

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tresuvi, 5 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiera 5 mg treprostynilu w postaci treprostynilu sodowego.
Każda fiolka z roztworem o objętości 10 ml zawiera 50 mg treprostynilu w postaci treprostynilu sodowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sód: maksymalnie 39,1 mg (1,70 mmol) w fiołce o objętości 10 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji:

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór izotoniczny, bez widocznych cząstek stałych, o pH od 6,0 do 7,2.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Tresuvi podawany jest w ciągłym wlewie podskórnym lub dożylnym. W związku z ryzykiem towarzyszącym długotrwałemu stosowaniu wprowadzonych na stałe centralnych cewników żylnych, w tym ciężkich zakażeń krwi, preferowaną drogą podania jest wlew podskórny (nierozcieńczony). Ciągły wlew dożylny powinien być stosowany jedynie u pacjentów, którzy zostali ustabilizowani treprostynilem podawanym we wlewie podskórnym i którzy nie tolerowali podawania podskórnego oraz, u których można zaakceptować ryzyka związane z wlewem dożylnym.

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować jedynie lekarze, mający doświadczenie w leczeniu nadciśnienia płucnego.

Dorośli

Rozpoczęcie leczenia u pacjentów nieleczonych prostacyklinami

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

Zalecana początkowa szybkość wlewu wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana, szybkość wlewu należy zmniejszyć do 0,625 ng/kg mc./min.

Dostosowanie dawkowania

Szybkość wlewu należy zwiększać, pod nadzorem lekarza, o 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie o 2,5 ng/kg mc./min na tydzień.

Dawkę należy dostosować indywidualnie dla pacjenta, pod nadzorem lekarza, w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, po której objawy choroby zmniejszają się, i która jest dobrze tolerowana przez pacjenta.

W trakcie głównych, 12-tygodniowych badań, skuteczność utrzymywano jedynie w przypadku zwiększania dawki średnio 3 do 4 razy w miesiącu. Celem ciągłego dostosowywania dawkowania jest ustalenie dawki, po której następuje poprawa objawów TNP, przy jednoczesnym minimalizowaniu nadmiernego działania farmakologicznego treprostynilu.

Występowanie działań niepożądanych takich, jak: nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty i biegunka, są ogólnie zależne od stosowanej dawki treprostynilu. Działania niepożądane mogą ustąpić w miarę kontynuacji leczenia jednak, jeśli utrzymują się lub nie są tolerowane przez pacjenta, wówczas w celu ich złagodzenia, szybkość wlewu można zmniejszyć.

Podczas kolejnych faz badań klinicznych średnie dawki podawane pacjentom po 12 miesiącach wynosiły 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 (wających $\geq 30\%$ ponad należną masę ciała), dawkę początkową i następne zwiększanie dawki należy ustalać w oparciu o należną masę ciała.

Nagłe odstawienie treprostynilu lub nagłe, znaczne zmniejszenie jego dawki może spowodować zwiększenie „z odbicia” tętniczego nadciśnienia płucnego. W związku z tym zaleca się unikanie przerywania leczenia treprostynilem oraz jak najszybsze wznowienie wlewu po nagłym, przypadkowym zmniejszeniu dawki lub przerwie w podawaniu. Personel medyczny powinien ustalać optymalną procedurę wznowienia wlewu treprostynilu indywidualnie dla każdego pacjenta. W większości przypadków, po kilkugodzinnej przerwie wlew treprostynilu można wznowić stosując taką samą dawkę. Dłuższe przerwy w podawaniu mogą wymagać ponownego stopniowego ustalenia dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne treprostynilu nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, aby można było stwierdzić, czy odpowiedź w tej grupie różni się od odpowiedzi u pacjentów młodszych. W analizie farmakokinetycznej, klirens osoczowy treprostynilu był mniejszy o 20%. Jako zasadę, należy zachować ostrożność ustalając dawkę u pacjentów w podeszłym wieku, biorąc pod uwagę większą częstość zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca oraz współwystępowanie innych chorób lub stosowanie innych produktów leczniczych.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych nie można ustalić, czy skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zalecanego schematu dawkowania u dorosłych można ekstrapolować na dzieci i młodzież.

Grupy ryzyka

Zaburzenia czynności wątroby

Stężenie treprostynilu w osoczu (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu, AUC) zwiększa się o 260% do 510% u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności

wątroby, odpowiednio klasa A i B wg skali Child-Pugh. Osoczowy klirens treprostynilu był zmniejszony do 80% u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. W związku z powyższym zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na ryzyko zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na produkt leczniczy, co może zmniejszyć tolerancję i spowodować zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych zależnych od dawki.

Początkową dawkę treprostynilu należy zmniejszyć do 0,625 ng/kg mc./min, a jej zwiększanie należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Treprostynil nie jest usuwany podczas dializy [patrz „Właściwości farmakokinetyczne” (5.2)].

Metoda przejścia do leczenia dożylnego epoprostenolem

W przypadku konieczności zmiany na dożylne podawanie epoprostenolu, w okresie przejściowym należy zapewnić pacjentowi ścisły nadzór lekarski. Pomocne może być zastosowanie następującego schematu leczenia w okresie przejściowym. Początkowo należy powoli zmniejszyć szybkość wlewu 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 co najmniej 2 godziny, z jednocześnie stopniowo zwiększając dawki epoprostenolu, przy czym dawkę początkową należy utrzymywać przez co najmniej 1 godzinę.

Sposób podawania

Podawanie w ciągłym wlewie podskórnym

Produkt leczniczy Tresuvi jest podawany w ciągłym wlewie podskórnym przez cewnik podskórny z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej.

W celu uniknięcia ewentualnych przerw w podawaniu leku, w przypadku wadliwie działającego urządzenia, pacjent musi mieć dostęp do zapasowej pompy infuzyjnej i zapasowego zestawu do wlewu podskórnego.

Przenośna pompa infuzyjna używana do podawania podskórnego nierozcieńczonego produktu leczniczego Tresuvi, powinna spełniać następujące wymagania:

- 1) niewielkie rozmiary i waga;
- 2) możliwość dostosowania szybkości wlewu w przedziałach wynoszących około 0,002 ml/h;
- 3) sygnały alarmowe w przypadku niedrożności, słabej baterii, błędu programowania i awarii silniczka;
- 4) dokładność w zakresie +/- 6% zaprogramowanej szybkości podawania;
- 5) zasada działania oparta o ciśnienie dodatnie (ciągłe lub pulsacyjne).

