie białka mikrosomalnego w wątrobie, całkowitą ilość cytochromu (CYP) P450 lub działanie izoenzymów CYP1A, CYP2B i CYP3A. Badania dotyczące wzajemnego oddziaływania leków przeprowadzono z paracetamolem (4 g/dobę) i warfaryną (25 mg/dobę) u zdrowych ochotników. Badania te nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę treprostynilu. Badanie z warfaryną nie wykazało widocznej farmakodynamicznej, ani farmakokinetycznej interakcji pomiędzy treprostynilem i warfaryną. W metabolizmie treprostynilu uczestniczy głównie CYP2C8.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym i łagodną (n=4) lub umiarkowaną (n=5) niewydolnością wątroby, produkt leczniczy treprostynil podawany podskórnie w dawce 10 ng/kg mc./min przez 150 minut miał AUC_{0-24 h}, które zwiększało się odpowiednio o 260% i 510% w porównaniu z osobami zdrowymi. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens był mniejszy do 80 % w porównaniu ze zdrowymi osobami dorosłymi (patrz punkt 4.2).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 13- i 26-tygodniowych badaniach ciągle infuzje podskórne treprostynilu sodowego powodowały objawy niepożądane w miejscu infuzji u szczurów i psów (obrzęk / rumień, opuchnięcia, ból / wrażliwość na dotyk). W przypadku psów obserwowano ciężkie działania niepożądane (zmniejszona aktywność, wymioty, luźne stolce i obrzęki w miejscu infuzji) i zgon (związany z wgłobieniem jelita i wypadnięciem odbytu) u zwierząt, którym podawano ≥ 300 ng/kg/min. U zwierząt tych w stanie spoczynku stwierdzono średnie stężenie treprostynilu sodowego w osoczu w wysokości 7,85 ng/ml. Stężenie tego rzędu można uzyskać u ludzi leczonych przy pomocy infuzji produktem leczniczym treprostynil w dawce > 50 ng/kg mc./min.

W przeprowadzonych badaniach reprodukcji u szczurów nie odnotowano szkodliwego działania podanych dawek treprostynilu, jednakże badania te mogą okazać się niewystarczające, aby prawidłowo ocenić możliwe zagrożenie rozrodu, dla płodu i jego dalszego rozwoju.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań u zwierząt dotyczących oceny rakotwórczego potencjału treprostynilu. Badania mutagenności prowadzone *in vitro* i *in vivo* nie wykazały jakiegokolwiek mutagennego lub klastrogennego działania treprostynilu.

Podsumowując, dane przedkliniczne nie wskazują na istnienie żadnych specjalnych zagrożeń dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności powtarzanych dawek, genotoksyczności i toksyczności dotyczącej reprodukcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Metakrezol
Sodu cytrynian
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań (do 1 mL)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

Nieotwarty: 3 lata
Po pierwszym otwarciu: 30 dni

Okres ważności w przypadku ciągłego podawania podskórnego

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną w warunkach użytkowania przez okres 72 godzin, jeśli lek jest przechowywany w temperaturze 37°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać wykorzystany natychmiast, chyba że sposób otwarcia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za przestrzeganie okresu i warunków przechowywania po przygotowaniu ponosi użytkownik.

Podczas ciągłej infuzji podskórnej jeden zbiornik (strzykawka) nierozcieńczonego produktu Treprostinil Zentiva musi być wykorzystany w ciągu 72 godzin.

Okres ważności w przypadku ciągłego podawania dożylnego

Po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną rozcieńczonego treprostynilu w warunkach użytkowania przez okres 48 godzin, jeżeli lek jest przechowywany w temperaturze 2–8°C, 20–25°C i 40°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać wykorzystany natychmiast, chyba że sposób rozcieńczenia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za przestrzeganie okresu i warunków przechowywania po przygotowaniu ponosi użytkownik, a okres ten zazwyczaj nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że lek rozcieńczono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Podczas ciągłej infuzji dożylniej, aby zminimalizować ryzyko zakażenia krwi, maksymalny czas użycia jednego zbiornika (strzykawki) rozcieńczonego treprostynilu nie powinien przekraczać 24 godzin.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Informacje dotyczące przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu znajdują się w punkcie 6.3

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Treprostinil Zentiva, 10 mg/mL, roztwór do infuzji

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 20 mL, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej z uszczelnieniem i wieczkiem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Treprostinil Zentiva należy stosować nierozcieńczony, jeśli jest podawany w ciągłej infuzji podskórnej (patrz punkt 4.2).

Roztwór produktu Treprostinil Zentiva należy rozcieńczać jałową wodą do wstrzykiwań lub 0,9% (w/v) chlorkiem sodu do wstrzykiwań, jeśli jest podawany w ciągłej infuzji dożylniej (patrz punkt 4.2).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
Dolní Měcholupy
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26688

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28 października 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO