

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тресуви 5 mg/ml инфузионен разтвор
Tresuvi 5 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml съдържа 5 mg трепростинил (*treprostinil*) като трепростинил натрий (*treprostinil sodium*).
Всеки флакон с 10 ml разтвор съдържа 50 mg трепростинил като трепростинил натрий.

Помощни вещества с известно действие:

Натрий: не повече от 39,1 mg (1,70 mmol) на 10 ml флакон

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор:

Бистър, безцветен до бледожълт изотоничен разтвор без видими частици, със стойност на pH между 6,0 и 7,2.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на идиопатична или наследствена белодробна артериална хипертония (БАХ) за подобряване на поносимостта към физическо натоварване и облекчаване на симптомите на заболяването при пациенти с функционален клас III според класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Тресуви се прилага чрез непрекъснатата подкожна или интравенозна инфузия. Поради рисковете, свързани с постоянно поставени централни венозни катетри, включително сериозни инфекции в кръвообращението, подкожната инфузия (неразредена) е предпочитаният начин на приложение, а непрекъснатата интравенозна инфузия трябва да се запази за пациенти, които са стабилизирани с подкожна инфузия на трепростинил и са развили непоносимост към подкожния начин на приложение, и при които тези рискове се считат за приемливи.

Лечението трябва да се започне и да се следи само от лекари с опит в лечението на белодробна хипертония.

При възрастни

Започване на лечение при пациенти, за които терапията с простаглицин е нова

Лечението трябва да започне под строго лекарско наблюдение в лечебно заведение с възможност за интензивно лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190207
Разрешение №	66858 / 22-10-2024
BG/MA/MP	66858 / 04-11-2024
Удобряване №	66858 / 04-11-2024



Препоръчителната начална скорост на инфузия е 1,25 ng/kg/min. Ако тази първоначална доза не се понася добре, скоростта на инфузия трябва да се намали до 0,625 ng/kg/min.

Корекции на дозата

Скоростта на инфузия трябва да се увеличава под лекарско наблюдение с 1,25 ng/kg/min на седмица през първите четири седмици на лечение и след това с 2,5 ng/kg/min на седмица.

Дозата трябва да се коригира според индивидуалното повлияване под медицинско наблюдение, така че да се постигне поддържаща доза, при която симптомите се подобряват и която се понася добре от пациента.

В основните 12-седмични изпитвания ефикасността е била поддържана само при увеличаване на дозата средно 3 – 4 пъти месечно. Целта на постоянните корекции на дозата е да се установи доза, при която се постига подобрене по отношение на симптомите на БАХ, като същевременно прекомерните фармакологични ефекти на трепростинил са сведени до минимум.

Нежеланите реакции като зачервяване поради приток на кръв, главоболие, хипотония, гадене, повръщане и диария обикновено зависят от прилаганата доза трепростинил. Те може да изчезнат при продължаване на лечението, но ако продължават или станат непоносими за пациента, може да се намали скоростта на инфузията, за да се намали интензивността им.

По време на фазите на проследяване в клинични изпитвания средните дози, достигнати след 12 месеца, са 26 ng/kg/min, след 24 месеца са 36 ng/kg/min, а след 48 месеца са 42 ng/kg/min.

При пациенти със затлъстяване (тегло $\geq 30\%$ над идеалното телесно тегло) първоначалната доза и последващите увеличения на дозата трябва да се базират на идеалното телесно тегло.

Внезапното преустановяване или внезапни значителни намалявания на дозата трепростинил могат да предизвикат възобновяване (ребаунд) на белодробната артериална хипертония. Поради това се препоръчва да се избягва прекъсване на терапията с трепростинил и инфузията да се възобнови възможно най-скоро след внезапно инцидентно намаляване или прекъсване на прилагането на дозата. Оптималната стратегия за възобновяване на инфузията на трепростинил трябва да се определя от квалифициран медицински персонал за всеки конкретен случай. В повечето случаи след кратко прекъсване (няколко часа) възобновяването на инфузията на трепростинил може да се извърши със същата дозировка; по-продължителни прекъсвания може да изискват ново титриране на дозата трепростинил.

При пациенти в старческа възраст

Броят на пациентите на и над 65-годишна възраст в клиничните проучвания на трепростинил не е достатъчен, за да се определи дали те се повлияват по различен начин в сравнение с по-младите пациенти. При популационен фармакокинетичен анализ плазменият клирънс на трепростинил е с 20% по-нисък. Като цяло към избора на доза при пациенти в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание, с отчитане на по-голямата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция и наличието на съпътстващо заболяване или друга лекарствена терапия.

Педиатрична популация

Има много малко данни за пациенти на възраст под 18 години. От наличните клинични проучвания не е установено дали ефикасността и безопасността на препоръчаната дозова схема за възрастни може да се екстраполират за деца и юноши.



Рискови групи

Пациенти с чернодробно увреждане

Плазмената експозиция на трепростинил (площта под кривата плазмена концентрация–време, AUC) се увеличава с 260% до 510% при леко до умерено чернодробно увреждане, съответно клас А и клас В по Child-Pugh. Плазменият клирънс на трепростинил при хора с леко до умерено чернодробно увреждане е намален с до 80%. Поради риска от повишена системна експозиция, която може да намали поносимостта и да доведе до увеличаване на дозозависимите нежелани реакции, при лечение на пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва повишено внимание.

Първоначалната доза трепростинил трябва да се намали на 0,625 ng/kg/min и постепенните увеличения на дозата да се извършват с повишено внимание.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не са необходими специални корекции на дозировката за пациенти с бъбречно увреждане. Трепростинил не се отстранява чрез диализа [вж. *Фармакокинетични свойства* (5.2)].

Начин на преминаване към интравенозно лечение с епопростенол

Когато е необходимо преминаване към интравенозно лечение с епопростенол, фазата на преминаване трябва да се извършва под строго лекарско наблюдение. Като указание може да е полезно да се вземе предвид следната предлагана схема на преминаване: Първо трябва инфузиите на трепростинил бавно да се намалят с 2,5 ng/kg/min. След поне 1 час на новата доза трепростинил може да започне прилагането на епопростенол с начална доза не по-голяма от 2 ng/kg/min. След това дозата трепростинил трябва да се намалява на последователни интервали от поне 2 часа, като същевременно постепенно се увеличава дозата епопростенол след поддържане на първоначалната доза в продължение на поне един час.