Pojemnik musi być wykonany z polipropylenu lub szkła.

Pacjentów należy dokładnie przeszkolić w zakresie obsługi pompy i jej programowania oraz podłączania i pielęgnacji zestawu do wlewów.

Przepłukiwanie linii infuzyjnej podłączonej do pacjenta może spowodować przypadkowe przedawkowanie.

Szybkość wlewu ∇ (ml/h) oblicza się według następującego wzoru:

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

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

W = masa ciała pacjenta w kg

Produkt leczniczy Tresuvi dostępny jest w stężeniach 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml i 10 mg/ml.

Produkt Tresuvi stosowany we wlewie podskórnym **podawany jest bez rozcieńczenia** z szybkością (ml/h) ustalaną na podstawie dawki (ng/kg mc./min), masy ciała pacjenta (kg) i stężenia produktu leczniczego Tresuvi w używanej fiolce (mg/ml). Podczas wlewu, jeden pojemnik (strzykawka) nierozcieńczonego produktu leczniczego Tresuvi nie może być używany dłużej niż 14 dni w temperaturze 37°C. Szybkość ciągłego wlewu podskórnego oblicza się według następującego wzoru:

$$\begin{array}{l} \text{Szybkość} \\ \text{wlewu} \\ \text{podskórnego} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Dawka} \\ \text{(ng/kg mc./min)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Masa ciała} \\ \text{(kg)} \end{array} \times 0,00006^*}{\text{Stężenie produktu Tresuvi w fiolce (mg/ml)}}$$

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

Przykłady obliczania szybkości wlewu *podskórnego*:

Przykład 1:

Dla pacjenta o masie ciała 60 kg i zalecanej dawce początkowej wynoszącej 1,25 ng/kg mc./min, z użyciem fiolki produktu leczniczego Tresuvi o stężeniu 1 mg/ml, szybkość wlewu obliczamy w następujący sposób:

$$\begin{array}{l} \text{Szybkość} \\ \text{wlewu} \\ \text{podskórnego} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{1,25 \text{ ng/kg mc./min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Przykład 2:

Dla pacjenta o masie ciała 65 kg i zalecanej dawce 40 ng/kg mc./min z użyciem fiolki produktu leczniczego Tresuvi o stężeniu 5 mg/ml, szybkość wlewu obliczamy w następujący sposób:

$$\begin{array}{l} \text{Szybkość} \\ \text{wlewu} \\ \text{podskórnego} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{40 \text{ ng/kg mc./min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

Tabela 1 podaje wskazówki dotyczące szybkości wlewu **podskórnego** produktu leczniczego Tresuvi 5 mg/ml dla pacjentów o różnej masie ciała, które odpowiadają dawkom do 80 ng/kg mc./min.

Tabela 1:

Ustawienie szybkości wlewu podskórnego w pompie (ml/h) dla produktu leczniczego Tresuvio o stężeniu treprostynilu 5 mg/ml

Masa ciała pacjenta (kg)

Dawka (ng/kg mc. /min)	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,011	0,012
12,5	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,014	0,015
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,017	0,018
17,5	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,020	0,021
20	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,023	0,024
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027	0,027
25	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	0,031	0,033
27,5	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036	0,039
30	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
32,5	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
35	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
37,5	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	0,046	0,048	0,051
40	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	0,049	0,051	0,054
42,5	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054	0,057
45	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	0,057	0,060
47,5	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054	0,057	0,060	0,063
50	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	0,063	0,066
55	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	0,070	0,074
60	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,082
65	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084	0,088
70	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	0,088	0,092
75	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084	0,088	0,092	0,096
80	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084	0,088	0,092	0,096	0,100

Podanie w ciągłym wlewie dożylnym za pomocą zewnętrznej, przenośnej pompy infuzyjnej

Produkt leczniczy Tresuvi jest podawany w ciągłym wlewie dożylnym przez centralny żylny cewnik naczyniowy za pomocą zewnętrznej, przenośnej pompy infuzyjnej. Produkt leczniczy może być podawany również, tymczasowo, przez kaniulę dożylną (obwodową), najlepiej umieszczoną w dużej żyły. Podawanie wlewu do żyły obwodowej przez okres dłuższy niż kilka godzin może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz punkt 4.8).

W celu uniknięcia przerwy w podawaniu produktu leczniczego w przypadku wadliwie działającego urządzenia, pacjent musi mieć dostęp do zapasowej pompy infuzyjnej i zapasowego zestawu do wlewu.

Zewnętrzna, przenośna pompa infuzyjna używana do dożylnego podawania rozcieńczonego produktu leczniczego Tresuvi powinna spełniać następujące wymagania:

- 1) niewielkie rozmiary i waga;
- 2) możliwość dostosowania szybkości wlewu w przedziałach wynoszących około 0,05 ml/h; szybkość wlewu powinna wynosić od 0,4 ml do 2 ml na godzinę;
- 3) sygnały alarmowe w przypadku niedrożności, słabej baterii, błędu oprogramowania i awarii silniczka;
- 4) dokładność w zakresie co najmniej $\pm 6\%$ zaprogramowanej szybkości podawania w ciągu godziny;
- 5) zasada działania oparta o ciśnienie dodatnie. Pojemnik powinien być wykonany z polichlorku winylu, polipropylenu lub szkła.

Produkt leczniczy Tresuvi należy rozcieńczyć jałową wodą do wstrzykiwań lub 0,9% (w/v) chlorkiem sodu do wstrzykiwań i podawać dożylnie w ciągłym wlewie przez założony chirurgicznie, na stałe centralny żylny cewnik naczyniowy lub tymczasowo, przez kaniulę wprowadzoną do żyły obwodowej przy użyciu pompy infuzyjnej przeznaczonej do dożylnego podawania leku.

W przypadku stosowania odpowiedniej zewnętrznej, przenośnej pompy infuzyjnej i pojemnika należy najpierw wybrać wcześniej ustaloną szybkość wlewu dożylnego, która ma być stosowana w żądanym okresie podawania. Maksymalny czas podawania rozcieńczonego produktu leczniczego Tresuvi nie powinien przekraczać 24 godzin (patrz punkt 6.3).

Pojemniki typowych zestawów do wlewów dożylnych mają objętość 20 ml, 50 ml lub 100 ml. Po określeniu wymaganej szybkości wlewu dożylnego (ml/h), dawki stosowanej przez pacjenta (ng/kg mc./min) i masy ciała pacjenta (kg), stężenie rozcieńczonego treprostynilu do podawania dożylnego (mg/ml) można obliczyć według następującego wzoru:

Krok 1

$$\begin{array}{l} \text{Stężenie} \\ \text{rozcieńczonego} \\ \text{treprostynilu} \\ \text{do podania} \\ \text{dożylnego} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Dawka} \\ \text{(ng/kg mc./min)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Masa ciała} \\ \text{(kg)} \end{array} \times 0,00006}{\text{Szybkość wlewu dożylnego (ml/h)}}$$

Następnie za pomocą poniższego wzoru można obliczyć objętość produktu leczniczego Tresuvi wymaganą do przygotowania wymaganego stężenia rozcieńczonego produktu leczniczego Tresuvi do podania dożylnego dla określonej pojemności pojemnika:

Krok 2

$$\begin{array}{l} \text{Objętość produktu} \\ \text{Tresuvi} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Stężenie rozcieńczonego} \\ \text{treprostynilu do} \\ \text{podania dożylnego} \\ \text{(mg/ml)} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{Stężenie fiolki produktu} \\ \text{Tresuvi (mg/ml)} \end{array}} \times \begin{array}{l} \text{Łączna objętość rozcieńczonego} \\ \text{roztworu treprostynilu w} \\ \text{pojemniku (ml)} \end{array}$$

Następnie obliczona objętość produktu leczniczego Tresuvi zostaje dodana do pojemnika wraz z odpowiednią objętością rozcieńczalnika (jałowa woda do wstrzykiwań lub 0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) w celu uzyskania w pojemniku żądanej, łącznej objętości.

Przykładowe obliczenia dla *wlewu dożylnego*:

Przykład 3:

Dla pacjenta o masie ciała 60 kg, dawce wynoszącej 5 ng/kg mc./min we wlewie dożylnym ze wstępnie ustaloną szybkością wlewu wynoszącą 1 ml/h oraz użyciem pojemnika o objętości 50 ml, stężenie rozcieńczonego treprostynilu do podania dożylnego obliczane jest w następujący sposób:

Krok 1

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

Objętość produktu leczniczego Tresuvi (moc 1 mg/ml) wymagana do uzyskania wymaganego stężenia rozcieńczonego treprostynilu 0,018 mg/ml i łącznej objętości 50 ml obliczana jest w następujący sposób:

Krok 2

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

W związku z powyższym, stężenie rozcieńczonego treprostynilu do podania dożylnego dla osoby w przykładzie 3 zostanie uzyskane poprzez dodanie 0,9 ml produktu leczniczego Tresuvi o mocy 1 mg/ml do odpowiedniego pojemnika wraz z odpowiednią objętością rozcieńczalnika w celu otrzymania łącznej objętości 50 ml w pojemniku. Szybkość przepływu pompy w tym przykładzie wynosić będzie 1 ml/h.

Przykład 4:

Dla pacjenta o masie ciała 75 kg, dawce wynoszącej 30 ng/kg mc./min we wlewie dożylnym ze wstępnie ustaloną szybkością wlewu wynoszącą 2 ml/h oraz z użyciem pojemnika o objętości 100 ml, stężenie rozcieńczonego treprostynilu do podania dożylnego obliczamy w następujący sposób:

Krok 1

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

Objętość produktu leczniczego Tresuvi (moc 2,5 mg/ml) wymagana do uzyskania wymaganego stężenia rozcieńczonego treprostynilu 0,0675 mg/ml i łącznej objętości 100 ml obliczamy w następujący sposób:

Krok 2

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

W związku z powyższym, stężenie rozcieńczonego treprostynilu do podania dożylnego dla osoby w przykładzie 4 zostanie uzyskane poprzez dodanie 2,7 ml produktu leczniczego Tresuvi o mocy 2,5 mg/ml do odpowiedniego pojemnika wraz z odpowiednią objętością rozcieńczalnika w celu otrzymania łącznej objętości 100 ml w pojemniku. Szybkość przepływu pompy w tym przykładzie wynosić będzie 2 ml/h.

W tabeli 2 podano zalecenia dotyczące objętości (ml) produktu leczniczego Tresuvi 5 mg/ml, którą trzeba rozcieńczyć w 20 ml, 50 ml lub 100 ml pojemnikach (szybkość wlewu odpowiednio 0,4 ml/h, 1 ml/h lub 2 ml/h) dla pacjentów o różnej masie ciała, które odpowiadają dawkom do 80 ng/kg mc./min.

Tabela 2:

Objętość (ml) produktu Tresuvi 5 mg/ml do rozcieńczenia w kasetach lub strzykawkach Kaseta o objętości 20 ml (szybkość wlewu 0,4 ml/h), 50 ml (szybkość wlewu 1 ml/h), 100 ml (szybkość wlewu 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
10	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	0,600
12,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
15	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
17,5	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
20	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
22,5	0,338	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
25	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
27,5	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
30	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
32,5	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
35	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
37,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
40	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
42,5	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
45	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
47,5	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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
80	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

Szkolenie dla pacjentów otrzymujących ciągły wlew dożylny za pomocą zewnętrznej, przenośnej pompy infuzyjnej

Zespół kliniczny odpowiedzialny za prowadzenie leczenia musi upewnić się, że pacjent został odpowiednio przeszkolony i przygotowany do korzystania z wybranego zestawu do wlewów. Czas indywidualnego szkolenia i nadzoru powinien trwać dopóki zespół uzna, że pacjent jest odpowiednio przygotowany do wymiany wlewu, zmiany szybkości przepływu/ dawek zgodnie z instrukcjami oraz jest w stanie poradzić sobie ze zwykłymi sygnałami alarmowymi. Pacjenci muszą być przeszkoleni w zakresie przestrzegania prawidłowych zasad zachowania jałowości podczas przygotowywania pojemnika do wlewu treprostynilu oraz odpowietrzania drenów do wlewów i łączników zestawu do wlewów. Pacjent musi otrzymać wydrukowane wskazówki opracowane przez producenta pompy lub specjalnie przygotowane przez lekarza przepisującego produkt leczniczy. Wskazówki powinny obejmować wymagane działania związane z prawidłowym podawaniem produktu, postępowanie w przypadku niedrożności i innych alarmów pompy oraz dane kontaktowe w nagłych przypadkach.