Начин на приложение

Приложение чрез непрекъсната подкожна инфузия

Тресуви се прилага чрез непрекъсната подкожна инфузия през подкожен катетър посредством портативна инфузионна помпа.

За да се избегнат възможни прекъсвания на доставянето на лекарството, пациентът трябва да разполага с резервна инфузионна помпа и комплекти за подкожна инфузия за в случай на повреда.

Портативната инфузионна помпа, която се използва за подкожно приложение на неразреден Тресуви, трябва да:

- 1) е малка и лека,
- 2) е с възможност за задаване на скоростта на инфузия със стъпки през приблизително 0,002 ml/h,
- 3) е с аларми за запушване, изтощена батерия, грешка при програмирането и неизправност на двигателя,
- 4) е с точност в границите на $\pm 6\%$ от програмираната скорост на инфузия,
- 5) се задвижва от положително налягане (постоянно или пулсиращо).

Резервоарът трябва да е от полипропилен или стъкло.



Пациентите трябва да бъдат обучени подробно за използването и програмирането на помпата и свързването и грижите за инфузионната система.

Промиване на инфузионната линия, когато е свързана към пациента, може да доведе до случайно предозиране.

Скоростите на инфузията ∇ (ml/h) се изчисляват по следната формула:

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

D = предписана доза, изразена в ng/kg/min

W = телесно тегло на пациента, изразено в kg

Тресуви се предлага в концентрации 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml и 10 mg/ml.

При подкожна инфузия Тресуви се **прилага без разреждане** със скорост на подкожна инфузия (ml/h), изчислена въз основа на дозата на пациента (ng/kg/min), теглото на пациента (kg) и концентрацията (mg/ml) на флакона Тресуви, който се използва. По време на употреба един резервоар (спринцовка) с неразреден Тресуви може да се прилага в продължение на до 14 дена при 37 °C. Скоростта на подкожната инфузия се изчислява по следната формула:

$$\begin{array}{l} \text{Скорост на} \\ \text{подкожна инфузия} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{\text{Доза (ng/kg/min)} \times \text{Тегло (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Концентрация на флакона Тресуви (mg/ml)}}$$

*Фактор на преобразуване $0,00006 = 60 \text{ min/h} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

Примерните изчисления за *подкожна инфузия* са, както следва:

Пример 1:

За човек с тегло 60 kg при препоръчителната начална доза 1,25 ng/kg/min и използване на флакон Тресуви с концентрация 1 mg/ml скоростта на инфузия ще се изчисли, както следва:

$$\begin{array}{l} \text{Скорост на} \\ \text{подкожна инфузия} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Пример 2:

За човек с тегло 65 kg при доза 40 ng/kg/min и използване на флакон Тресуви с концентрация 5 mg/ml скоростта на инфузия ще се изчисли, както следва:

$$\begin{array}{l} \text{Скорост на} \\ \text{подкожна инфузия} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

В Таблица 1 са посочени скоростите на прилагане на Тресуви 5 mg/ml чрез подкожна инфузия за пациенти с различно телесно тегло, съответстващи на дози до 80 ng/kg/min.



Таблица 1:

Настройка на скоростта на инфузия на помпата за подкожно приложение (ml/h) за Тресуви с концентрация на трепростинил 5 mg/ml

Доза (ng/kg/min)	Тегло на пациента (kg)													
	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	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
12,5	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
17,5	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
20	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
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
27,5	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
30	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
32,5	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
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	0,040	0,042
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	0,045
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	0,048
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	0,048	0,051
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
47,5	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
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
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
60	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
65	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
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
75	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
80	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096

Приложение чрез непрекъсната интравенозна инфузия с външна портативна помпа

Тресуви се прилага чрез непрекъсната интравенозна инфузия през централен венозен катетър посредством външна портативна инфузионна помпа. Може да се прилага временно и чрез периферна венозна канюла, за предпочитане поставена в голяма вена. Използването на периферна инфузия за повече от няколко часа може да е свързано с увеличен риск от тромбофлебит (вж. точка 4.8).

За да се избегнат възможни прекъсвания на вливането на лекарството, пациентът трябва да разполага с резервна инфузионна помпа и комплекти за инфузия за в случай на повреда.

Като цяло външната портативна инфузионна помпа, която се използва за интравенозно приложение на разреден Тресуви, трябва да:

- 1) е малка и лека,
- 2) е с възможност за задаване на скоростта на инфузия със стъпки през приблизително 0,05 ml/h. Обичайната скорост на потока ще е между 0,4 ml и 2 ml в час;
- 3) е с аларми за запушване/недоставяне на лекарството, изтощена батерия, грешка при програмирането и неизправност на двигателя,
- 4) е с точност на доставянето на часовата доза $\pm 6\%$ или по-добра,
- 5) се задвижва от положително налягане. Резервоарът трябва да е от поливинилхлорид, полипропилен или стъкло.

Тресуви трябва да се разрежда или със стерилна вода за инжекции, или с 0,9% разтвор (9 mg/ml) инжекционен разтвор на натриев хлорид, и се прилага интравенозно чрез непрекъсната инфузия



през поставен по хирургичен начин постоянен централен венозен катетър или временно през периферна венозна канюла, посредством инфузионна помпа, която е предназначена за интравенозно вливане на лекарство.