Minimalizowanie ryzyka zakażeń krwi związanych z żyłnymi cewnikami naczyniowymi podczas stosowania zewnętrznej, przenośnej pompy infuzyjnej

Należy zwracać szczególną uwagę na następujące kwestie w celu zminimalizowania ryzyka zakażeń krwi związanych ze stosowaniem żylnego cewnika naczyniowego u pacjentów otrzymujących treprostynil we wlewie dożylnym za pomocą zewnętrznej, przenośnej pompy infuzyjnej (patrz punkt 4.4). Zalecenia te są zgodne z aktualnymi wytycznymi najlepszej praktyki postępowania w zakresie zapobiegania zakażeniom krwi związanymi z żyłnymi cewnikami naczyniowymi i obejmują:

Zasady ogólne

- Należy stosować tunelizowany centralny żylny cewnik naczyniowy z mankietem i minimalną liczbą portów.
- Należy wprowadzić centralny żylny cewnik naczyniowy z zachowaniem pełnych zasad jałowości (ang. *sterile barrier technique*).
- Należy odpowiednio odkazić ręce i przestrzegać zasad aseptyki podczas wprowadzania, wymiany, naprawy lub dostępu do cewnika, lub w trakcie oceny miejsca wprowadzenia cewnika i (lub) zakładania opatrunku.
- Do zabezpieczenia miejsca wprowadzenia cewnika należy stosować jałowy gazik (zmieniany co dwie doby) lub jałowy, przezroczysty, półprzepuszczalny opatrunek (wymieniany przynajmniej co siedem dni).
- Opatrunek należy wymienić zawsze, gdy zostanie zmoczony, odklei się lub zabrudzi, oraz po kontroli miejsca wprowadzenia cewnika.
- Nie należy stosować miejscowo maści ani kremów z antybiotykiem, gdyż sprzyjają one rozwojowi zakażeń grzybiczych i bakteryjnych opornych na antybiotyki.

Czas stosowania rozcieńczonego roztworu produktu leczniczego Tresuvi

- Maksymalny czas stosowania rozcieńczonego produktu nie powinien przekraczać 24 godzin.

Stosowanie wbudowanego filtra 0,2 mikrometra

- Filtr 0,2 mikrometra należy umieścić pomiędzy drenem do wlewu a łącznikiem cewnika i wymieniać go co 24 godziny w czasie wymiany pojemnika z roztworem do wlewu.

Dwa kolejne zalecenia dotyczą postępowania z łącznikiem cewnika i mogą być ważne w zapobieganiu Gram-ujemnych zakażeń krwi przenoszonych z wodą i obejmują:

Stosowanie zamkniętego zestawu do wlewu z membraną podzielną (typu split septum)

- Należy stosować zamknięty zestaw do wlewu (preferowana jest membrana podzielna zamiast zaworu mechanicznego) zapewniający, że światło cewnika jest zawsze zamknięte, gdy zestaw do podawania wlewu jest odłączony. Zapobiega to zagrożeniu zanieczyszczenia mikrobiologicznego.
- Zamknięty zestaw do wlewu z podzielną membraną należy wymieniać co 7 dni.

Łączniki typu luer lock do zestawu do wlewu

Ryzyko zanieczyszczenia drobnoustrojami Gram-ujemnymi, pochodzącymi z wody może być większe, jeśli łącznik typu *luer lock* jest wilgotny w czasie wymiany drenu do wlewu lub zamkniętego łącznika cewnika.

W związku z tym:

- należy odradzić pacjentowi pływanie lub zanurzanie zestawu do wlewu w wodzie w miejscu łączników cewnika;
- w czasie wymiany zamkniętego łącznika cewnika w gwincie łącznika typu *luer lock* nie może być widoczna woda;
- dren do wlewu należy odłączać tylko raz na 24 godziny w czasie wymiany zamkniętego łącznika.

Podanie w ciągłym wlewie dożylnym za pomocą wewnątrzustrojowej, wszczepionej pompy przeznaczonej do dożylnego podawania produktu leczniczego Tresuvi.

Produkt leczniczy Tresuvi można podawać w ciągłym wlewie dożylnym przez centralny cewnik żylny przy użyciu umieszczonej chirurgicznie wewnątrzustrojowej wszczepionej pompy infuzyjnej przeznaczonej do dożylnego podawania produktu leczniczego Tresuvi, wyposażonej w alarm

(zintegrowane ostrzeżenie o niedrożności i rozładowaniu baterii) oraz wewnętrzny filtr 0,22 µm w celu ograniczenia ryzyka zakażenia krwi. Dostępne są wszczepiane pompy o stałej prędkości przepływu i różnych pojemnościach pojemnika/ modelach, umożliwiające wlew odpowiednio ustalonych dla danego pacjenta dawek i pozwalające uniknąć sytuacji przedawkowania i zbyt małej dawki podanej pacjentowi. Okres eksploatacji membrany wynosi co najmniej 500 nakłuć dla portu napełniania, 250 nakłuć dla portu cewnika.

Należy ściśle przestrzegać szczegółowych wskazówek dotyczących przygotowania, wszczepiania, monitorowania i ponownego napełniania pompy podanych przez producenta w instrukcji używania.

W oparciu o dostępne dane eksperymentalne na temat stabilności produktu leczniczego należy, w miarę możliwości, stosować do napełniania pojemniczka wszczepianej pompy stężenie większe niż 0,5 mg/ml (patrz punkt 6.3). Szczegółowe metody obliczeń uwzględniające masę ciała i parametry pompy podane są w instrukcji używania producenta pompy.

Ciągły wlew dożylny z użyciem wszczepianej pompy powinien być ograniczony do wybranych pacjentów, których stan zdrowia pozwala na wykonanie zabiegu i u których potwierdzono tolerancję treprostynilu oraz stabilizację stanu zdrowia po wlewie treprostynilu, oraz którzy przestali tolerować podskórną lub zewnętrzną dożylną drogę podawania leku, takie drogi podania nie są dla nich odpowiednie lub odmówią zgody na zastosowanie takich dróg podania.

Początkowa dawka podawana za pomocą wszczepionej pompy jest taka sama jak stała dawka podawana przez zewnętrzną pompę infuzyjną w czasie zmiany metody podawania. Wszczepiana pompa nie jest przeznaczona do ustalania dawki na początku leczenia.

Pompę infuzyjną powinien wszczepiać wyłącznie odpowiednio wykwalifikowany lekarz, przeszkolony w zakresie działania i używania układów infuzyjnych.

Pompa powinna być ponownie napełniana wyłącznie w szpitalu przez wykwalifikowany, fachowy personel medyczny przeszkolony w obsłudze i użyciu układów infuzyjnych i przestrzegający wskazówek producenta zawartych w instrukcji używania, a także przygotowany do podjęcia działań w przypadku powikłań, które mogą wystąpić w razie przypadkowego wstrzyknięcia lub wycieku treprostynilu do przestrzeni podskórnej wokół pompy.

Wszczepiane pompy infuzyjne o stałej prędkości przepływu mogą wykazywać odchylenia prędkości przepływu w okresie ich użycia. Bezpieczne użycie kliniczne wszczepionej pompy można zapewnić porównując faktyczną kliniczną prędkość przepływu mierzoną przy każdym napełnianiu przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego znającą sposób użycia pompy, z uwzględnieniem objętości leku pozostałego w pompie. Przy każdym ponownym napełnianiu należy zastosować się do instrukcji używania producenta w celu ustalenia działań, jakie należy podjąć.

Należy poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z ośrodkiem szpitalnym prowadzącym leczenie po włączeniu się alarmu niedrożności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą zarostową żył.
- Zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężką niewydolnością lewej komory serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).
- Czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwotok śródczaszkowy, uraz lub inny rodzaj krwawienia.

- Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.
- Ciężka choroba wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy; niewyrównana niewydolność krążenia, jeśli pacjent nie jest pod ścisłą kontrolą lekarza; ciężkie arytmie; zdarzenia naczyniowo-mózgowe (np. przemijający napad niedokrwienny, udar mózgu) w ciągu ostatnich trzech miesięcy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia treprostynilem, należy uwzględnić duże prawdopodobieństwo kontynuowania ciągłego wlewu przez długi okres czasu. W związku z tym należy dokładnie rozważyć, czy pacjent zaakceptuje i weźmie odpowiedzialność za wprowadzony na stałe cewnik naczyniowy i urządzenie do wlewów.

Treprostynil jest silnym produktem leczniczym rozszerzającym naczynia płucne i ogólnoustrojowe. U pacjentów z niskim systemowym ciśnieniem tętniczym krwi, leczenie treprostynilem może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia systemowego. Nie zaleca się leczenia treprostynilem pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym poniżej 85 mmHg.

Zaleca się monitorowanie systemowego ciśnienia tętniczego i tętna podczas zmiany dawki, z zaleceniem zaprzestania wlewu w przypadku pojawienia się objawów niedociśnienia tętniczego lub stwierdzenia, że skurczowe ciśnienie tętnicze wynosi 85 mmHg lub mniej.

Nagłe odstawienie treprostynilu lub nagłe i znaczące zmniejszenie jego dawki może spowodować nasilenie „z odbicia” tętniczego nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.2).

Jeśli podczas leczenia treprostynilem wystąpi u pacjenta obrzęk płuc, należy rozważyć możliwość wystąpienia związanej z nim choroby zarostowej żył płucnych. Leczenie należy przerwać.

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

Nie określono korzyści z leczenia treprostynilem podawanym podskórnie u pacjentów z ciężkim tętniczym nadciśnieniem płucnym (w IV klasie czynnościowej wg NYHA).

Nie badano wskaźnika skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dla treprostynilu w przypadkach tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z przebiegiem lewo-prawym, nadciśnieniem wrotnym lub zakażeniem wirusem HIV.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki (patrz punkt 4.2).

Zaleca się zachowanie ostrożności, jeżeli treprostynil może zwiększyć ryzyko krwawienia poprzez hamowanie agregacji płytek krwi.

Ten produkt leczniczy zawiera maksymalnie 39,1 mg sodu w każdej fiolce o objętości 10 ml, co odpowiada 2,0% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Jednoczesne podawanie inhibitora izoenzymu cytochromu P450 CYP2C8 (np. gemfibrozylu) może zwiększać ekspozycję (zarówno C_{max} jak i AUC) na treprostynil. Zwiększenie ekspozycji może zwiększyć częstość występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem treprostynilu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki treprostynilu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie induktora izoenzymu CYP2C8 (np. ryfampicyny) może zmniejszać ekspozycję na treprostynil. Zmniejszona ekspozycja może zmniejszyć skuteczność kliniczną leczenia. Należy rozważyć zwiększenie dawki treprostynilu (patrz punkt 4.5).

Działania niepożądane związane z zastosowaniem systemu do dożylnego podawania leku

U pacjentów otrzymujących treprostynil we wlewie dożylnym zgłaszano przypadki zakażeń krwi i posocznicy związanych z centralnym żylnym cewnikiem naczyniowym. Ryzyko to związane jest ze stosowaniem systemu do podawania leku. W retrospektywnym badaniu obejmującym siedem ośrodków w Stanach Zjednoczonych, w których stosowano dożylnie treprostynil podawany za pomocą zewnętrznej, przenośnej pompy infuzyjnej w leczeniu TNP, przeprowadzonym przez Centra Kontroli Chorób (ang. *Centers for Disease Control*), stwierdzono częstość występowania zakażeń krwi związanych ze stosowaniem żylnych cewników naczyniowych wynoszącą 1,10 zdarzenia na 1000 dni stosowania cewnika naczyniowego. Lekarze powinni pamiętać o różnorodności Gram-ujemnych i Gram-dodatnich drobnoustrojów, które mogą powodować zakażenia u pacjentów z długotrwale założonym centralnym żylnym cewnikiem naczyniowym. W związku z tym preferowanym sposobem podawania jest ciągły wlew podskórny nierozcieńzonego produktu leczniczego Tresuvi.

Ryzyko wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń krwi, jest znacznie mniejsze w przypadku wewnątrzustrojowej wszczepionej pompy niż w przypadku zewnętrznej pompy przenośnej.

Zespół kliniczny odpowiedzialny za prowadzenie leczenia musi upewnić się, że pacjent został odpowiednio przeszkolony i przygotowany do korzystania z wybranego systemu do wlewów (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy rozważyć stosowanie z:

+ Lekami moczopędnymi, lekami przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia

Jednoczesne podawanie treprostynilu i leków moczopędnych, przeciwnadciśnieniowych lub innych leków rozszerzających naczynia zwiększa ryzyko wystąpienia systemowego niedociśnienia tętniczego.