Когато се използва подходяща външна портативна инфузионна помпа и резервоар, първо трябва да се избере предварително определена скорост на интравенозна инфузия, която осигурява желанния период на инфузия. Максималната продължителност на прилагане на Тресуви след разреждането не трябва да надвишава 24 часа (вж. точка 6.3)

Обичайните резервоари на системите за интравенозна инфузия са с обем 20, 50 или 100 ml. След определяне на необходимата скорост на интравенозна инфузия (ml/h), дозата (ng/kg/min) и теглото на пациента (kg) необходимата концентрация на разтвора на трепростинил след разреждането за интравенозна инфузия (mg/ml) може да се изчисли по следната формула:

Стъпка 1

$$\text{Концентрация на трепростинил след разреждането за интравенозна инфузия (mg/ml)} = \frac{\text{Доза (ng/kg/min)} \times \text{Тегло (kg)} \times 0,00006}{\text{Скорост на интравенозна инфузия (ml/h)}}$$

След това необходимото за конкретния обем на резервоара количество Тресуви, така че при разреждането да се получи разтвор на трепростинил с необходимата концентрация за интравенозна инфузия, може да се изчисли по следната формула:

Стъпка 2

$$\text{Количество Тресуви (ml)} = \frac{\text{Концентрация на трепростинил след разреждането за интравенозна инфузия (mg/ml)}}{\text{Концентрация на флакона Тресуви (mg/ml)}} \times \text{Общ обем на разтвора в резервоара след разреждането на трепростинил (ml)}$$

Изчисленото количество Тресуви след това се поставя в резервоара заедно с необходимия обем разредител (стерилна вода за инжекции или 0,9%-ен инжекционен разтвор на натриев хлорид) за постигане на желанния общ обем в резервоара.

Примерите на изчисляване за *интравенозна инфузия* са, както следва:

Пример 3:

За човек с тегло 60 kg и доза 5 ng/kg/min с предварително определена скорост на интравенозна инфузия 1 ml/h за резервоар 50 ml необходимата концентрация на трепростинил в разтвора след разреждането за интравенозна инфузия се изчислява, както следва:



Стъпка 1

$$\begin{array}{l} \text{Концентрация на} \\ \text{трепростинил} \\ \text{след разреждането за} \\ \text{интравенозна инфузия} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ (18\,000 \text{ ng/ml})$$

Количеството Тресуви (от флакон с концентрация 1 mg/ml), необходимо за да се получи обща концентрация на трепростинил 0,018 mg/ml след разреждането и общ обем 50 ml, се изчислява, както следва:

Стъпка 2

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

Следователно разреденият разтвор на трепростинил с необходимата концентрация за интравенозна инфузия за лицето в Пример 3 се приготвя чрез поставяне на 0,9 ml от Тресуви с концентрация 1 mg/ml в подходящ резервоар заедно с необходимия обем разредител за постигане на общ обем 50 ml в резервоара. В този пример на помпата е зададена скорост на инфузия 1 ml/h.

Пример 4:

За човек с тегло 75 kg и доза 30 ng/kg/min с предварително определена скорост на интравенозна инфузия 2 ml/h за резервоар 100 ml необходимата концентрация на трепростинил в разтвора след разреждането за интравенозна инфузия се изчислява, както следва:

Стъпка 1

$$\begin{array}{l} \text{Концентрация на} \\ \text{трепростинил} \\ \text{след разреждането за} \\ \text{интравенозна инфузия} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ (67\,500 \text{ ng/ml})$$

Количеството Тресуви (от флакон с концентрация 2,5 mg/ml), необходимо за да се получи обща концентрация на трепростинил 0,0675 mg/ml след разреждането и общ обем 100 ml, се изчислява, както следва:

Стъпка 2

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

Следователно разреденият разтвор на трепростинил с необходимата концентрация за интравенозна инфузия за лицето в Пример 4 се приготвя чрез поставяне на 2,7 ml от Тресуви с концентрация 2,5 mg/ml в подходящ резервоар заедно с необходимия обем разредител за постигане на общ обем 100 ml в резервоара. В този пример на помпата е зададена скорост на инфузия 2 ml/h.

В Таблица 2 са предоставени указания за обема (ml) Тресуви с концентрация 5 mg/ml, който трябва да се разрежи в 20 ml, 50 ml или 100 ml резервоар (за скорост на инфузия съответно 0,4 ml/h, 1 ml/h или 2 ml/h) за пациенти с различно телесно тегло, съответстващ на дози до 80 ng/kg/min.



Таблица 2:

Обем (ml) Тресуви 5 mg/ml за разреждане в касети или спринцовки 20 ml (скорост на инфузия 0,4 ml/h), 50 ml (скорост на инфузия 1 ml/h), 100 ml касета (скорост на инфузия 2 ml/h)																
Доза (ng/ kg/ min)	Тегло на пациента (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

Обучение за пациенти, които получават непрекъсната интравенозна инфузия с външна портативна помпа

Клиничният екип, който е отговорен за терапията, трябва да гарантира, че пациентът е напълно обучен и компетентен да използва избраното инфузионно устройство. Периодът на личен инструктаж и надзор трябва да продължи, докато не се прецени, че пациентът е компетентен да сменя инфузиите, да променя скоростта/дозите според инструкциите и може да се справя с обичайните аларми на устройството. Пациентите трябва да бъдат обучени на правилната асептична техника, която трябва да спазват при приготвяне на резервоара за инфузия на трепростинил и подготовката и напълването на тръбите за вливане на инфузията и връзките. На всеки пациент трябва да се предоставят писмени указания или от производителя на помпата, или индивидуални указания за конкретния пациент, изготвени от предписващия лекар. Те трябва да включват необходимите действия за нормално вливане на лекарството, съвети за справяне при запущвания и други аларми на помпата, както и данни за контакт при спешен случай.

Свеждане до минимум на рисковете от инфекции в кръвообращението, свързани с катетър, при използване на външна портативна помпа

За свеждане до минимум на риска от инфекции в кръвообращението, свързани с катетър при пациенти, при които трепростинил се прилага чрез интравенозна инфузия посредством външна портативна помпа (вж. точка 4.4), трябва да се обърне особено внимание на следващите системи. Те са



в съответствие с актуалните указания за най-добра практика за предотвратяване на инфекции в кръвообращението, свързани с катетър, и включват:

Общи принципи

- използване на тунелен централен венозен катетър (ЦВК) с маншет и минимален брой портове.
- прилагане на стерилни бариерни техники при въвеждането на ЦВК.
- спазване на подходящите процедури за хигиена на ръцете и асептични техники при въвеждане, замяна, поправка на катетъра, осъществяване на достъп до него и когато мястото на въвеждане на катетъра се преглежда и/или превързва.
- използване на стерилна марлена (която се сменя на всеки два дни) или стерилна прозрачна полупропусклива превръзка (която се сменя на всеки седем дни) за покриване на мястото на въвеждане на катетъра.
- превръзката трябва да се сменя, когато се навлажни, разхлаби или замърси, както и след преглед на мястото.
- да не се използват антибиотични мази или кремове за локално приложение, тъй като те може да способстват за развитието на гъбични инфекции и резистентни на антимикробни средства бактерии.