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

Treprostynil może hamować czynność płytek krwi. Jednoczesne podawanie treprostynilu i leków przeciwplatekowych, w tym 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 przeciwplatekowych u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Ciągły wlew podskórny treprostynilu nie miał wpływu na właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne pojedynczej dawki (25 mg) warfaryny. Brak danych dotyczących ewentualnych interakcji prowadzących do zwiększonego ryzyka krwawienia w przypadku jednoczesnego podawania treprostynilu z donorami tlenu azotu.

+ Furosemidem

Klirens osoczowy treprostynilu może być nieznacznie zmniejszony u pacjentów leczonych furosemidem. Taka interakcja jest prawdopodobnie wynikiem pewnych wspólnych cech metabolizmu obydwu związków (sprzężanie grupy karboksylowej z kwasem glukuronowym).

+ Substancjami indukującymi/hamującymi izoenzym cytochromu P450 CYP2C8

Gemfibrozyl – Badania farmakokinetyczne u ludzi otrzymujących doustnie treprostynil w postaci soli dietanoloaminy wykazały, że jednoczesne podawanie gemfibrozylu, inhibitora izoenzymu cytochromu P450 (CYP) 2C8, dwukrotnie zwiększa ekspozycję (zarówno C_{max} jak i AUC) na treprostynil. Nie ustalono, czy inhibitory CYP2C8 zmieniają bezpieczeństwo stosowania i skuteczność treprostynilu podawanego pozajelitowo (podskórnie lub dożylnie). W przypadku dodawania do leczenia inhibitora

CYP2C8 (np. gemfibrozyl, trimetoprim i deferazyroks) lub jego odstawiania, po okresie dostosowania dawki treprostynilu, należy rozważyć modyfikację dawki treprostynilu.

Ryfampicyna - Badania farmakokinetyczne u ludzi z podawanym doustnie treprostynilem w postaci soli dietanoloaminy wykazały, że jednoczesne podawanie ryfampicyny, substancji indukującej izoenzym cytochromu CYP2C8, zmniejsza ekspozycję na treprostynil (około 20%). Nie ustalono, czy ryfampicyna zmienia bezpieczeństwo stosowania i skuteczność treprostynilu podawanego pozajelitowo (podskórnie lub dożylnie). W przypadku dodawania do leczenia ryfampicyny lub jej odstawiania, po okresie dostosowania dawki treprostynilu, należy rozważyć modyfikację dawki treprostynilu.

Induktory izoenzymów cytochromu CYP2C8 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca) mogą zmniejszać ekspozycję na treprostynil. W przypadku dodawania do leczenia induktorów izoenzymów cytochromu CYP2C8 lub ich odstawiania, po okresie dostosowania dawki treprostynilu, należy rozważyć modyfikację dawki treprostynilu.

+ Bozentanem

W badaniach farmakokinetycznych u ludzi z zastosowaniem bozentanu (250 mg/dobę) i treprostynilu w postaci soli dietanoloaminy (2 mg/dobę doustnie) nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między treprostynilem i bozentanem.

+ Syldenafilem

W badaniach farmakokinetycznych u ludzi otrzymujących sildenafil (60 mg/dobę) i treprostynil w postaci soli dietanoloaminy (2 mg/dobę doustnie) nie obserwowano 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 szkodliwego wpływu na ciążę są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenia dla ludzi nie są znane. Treprostynil należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki uzasadniają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

W trakcie leczenia treprostynilem zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy treprostynil przenika do mleka ludzkiego. Kobietom karmiącym piersią i stosującym treprostynil należy zalecić przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na początku leczenia lub w przypadku zmiany dawkowania mogą występować działania niepożądane takie, jak objawowe systemowe niedociśnienie tętnicze lub zawroty głowy, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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 ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń, nagłe zaczerwienienie twarzy	Bardzo często
	Niedociśnienie tętnicze	Często
	Krwawienie [§]	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 (plamista lub grudkowa)	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęki	Bardzo często
	Ból mięśni, ból stawów	Często
	Ból w kończynie	Często
	Ból kości	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu podawania wlewu, reakcja w miejscu podawania wlewu, krwawienie lub krwiak	Bardzo często
	Obrzęk	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie krwi związane z centralnym żylnym cewnikiem naczyniowym, posocznica, bakteriemia**	Częstość nieznana
	Zakażenie w miejscu podawania wlewu, ropień w miejscu podawania wlewu podskórnego	Częstość nieznana
	Zapalenie tkanki łącznej	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Niewydolność serca z dużym rzutem	Częstość nieznana

* Zgłaszano przypadki zakrzepowego zapalenia żył związane z wlewem dożylnym do żyły obwodowej.

** Zgłaszano przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem

§ Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Przypadki krwawień

Przypadki krwawień występowały często, biorąc pod uwagę duży odsetek pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Ze względu na wpływ na agregację płytek krwi, treprostynil może zwiększać ryzyko krwawień, obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych jako zwiększona częstość występowania krwawień z nosa i krwawień z przewodu pokarmowego (w tym krwotoków z przewodu pokarmowego, krwotoków z odbytu, krwawienia z dziąseł i smolistych stolców). Zgłaszano również przypadki krwioplucia, krwawych wymiotów i krwiomoczu, jednak ich częstość była taka sama lub mniejsza w porównaniu do grupy 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 4921301, faks: + 48 22 4921309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania treprostynilu są podobne do tych, które ograniczają zwiększanie dawki i obejmują nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty i biegunkę. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedawkowania powinni natychmiast zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić treprostynil w zależności od stopnia nasilenia objawów, aż do momentu ich ustąpienia. Podawanie należy wznowić z zachowaniem ostrożności i pod kontrolą lekarza, a pacjentów należy uważnie monitorować w celu oceny nawrotu działań niepożądanych.

Nie jest znane antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny; kod ATC: B01AC21

Mechanizm działania:

Treprostynil jest analogiem prostacykliny.

Powoduje on bezpośrednie rozszerzenie tętnic w krążeniu płucnym i krążeniu systemowym oraz hamuje agregację płytek krwi.

U zwierząt, działanie rozszerzające naczyń zmniejsza obciążenie następcze lewej i prawej komory oraz zwiększa pojemność minutową i objętość wyrzutową serca. Wpływ treprostynilu na tętno u zwierząt zmienia się w zależności od dawki. Nie obserwowano istotnego wpływu na przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu.

Dane dotyczące skuteczności u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym:

Badania z zastosowaniem treprostynilu podawanego podskórnie

Przeprowadzono dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne fazy III dotyczące zastosowania treprostynilu podawanego w ciągłym wlewie podskórnym u pacjentów ze stabilnym tętniczym nadciśnieniem płucnym. Do tych dwóch badań włączonych zostało w sumie 469 dorosłych pacjentów: 270 pacjentów z samoistnym lub dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym (grupa otrzymująca treprostynil = 134 pacjentów; grupa placebo = 136 pacjentów), 90 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobą tkanki łącznej (głównie twardziną) (grupa otrzymująca treprostynil = 41 pacjentów; grupa placebo = 49 pacjentów) i 109 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z wrodzoną wadą serca z przeciekiem lewo-prawym (treprostynil = 58 pacjentów; placebo = 51 pacjentów). Na początku badania średni dystans w teście 6-minutowego marszu wynosił 326 metrów $\pm$ 5 metrów w grupie otrzymującej treprostynil w postaci wlewu podskórnego i 327 metrów $\pm$ 6 metrów w grupie placebo.

Porównywane dawki podawane w obydwu badaniach były stopniowo zwiększane zgodnie z nasileniem objawów tętniczego nadciśnienia płucnego i tolerancją kliniczną. 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 dystansu w teście 6-minutowego marszu w porównaniu z dystansem wyjściowym dla łącznej populacji z obydwu badań wynosiła -2 metry $\pm$ 6,61 metrów u pacjentów otrzymujących treprostynil i -21,8 metra $\pm$ 6,18 metra w grupie placebo. Wyniki te oznaczają średni wynik leczenia oceniany w teście 6-minutowego marszu na dystansie 19,7 metra ($p = 0,0064$) w porównaniu do placebo dla łącznej populacji z obydwu badań. Średnie wartości zmian wskaźników hemodynamicznych (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej [ang. *mean pulmonary arterial pressure, PAPm*]), ciśnienie w prawym przedsionku (ang. *right atrial pressure, RAP*), naczyniowy opór płucny (ang. *pulmonary vascular resistance, PVR*), wskaźnik sercowy (ang. *cardiac index, CI*) i nasycenie tlenem krwi żyłnej (ang. *venous oxygen saturation, SvO2*) w porównaniu do wartości wyjściowych wykazały większą skuteczność treprostynilu w porównaniu do placebo. Poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych nadciśnienia płucnego (omdlenia, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, zmęczenie i duszność) była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Ponadto u pacjentów leczonych treprostynilem po 12 tygodniach nastąpiła poprawa wskaźnika duszność-zmęczenie (ang. *Dyspnea-Fatigue Rating*) oraz wskaźnika duszności według skali Borga (ang. *Borg Dyspnea Score*), ($p < 0,0001$). Łączna analiza punktów końcowych dotyczących poprawy wydolności wysiłkowej (test 6-minutowego marszu) o co najmniej 10% po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi, poprawy o przynajmniej jedną klasę według klasyfikacji NYHA po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi i braku pogorszenia nadciśnienia płucnego oraz brak przypadków zgonów przed tygodniem 12 dla łącznej populacji z obydwu badań wykazała, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie treprostynilem wynosi 15,9% (37/233), przy czym dla placebo odsetek ten wynosi 3,4% (8/236). Analiza podgrup łącznej populacji wykazała istotny statystycznie lepszy wynik leczenia treprostynilem w porównaniu z wynikiem leczenia placebo na podstawie testu 6-minutowego marszu w podgrupie pacjentów z samoistnym lub dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym ($p = 0,043$), ale nie w podgrupie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z twardziną lub wrodzoną wadą serca.

Wpływ w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (tzn. zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu po 12 tygodniach leczenia) był mniejszy niż w przypadku historycznych grup kontrolnych leczonych bozentanem, iloprestem i epoprostenolem.

Nie przeprowadzono badania bezpośrednio porównującego wlew dożylny treprostynilu i epoprostenolu.

Nie przeprowadzano specyficznych badań u dzieci z TNP.

Brak jest danych z badań klinicznych u pacjentów z TNP, w których stosowano do porównania aktywne leczenie.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie w stanie stacjonarnym w osoczu u ludzi jest osiągane zwykle w ciągu 15 do 18 godzin od rozpoczęcia podskórnego lub dożylnego wlewu treprostynilu. W stanie stacjonarnym stężenie treprostynilu w osoczu jest proporcjonalne do dawki przy szybkości wlewu od 2,5 ng/kg mc./min do 125 ng/kg mc./min.

Wykazano biorównoważność treprostynilu w stanie stacjonarnym po podaniu podskórnym i dożylnym w dawce 10 ng/kg mc./min.

Średni, rzeczywisty okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym wynosił od 1,32 godziny do 1,42 godziny po wlewach trwających 6 godzin, 4,61 godziny po wlewach trwających ponad 72 godziny oraz 2,93 godziny po wlewach trwających co najmniej trzy tygodnie. Średnia objętość dystrybucji dla treprostynilu wynosiła od 1,11 l/kg do 1,22 l/kg, a klirens osoczowy wynosił

od 586,2 ml/kg mc./h do 646,9 ml/kg mc./h. Klirens jest mniejszy u pacjentów z otyłością (BMI > 30 kg/m²).

W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników z zastosowaniem znakowanego [¹⁴C] radioaktywnego treprostynilu, 78,6% i 13,4% podskórnej radioaktywnej dawki zostało wydalone odpowiednio w moczu i z kałem w okresie 224 godzin. Nie zaobserwowano pojedynczego, głównego metabolitu. W moczu wykryto pięć metabolitów w zakresie od 10,2% do 15,5% podanej dawki. Łącznie, te pięć metabolitów stanowiło 64,4%. Trzy z nich to produkty utleniania 3-hydroksyoktylowego łańcucha bocznego, jeden jest pochodną sprzęgania z kwasem glukuronowym (glukuronid treprostynilu), a jeden nie został zidentyfikowany. W formie niezmienionej leku w moczu wydalone jest jedynie 3,7% dawki.