Продължителност на използване на разрежения разтвор на Тресуви

- максималната продължителност на използване на разрежения продукт трябва да е не повече от 24 часа след разреждането.

Използване на вмъкнат филтър с големина на порите 0,2 микрометра

- между инфузионната тръба и хъба на катетъра трябва да се постави филтър с големина на порите 0,2 микрометра, който да се сменя на всеки 24 часа едновременно със смяната на резервоара с инфузионния разтвор.

Две допълнителни препоръки, потенциално важни за предотвратяването на внесени чрез вода инфекции с Грам-отрицателни микроорганизми в кръвообращението, се отнасят до хъба на катетъра. Те включват:

Използване на система със затворен хъб с преграда с прорез (split septum)

- Използването на система със затворен хъб (за предпочитане е изделие с преграда с прорез, а не с механичен клапан) осигурява плътно затваряне на лумена на катетъра при всяко разкачане на инфузионната система. Това предотвратява риска от експозиция на микробно замърсяване.
- Затвореният хъб с преграда с прорез трябва да се сменя на всеки 7 дена.

Инфузионна система с луер-лок връзки

Рискът от замърсяване с внесени чрез вода Грам-отрицателни микроорганизми може да е по-висок, ако луер-лок връзките са мокри, когато се сменя инфузионната линия или затвореният хъб. Затова:

- на пациента трябва да се каже да не плува и да не допуска потапяне на мястото на свързване на инфузионната система с хъба на катетъра;
- когато се сменя изделието със затворен хъб, трябва да няма видима вода в разбитите на луер-лок връзките;
- инфузионната линия трябва да се откача от изделието със затворен хъб само веднъж на всеки 24 часа – по време на смяната ѝ.



Приложение чрез непрекъсната интравенозна инфузия с изцяло вътрешна имплантируема помпа, предназначена за интравенозно приложение на Тресуви.

Тресуви може да се прилага чрез непрекъсната интравенозна инфузия през централен венозен катетър, като се използва хирургично поставена изцяло вътрешна имплантируема инфузионна помпа, предназначена за интравенозно приложение на Тресуви, оборудвана с аларма (включваща сигнал за запущване и изтощена батерия), и вътрешен филтър с големина на порите 0,22 μm за ограничаване на риска от инфекция в кръвообращението. Предлагат се имплантируеми помпи с фиксиран дебит с различни модели/опции за обема на резервоара, така че може да се осигури инфузия на индивидуално подходящите дози и да се избегнат ситуации на предозиране или приложение на по-ниска от необходимата доза. Експлоатационният срок на преградата трябва да е най-малко 500 пункции за порта за пълнене, 250 пункции за катетърния порт.

Спазвайте стриктно конкретните указания относно подготовката, имплантирането, наблюдението и презареждането на помпата, дадени от нейния производител в ръководството за употреба.

Въз основа на наличните експериментални данни за стабилност е за предпочитане по възможност резервоарът на имплантируемата помпа да се зарежда с разтвор с концентрация по-висока от 0,5 mg/ml (вж. точка 6.3). Пълни подробности за изчисленията с оглед теглото на пациента и характеристиките на помпата са предоставени в ръководството на производителя на помпата.

Непрекъснатата интравенозна инфузия с имплантируема помпа трябва да се използва само за избрани пациенти, които могат да понесат самата процедура и вече е установено, че понесат трепростинил, които са стабилизирани с инфузия на трепростинил и проявяват непоносимост към, неподходящи са за или отказват подкожно приложение и интравенозно приложение с външна помпа.

Началната доза с имплантируемата помпа е същата като постоянната доза, прилагана с външна инфузионна помпа до момента на преминаване към имплантируема помпа. Имплантируемата помпа не е предназначена за първоначално установяване на необходимата доза.

Инфузионната помпа трябва да се имплантира само от квалифицирани лекари, които са обучени за работата и употребата на инфузионната система.

Помпата трябва да се презарежда само в лечебни заведения за болнична помощ от квалифицирани медицински специалисти, които са обучени за работата и употребата на инфузионната система съгласно ръководството с инструкции за употреба на производителя и които са подготвени да се справят с усложненията, които могат да възникнат в случай на неволно инжектиране или изтичане на трепростинил в подкожното пространство около помпата.

През периода на употребата им имплантируемите инфузионни помпи с фиксиран дебит може да показват отклонения в скоростта на инфузия. Безопасната клинична употреба на имплантираната помпа се осигурява, като при всяко зареждане на помпата се извършва сравняване на действителния клиничен дебит, измерен от медицински специалист, запознат с използването на помпата, при което се взима предвид остатъчният обем на лекарството, оставащ в помпата. При всяко пълнене трябва да се следва ръководството на производителя на помпата, за да се определи подходящото действие, което да се предприеме.

Пациентът трябва да бъде информиран, че в случай на алармен сигнал за запущване трябва незабавно да се свърже с провеждащата лечение му болница.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Белодробна артериална хипертония, свързана с венооклузивна болест.
- Застойна сърдечна недостатъчност, дължаща се на тежка левокамерна дисфункция.
- Тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh).
- Активна стомашно-чревна язва, интракраниална хеморагия, нараняване или друго състояние на кървене.
- Вродени или придобити клапни пороци с клиничнозначима миокардна дисфункция, несвързана с белодробна хипертония.
- Тежко коронарно сърдечно заболяване или нестабилна стенокардия; инфаркт на миокарда през последните шест месеца; декомпенсирана сърдечна недостатъчност, ако не е под строго лекарско наблюдение; тежки аритмии; мозъчносъдови събития (напр. преходна исхемична атака, инсулт) през последните три месеца.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При решението за започване на терапия с трепростинил трябва да се вземе предвид високата вероятност непрекъснатата инфузия да трябва да продължи за дълъг период от време. Поради това трябва внимателно да се прецени способността на пациента да приеме и да носи отговорността за постоянния катетър и инфузионното устройство.

Трепростинил е мощен белодробен и системен вазодилататор. При пациенти с ниско системно артериално налягане лечението с трепростинил може да увеличи риска от системна хипотония. Лечението не се препоръчва за пациенти със систолно артериално налягане по-малко от 85 mmHg.

Препоръчва се да се следи системното кръвно налягане и сърдечната честота по време на всяка промяна на дозата, с инструкции за спиране на инфузията, ако се развият симптоми на хипотония или се отчете систолно кръвно налягане 85 mmHg или по-ниско.

Внезапното преустановяване или внезапни значителни намалявания на дозата трепростинил може да предизвикат възобновяване (ребаунд) на белодробната артериална хипертония (вж. точка 4.2).

Ако пациентът получи белодробен оток, докато е на трепростинил, трябва да се обмисли възможността за свързана белодробна венооклузивна болест. Лечението трябва да се спре.

Пациентите със затлъстяване (ИТМ над 30 kg/m²) елиминират трепростинил по-бавно.

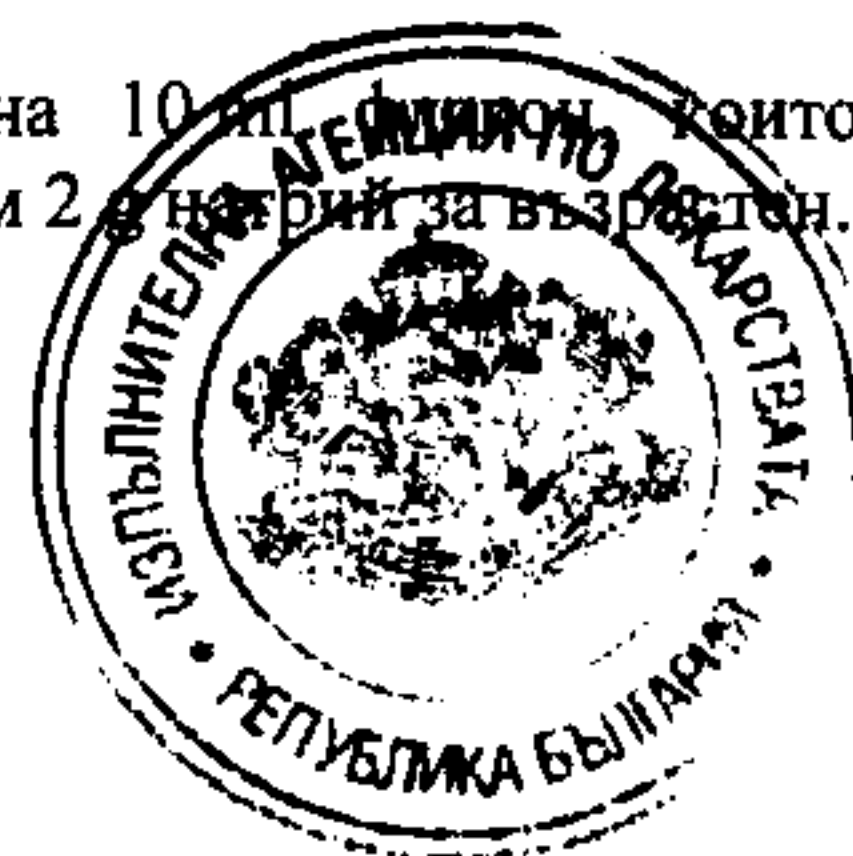
Ползата от подкожно лечение с трепростинил при пациенти с по-тежка белодробна артериална хипертония (функционален клас IV по NYHA) не е установена.

Съотношението ефикасност/безопасност на трепростинил не е проучвано при белодробна артериална хипертония, свързана с ляво-десен сърдечен шънт, портална хипертония или HIV-инфекция.

При пациенти с чернодробно увреждане дозата трябва да се определя с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Препоръчва се повишено внимание в ситуации, в които трепростинил може да увеличи риска от кървене чрез инхибиране на агрегацията на тромбоцитите.

Този лекарствен продукт съдържа не повече от 39,1 mg натрий на 10 ml филтрат, които са еквивалентни на 2,0% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием 2 g натрий за възрастен.



Едновременното приложение на инхибитор на ензима цитохром Р450 (CYP)2C8 (напр. гемфиброзил) може да увеличи експозицията на трепростинил (C_{max} и AUC). Увеличената експозиция вероятно може да увеличи нежеланите събития, свързани с приложението на трепростинил. Трябва да се обмисли намаляване на дозата трепростинил (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на индуктор на ензима CYP2C8 (напр. рифампицин) може да намали експозицията на трепростинил. Намалената експозиция вероятно може да намали клиничната ефективност. Трябва да се обмисли увеличаване на дозата трепростинил (вж. точка 4.5).

Нежелани събития, които могат да се дължат на системата за интравенозно приложение на лекарството

При пациенти, при които трепростинил се прилага чрез интравенозна инфузия, са съобщавани инфекции в кръвообращението, свързани с централен венозен катетър, и сепсис. Тези рискове са свързани със системата за прилагане на лекарството. В едно ретроспективно проучване на Центровете за контрол на заболяванията, обхващащо седем центъра в Съединените щати, използвали интравенозно приложение на трепростинил с външна амбулаторна помпа за лечението на БАХ, установената честота на случаите на инфекции в кръвообращението, свързани с катетър, е 1,10 събития на 1000 катетър-дни. Лекарите трябва да имат предвид възможните Грам-отрицателни и Грам-положителни микроорганизми, които може да инфектират пациентите с дългосрочни централни венозни катетри. Поради това непрекъснатата подкожна инфузия на неразреден Тресуви е предпочитаният начин на приложение.

Рискът от инфекции, включително инфекции в кръвообращението, е значително по-нисък при изцяло вътрешната имплантируема помпа в сравнение с външната портативна помпа.

Клиничният екип, който е отговорен за терапията, трябва да гарантира, че пациентът е напълно обучен и компетентен да използва избраното инфузионно устройство (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, които трябва да се вземат предвид

+ Диуретици, антихипертонични средства или други вазодилататори

Едновременното приложение на трепростинил с диуретици, антихипертонични средства или други вазодилататори увеличава риска от системна хипотония.

+ Инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително НСПВС и антикоагуланти

Трепростинил може да инхибира функцията на тромбоцитите. Едновременното приложение на трепростинил с инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително НСПВС, донори на азотен оксид или антикоагуланти може да увеличи риска от кървене. Необходимо е да се поддържа наблюдение отблизо на пациенти, приемащи антикоагуланти, в съответствие с конвенционалните медицински практически препоръки при мониторинг на такива лечения. Съпътстващата употреба на други инхибитори на тромбоцити трябва да се избягва при пациенти, приемащи антикоагуланти. Непрекъснатата подкожна инфузия на трепростинил няма ефект върху фармакодинамиката и фармакокинетиката на единична доза (25 mg) варфарин. Липсват данни за потенциалните взаимодействия, водещи до увеличен риск от кървене при едновременно предписване на трепростинил и донори на азотен оксид.

+ Фуросемид

Плазменият клирънс на трепростинил може леко да е намален при пациенти, лекувани с фуросемид. Това взаимодействие вероятно се дължи на някои общи метаболитни свойства, споделяни от двете съединения (глюкурониране на карбоксилна група).



+ Инхибитори/индуктори на ензима цитохром P450 (CYP) 2C8

Гемфиброзил – фармакокинетични проучвания при хора на перорален трепростинил диоламин показват, че едновременно приложение на инхибитора на ензима цитохром P450 (CYP) 2C8 гемфиброзил удвоява експозицията на трепростинил (C_{max} и AUC). Не е установено дали безопасността и ефикасността на трепростинил при парентерално приложение (подкожно или интравенозно) се променят от инхибитори на CYP2C8. Ако инхибитор на CYP2C8 (напр. гемфиброзил, триметоприм и деферазирокс) се добавя към или изважда от лекарствата на пациента след периода на титриране, трябва да се обмисли корекция на дозата трепростинил.

Рифампицин – фармакокинетични проучвания при хора на перорален трепростинил диоламин показват, че едновременно приложение на индуктора на ензима CYP2C8 рифампицин намалява експозицията на трепростинил (приблизително с 20%). Не е установено дали безопасността и ефикасността на трепростинил при парентерално приложение (подкожно или интравенозно) се променят от рифампицин. Ако рифампицин се добавя към или изважда от лекарствата на пациента след периода на титриране, трябва да се обмисли корекция на дозата трепростинил.

Индуктори на CYP2C8 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал и жълт кантарион) може да намалят експозицията на трепростинил. Ако индуктор на CYP2C8 се добавя към или изважда от лекарствата на пациента след периода на титриране, трябва да се обмисли корекция на дозата трепростинил.

+ Бозентан

В едно фармакокинетично проучване при хора на бозентан (250 mg/ден) и трепростинил диоламин (перорална доза 2 mg/ден) не се наблюдават фармакокинетични взаимодействия между трепростинил и бозентан.

+ Силденафил

В едно фармакокинетично проучване при хора на силденафил (60 mg/ден) и трепростинил диоламин (перорална доза 2 mg/ден) не се наблюдават фармакокинетични взаимодействия между трепростинил и силденафил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни за употребата на трепростинил при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен. Трепростинил трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за плода.

Жени с детероден потенциал

Препоръчва се използване на контрацепция по време на лечение с трепростинил.

Кърмене

Не е известно дали трепростинил се екскретира в кърмата. Кърмещите жени, използващи трепростинил, трябва да бъдат посъветвани да преустановят кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Започването на лечение или корекции на дозата може да се придружават от нежелани реакции като симптоматична системна хипотония или замаяност, които може да нарушат способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции при трепростинил, наблюдавани в плацебо-контролирани проучвания и постмаркетингова употреба, са подредени според честотата с използване на следните обозначения: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Замаяност	Чести
Съдови нарушения	Вазодилатация, зачервяване поради приток на кръв	Много чести
	Хипотония	Чести
	Кървене [§]	Чести
	Тромбофлебит*	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария, гадене	Много чести
	Повръщане	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Много чести
	Пруритус	Чести
	Генерализирани обриви (макуларни или папуларни по характер)	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в челюстите	Много чести
	Миалгия, артралгия	Чести
	Болка в крайниците	Чести
	Болка в костите	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инфузия, реакция на мястото на инфузия, кървене или хематом.	Много чести
	Едем	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция в кръвообращението, свързана с централен венозен катетър, сепсис, бактериемия**	С неизвестна честота
	Инфекция на мястото на инфузия, образуване на абсцес на мястото на подкожна инфузия	С неизвестна честота
	Целулит	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност с висок дебит	С неизвестна честота

* Съобщава се за случаи на тромбофлебит, свързани с периферна интравенозна инфузия

** Съобщава се за животозастрашаващи и летални случаи

§ Вижте точка „Описание на избрани нежелани събития“



Описание на избрани нежелани събития

Събития на кървене

Събитията на кървене са чести, както се очаква в тази популация на пациенти с висок дял на пациенти, лекувани с антикоагуланти. Поради ефектите си върху тромбоцитната агрегация трепростинил може да увеличи риска от кървене, както се наблюдава от увеличената честота на епистаксис и стомашно-чревно кървене (включително стомашно-чревна хеморагия, ректална хеморагия, хеморагия на венците и мелена) в контролирани клинични изпитвания. Има също съобщения за хемоптиза, хематемеза и хематурия, но те възникват със същата или по-ниска честота, отколкото в групата на плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на Изпълнителна агенция по лекарствата:

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране с трепростинил са подобни на реакциите, които могат да ограничат увеличаването на дозата. Те включват зачервяване поради приток на кръв, главоболие, хипотония, гадене, повръщане и диария. Пациентите, които изпитват симптоми на предозиране, трябва незабавно да намалят или преустановят своята доза трепростинил, в зависимост от тежестта на симптомите, до отзвучаване на симптомите на предозиране. Дозировката трябва да се възобнови с повишено внимание под медицински контрол и пациентите да се наблюдават отблизо за повторна поява на нежелани симптоми.