W siedmiodniowym badaniu farmakokinetycznym z udziałem 14 zdrowych ochotników otrzymujących treprostynil w dawkach od 2,5 ng/kg mc./min do 15 ng/kg mc./min podawanych we wlewach podskórnych, stężenie treprostynilu w stanie stacjonarnym w osoczu osiągało dwa razy największe piki stężeń (odpowiednio o godzinie 01:00 i 10:00) i dwa razy wartości najmniejsze (odpowiednio o godzinie 07:00 i 16:00). Stężenia najwyższe były o mniej więcej 20% do 30% większe od stężeń najniższych.

W badaniu *in vitro* nie wykazano hamującego działania treprostynilu na wątrobowe enzymy mikrosomalne cytochromu P450 u ludzi (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A).

Ponadto, podawanie treprostynilu nie miało wpływu indukującego na białko mikrosomalne w wątrobie, całkowitą ilość cytochromu (CYP) P450 lub działanie izoenzymów CYP1A, CYP2B i CYP3A.

Badania interakcji typu lek-lek przeprowadzano u zdrowych ochotników z paracetamolem (4 g/dobę) i warfaryną (25 mg/dobę). Badania te nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę treprostynilu. Badanie z zastosowaniem warfaryny nie wykazało ani interakcji farmakodynamicznej, ani farmakokinetycznej pomiędzy treprostynilem i warfaryną.

Treprostynil jest metabolizowany głównie przy udziale enzymu CYP2C8.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z nadciśnieniem wrotnym i łagodnymi (n=4) lub umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby, wskaźnik AUC_{0-24 h} dla treprostynilu podawanego podskórnie w dawce 10 ng/kg mc./min przez 150 minut, zwiększał się odpowiednio o 260% i 510% w porównaniu z osobami zdrowymi. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens zmniejszył się do 80% w porównaniu ze zdrowymi osobami dorosłymi (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wymagających dializy (n=8), podanie doustne pojedynczej dawki 1 mg treprostynilu przed dializą i po dializie nie powodowało istotnych zmian wartości AUC_{0-inf} w porównaniu do zdrowych ochotników.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 13- i 26-tygodniowych badaniach, ciągłe wlewy podskórne treprostynilu sodu powodowały reakcje w miejscu podawania wlewu u szczurów i psów (obrzęk/ rumień, zgrubienia/ obrzęk, ból/ tkliwość przy dotyku). U psów, którym podawano ≥ 300 ng/kg mc./min, obserwowano ciężkie działania niepożądane (zmniejszona aktywność, wymioty, luźne stolce i obrzęk w miejscu wlewu) i zgony (związane z wgłobieniem jelita i wypadnięciem odbyticy). U tych zwierząt średnie stężenie

treprostynilu w stanie stacjonarnym w osoczu wynosiło 7,85 ng/ml. Takie wartości stężenia w osoczu u ludzi, można osiągnąć po podaniu wlewu treprostynilu w dawce > 50 ng/kg mc./min.

W badaniach dotyczących rozrodu u szczurów nie udało się osiągnąć stałej, odpowiedniej ekspozycji na treprostynil dla żadnej badanej dawki i w związku z tym, badania te mogą być niewystarczające, aby ocenić szkodliwy wpływ na płodność, rozwój w okresie prenatalnym i poporodowym.

Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach oceniających możliwe działanie rakotwórcze treprostynilu. W badaniach genotoksyczności prowadzonych *in vitro* i *in vivo* nie wykazano żadnego mutagennego ani klastogennego działania treprostynilu.

Podsumowując, dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% (w/v) chlorku sodu do wstrzykiwań (patrz punkt 6.6), ponieważ nie ma badań dotyczących zgodności.

6.3. Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego w nieotwartym opakowaniu: 3 lata.

Okres ważności fiolki po pierwszym otwarciu: 30 dni w temperaturze poniżej 30°C.

Okres ważności podczas stosowania ciągłego wlewu podskórnego

Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną pojedynczego pojemnika (strzykawki) wykonanego z polipropylenu lub szkła z nierozcieńczonym treprostynilem podawanym we wlewie podskórnym w temperaturze 37°C do 14 dni. Odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania po pierwszym otwarciu ponosi użytkownik.

Okres ważności podczas stosowania ciągłego wlewu dożylnego za pomocą zewnętrznej, przenośnej pompy infuzyjnej

Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną pojedynczego pojemnika (strzykawki) wykonanego z polichlorku winylu, polipropylenu lub szkła z rozcieńczonym roztworem treprostynilu podawanym we wlewie dożylnym w temperaturze 37°C do 24 godzin (w stężeniach od 0,004 mg/ml). W celu zminimalizowania ryzyka zakażeń krwi, maksymalny okres stosowania rozcieńczonego treprostynilu nie powinien przekraczać 24 godzin. Odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania po pierwszym otwarciu ponosi użytkownik.

Okres ważności podczas podawania dożylnego za pomocą wszczepionej pompy przeznaczonej do dożylnego podawania produktu leczniczego Tresuvi

Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną rozcieńczonego i nierozcieńczonego roztworu produktu leczniczego Tresuvi podawanego we wlewie dożylnym przez okres do 30 dni w temperaturze 37°C i minimalnym stężeniu 0,5 mg/ml we wszczepionej pompie. Odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego (okres i warunki przechowywania przed użyciem, patrz punkt 6.3).

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu 1 o objętości 10 ml zawierająca 10 ml roztworu, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej pokrytej teflonem i zielonym wieczkiem typu flip-off w tekturowym pudełku. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

Produkt Tresuvi należy stosować **nierozcieńczony**, jeśli jest podawany w ciągłym wlewie podskórnym (patrz punkt 4.2).

Produkt Tresuvi **należy rozcieńczyć** jałową wodą do wstrzykiwań lub 0,9% roztworem (w/v) chlorku sodu do wstrzykiwań, jeśli jest podawany w ciągłym wlewie dożylnym za pomocą zewnętrznej, przenośnej pompy infuzyjnej (patrz punkt 4.2).

Produkt Tresuvi **należy rozcieńczyć** 0,9% roztworem (w/v) chlorku sodu do wstrzykiwań, jeśli jest podawany w ciągłym wlewie dożylnym za pomocą umieszczonej chirurgicznie wszczepionej pompy infuzyjnej (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

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wiedeń
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25632

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.11.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

31.08.2023