Липсва известен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ИНХИБИТОРИ НА ТРОМБОЦИТНА АГРЕГАЦИЯ, С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА ХЕПАРИН

АТС код: B01AC21

Механизъм на действие:

Трепростинил е аналог на простаглицин.

Той оказва директен вазодилаторен ефект върху белодробното и системното артериално кръвообращение и инхибира тромбоцитната агрегация.

При животни вазодилаторните ефекти намаляват деснокамерното и левокамерното следнатоварване и увеличават сърдечния дебит и ударния обем. Ефектът на трепростинил върху сърдечния ритъм при животни варира спрямо дозата. Не се наблюдават важни ефекти върху сърдечната проводимост.



Данни за ефикасността при възрастни с белодробна артериална хипертония:

Проучвания с прилаган подкожно трепростинил

Проведени са две фаза III рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с трепростинил, прилаган чрез подкожна непрекъсната инфузия, при пациенти със стабилна белодробна артериална хипертония. В двете изпитвания са включени общо 469 възрастни: 270 с идиопатична или наследствена белодробна артериална хипертония (група на трепростинил = 134 пациенти; група на плацебо = 136 пациенти), 90 пациенти с белодробна артериална хипертония, свързана със заболяване на съединителната тъкан (главно склеродермия) (група на трепростинил = 41 пациенти; група на плацебо = 49 пациенти) и 109 пациенти с белодробна артериална хипертония, свързана с конгенитална кардиопатия с ляво-десен шънт (трепростинил = 58 пациенти; плацебо = 51 пациенти). На изходно ниво средното разстояние при тест за 6-минутно ходене е 326 метра $\pm$ 5 в групата, получаваща трепростинил чрез подкожна инфузия, и 327 метра $\pm$ 6 в групата, получаваща плацебо. Дозата и на двете сравнявани терапии се увеличава прогресивно по време на проучването според симптомите на белодробна артериална хипертония и клиничната поносимост. Средната доза, постигната след 12 седмици, е 9,3 ng/kg/min в групата на трепростинил и 19,1 ng/kg/min в групата на плацебо. След 12-седмично лечение средната промяна в теста за 6-минутно ходене в сравнение с изходното ниво, изчислена за глобалната популация от двете изпитвания, е -2 метра $\pm$ 6,61 метра при пациентите, получаващи трепростинил, и -21,8 метра $\pm$ 6,18 метра в групата на плацебо. Тези резултати отразяват среден ефект от лечение, оценен чрез тест за 6-минутно ходене, от 19,7 метра ($p = 0,0064$) в сравнение с плацебо за глобалната популация от двете изпитвания. Средните промени спрямо изходното ниво на хемодинамичните параметри (средно белодробно артериално налягане, дяснопредсърдно налягане, белодробно съдово съпротивление, сърдечен индекс и венозна кислородна сатурация (SvO_2)) показват превъзходство на трепростинил спрямо плацебо. Подобриенето на признаците и симптомите на белодробна хипертония (синкоп, замаяност, болка в гърдите, умора и диспнея) е статистически значимо ($p < 0,0001$). В допълнение се подобряват както оценката диспнея-умора, така и резултатът за степен на диспнея по скалата на Borg при пациенти, лекувани с трепростинил, след 12 седмици ($p < 0,0001$). Анализът по комбиниран критерий, съчетаващ подобрене на физическия капацитет (тест за 6-минутно ходене) след 12 седмици с поне 10% спрямо изходното ниво, подобрене с поне един клас по NYHA след 12 седмици в сравнение с изходното ниво и липса на влошаване на белодробната хипертония, заедно с липса на смъртни случаи преди седмица 12 за глобалната популация от двете проучвания, показва, че броят на участниците, повлияващи се от трепростинил, е 15,9% (37/233), докато в групата на плацебо се повлияват 3,4% (8/236) от участниците. Подгрупов анализ на глобалната популация показва статистически значим ефект от лечението с трепростинил в сравнение с плацебо върху теста за 6-минутно ходене в подпопулацията на участници с идиопатична или наследствена белодробна артериална хипертония ($p = 0,043$), но не и в подпопулацията на участници с белодробна артериална хипертония, свързана със склеродермия или конгенитална кардиопатия.

Ефектът върху първичната крайна точка (т.е. промяна на разстоянието в теста за 6-минутно ходене след 12 седмици лечение) е по-малък от този, наблюдаван в историческите контролни групи с бозентан, илопрост и епопростенол.

Не е провеждано проучване, което сравнява директно интравенозна инфузия на трепростинил и епопростенол.

Не е провеждано конкретно проучване при деца с БАХ.

Липсват данни от клинични проучвания, проведени с активно контролно средство при пациенти с БАХ.



5.2 Фармакокинетични свойства

При хората плазмени концентрации в стационарно състояние обикновено се постигат в рамките на 15 до 18 часа след започването или на подкожна, или на интравенозна инфузия на трепростинил. Плазмените концентрации в стационарно състояние на трепростинил са пропорционални на дозата при скорост на инфузията от 2,5 до 125 ng/kg/min.

Подкожното и интравенозното приложение на трепростинил демонстрира биеквивалентност в стационарно състояние при доза от 10 ng/kg/min.

Средният елиминационен полуживот след подкожно приложение варира от 1,32 до 1,42 часа след инфузии, които продължават 6 часа, 4,61 часа след инфузии, които продължават 72 часа, и 2,93 часа след инфузии, които продължават поне три седмици. Средният обем на разпределение на трепростинил варира от 1,11 до 1,22 l/kg, а плазменият клирънс варира от 586,2 до 646,9 ml/kg/h. Клирънсът е по-нисък при участници със затлъстяване (ИТМ > 30 kg/m²).

В едно проучване, проведено при здрави доброволци с използване на [¹⁴C] радиоактивен трепростинил 78,6% и 13,4% от подкожната радиоактивна доза се възстановява съответно в урината и фекалиите за период от 224 часа. Не се наблюдава отделен основен метаболит. В урината са открити пет метаболита, вариращи от 10,2% до 15,5% от приложената доза. Тези пет метаболита представляват общо 64,4%. Три са продуктите на окисляване на 3-хидроксилоктиловата странична верига, един е глюкуронирано производно (трепростинил глюкуронид) и един не е идентифициран. Само 3,7% от дозата се възстановява в урината като непроменено изходно лекарство.

В едно седемдневно непрекъснато фармакокинетично проучване при 14 здрави доброволци с дози трепростинил, вариращи от 2,5 до 15 ng/kg/min, приложен чрез подкожна инфузия, плазмените концентрации в стационарно състояние на трепростинил достигат върхови нива два пъти (съответно в 1 ч. и 10 ч.) и два пъти най-ниски нива (съответно в 7 ч. и 16 ч.). Върховите концентрации са приблизително от 20% до 30% по-високи от най-ниските концентрации.

Едно *in vitro* проучване показва липса на инхибиторен потенциал на трепростинил за човешките чернодробни микрозомни изоензими на цитохром P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A).

Освен това приложението на трепростинил няма индуциращ ефект върху чернодробния микрозомен протеин, общото съдържание на цитохром (CYP) P 450 или върху дейностите на изоензимите CYP1A, CYP2B и CYP3A.

Проведени са проучвания за лекарствено взаимодействие с парацетамол (4 g/ден) и варфарин (25 mg/ден) при здрави доброволци. Тези проучвания не показват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на трепростинил. Проучване, проведено с варфарин, не открива видимо фармакодинамично и фармакокинетично взаимодействие между трепростинил и варфарин.

Метаболизмът на трепростинил включва главно CYP2C8.

Специални популации

Чернодробно увреждане:

При пациенти с портопулмонална хипертония и лека (n=4) или умерена (n=5) чернодробна недостатъчност, трепростинил в подкожна доза от 10 ng/kg/min за 150 минути има AUC_{0-24 h}, която се увеличава съответно с 260% и 510% в сравнение със здрави участници. Клирънсът при пациенти с чернодробна недостатъчност намалява с до 80% в сравнение със здрави възрастни (вж. точка 4.2).



Бъбречно увреждане:

При пациенти с тежко бъбречно увреждане, нуждаещи се от диализа (n=8), прилагането на единична доза от 1 mg трепростинил, приложен перорално преди и след диализата, води до $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, която не се различава значимо от тази при здрави хора.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В 13-седмични и 26-седмични проучвания непрекъснатата подкожна инфузия на трепростинил натрий причинява реакции на мястото на инфузия при плъхове и кучета (едем/еритем, маси/отоци, болка/чувствителност на допир). При кучета се наблюдават тежки клинични ефекти (хипоактивност, повръщане, редки изпражнения и едем на мястото на инфузия) и смърт (свързана с чревни инвагинации и пролапс на ректума) при животни, на които се прилага ≥ 300 ng/kg/min. При тези животни измерените плазмени концентрации на трепростинил в стационарно състояние са средно 7,85 ng/ml. Плазмени концентрации от такъв порядък може да се постигнат при хора, лекувани с инфузии на трепростинил при дозировка > 50 ng/kg/min.

Тъй като непрекъснатата достатъчна експозиция на трепростинил не е доказана при никоя от дозировките, изследвани в проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове, тези проучвания може да са недостатъчни по отношение на възможните ефекти върху фертилитета, пренаталното и постнаталното развитие.

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на трепростинил. При проучвания за генотоксичност *in vitro* и *in vivo* не е установен мутагенен или кластогенен ефект на трепростинил.

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат
Хлороводородна киселина, концентрирана, за корекция на pH
Метакрезол
Натриев хидроксид
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на стерилна вода за инжекции или 0,9%-ен (9 mg/ml) инжекционен разтвор на натриев хлорид (вж. точка 6.6).

6.3 Срок на годност

Срок на годност на лекарствения продукт, както е опакован за продажба: 3 години

Срок на годност на флакона след първото отваряне: 30 дни при 30 °C



Срок на годност по време на непрекъсната подкожна инфузия

Химическа, физическа и микробиологична стабилност в периода на използване на един полипропиленов или стъклен съд (спринцовка) с неразреден трепростинил, прилаган чрез подкожна инфузия, е установена за 14 дена при 37 °С. Други срокове и условия на съхранение след първо отваряне остават отговорност на потребителя.

Срок на годност по време на непрекъсната интравенозна инфузия с външна портативна помпа

Химическа, физическа и микробиологична стабилност в периода на използване на един съд (спринцовка) с разреден разтвор на трепростинил, прилаган чрез интравенозна инфузия, е установена за 24 часа при 37 °С в съд от поливинилхлорид, полипропилен или стъкло (при толкова ниска концентрация като 0,004 mg/ml). С цел свеждане до минимум на риска от инфекции в кръвообращението максималният период на употреба на разреден трепростинил не трябва да надвишава 24 часа след разреждането. Други срокове и условия на средата след първо отваряне остават отговорност на потребителя.

Срок на годност по време на употреба при интравенозно приложение с имплантируема помпа, предназначена за интравенозно приложение на Тресуви.

Химическа, физическа и микробиологична стабилност в периода на използване на разреден и неразреден разтвор на Тресуви в имплантируема помпа, прилаган чрез интравенозна инфузия, е установена за период до 30 дена при 37 °С при толкова ниски концентрации като 0,5 mg/ml. Други срокове и условия на средата в периода на използване са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение (вж. точка 6.3 за сроковете и условията на съхранение в периода на използване).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml в 10-милилитров флакон от прозрачно стъкло тип I, запечатан с гумена запушалка с тефлоново покритие и зелена капачка; всяка картонена кутия съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Тресуви трябва да се използва **неразреден**, ако се прилага чрез непрекъсната подкожна инфузия (вж. точка 4.2).

Тресуви **трябва да се разреди** или със стерилна вода за инжекции, или с 0,9%-ен (9 mg/ml) инжекционен разтвор на натриев хлорид, ако се прилага чрез непрекъсната интравенозна инфузия (вж. точка 4.2).

Разтворът на Тресуви **трябва да се разреди** с 0,9%-ен (9 mg/ml) инжекционен разтвор на натриев хлорид, ако се прилага чрез непрекъсната интравенозна инфузия посредством хирургично поставена имплантируема помпа (вж. точка 4.2).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2



1190 Vienna
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20190207

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 октомври 2019 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2023

