

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tresuvi 10 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține treprostinel 10 mg, sub formă de treprostinel sodic.

Fiecare flacon a 10 ml de soluție conține treprostinel 100 mg, sub formă de treprostinel sodic.

Excipienți cu efect cunoscut: maxim 37,4 mg sodiu (1,63 mmol) per flacon a 10 ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă:

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie, izotonă, fără particule vizibile, cu valoarea pH-ului cuprinsă între 6,0 și 7,2.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, pentru a îmbunătăți toleranța la efort și simptomele bolii la pacienții incluși în clasa funcțională III, conform clasificării New York Heart Association (NYHA).

4.2 Doze și mod de administrare

Tresuvi este administrat prin perfuzie subcutanată sau intravenoasă continuă. Din cauza riscurilor asociate cu cateterul venoase centrale permanente autostatice, inclusiv bacteriemii grave, perfuzia subcutanată (soluție nediluată) este calea de administrare preferată, iar perfuzia intravenoasă continuă trebuie să fie rezervată pentru pacienții stabiliți cu treprostinel administrat sub formă de perfuzie subcutanată care dezvoltă intoleranță la calea de administrare subcutanată, și pentru care aceste riscuri sunt considerate acceptabile.

Tratamentul trebuie să fie instituit și monitorizat numai de către medici cu experiență în tratarea hipertensiunii pulmonare.

La adulți

Instituirea tratamentului la pacienții netratați anterior cu terapie cu prostaciline

Tratamentul trebuie să fie instituit sub supraveghere medicală atentă, într-o unitate medicală care poate să asigure terapie intensivă.

Viteza de perfuzare inițială recomandată este de 1,25 ng/kg/minut. Dacă această doză inițială este tolerată cu dificultate, viteza de perfuzare trebuie să fie redusă la 0,625 ng/kg/minut.

Ajustări ale dozelor

Viteza de perfuzare trebuie să fie crescută sub supraveghere medicală, în trepte de 1,25 ng/kg/minut pe săptămână în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior în trepte de 2,5 ng/kg/minut pe săptămână.

Doza trebuie să fie modificată pentru în mod individual și sub supraveghere medicală, pentru a obține o doză de întreținere la care simptomele se ameliorează și care este tolerată de pacient.

În studiile principale cu durata de 12 săptămâni, eficacitatea a fost menținută numai dacă doza a fost crescută în medie de 3-4 ori pe lună. Scopul ajustărilor succesive ale dozei este de a identifica o doză la care simptomele HTAP se ameliorează, asigurând în același timp reducerea la minimum a efectelor farmacologice excesive ale treprostinilului.

Reacțiile adverse, cum sunt hiperemia facială, cefaleea, hipotensiunea arterială, greața, vărsăturile și diareea, sunt în general dependente de doza de treprostinil administrată. Acestea pot dispărea pe măsură ce tratamentul continuă, însă dacă persistă ori dacă devin intolerabile pentru pacient, viteza de perfuzare poate fi redusă pentru a le diminua intensitatea.

În timpul fazelor de monitorizare ale studiilor clinice, dozele medii atinse după 12 luni au fost de 26 ng/kg/minut, după 24 de luni au fost de 36 ng/kg/minut, iar după 48 de luni au fost de 42 ng/kg/minut.

Pentru pacienții obezi (a căror greutate depășește cu $\geq 30\%$ greutatea corporală ideală), doza inițială și treptele de creștere ulterioară a dozei trebuie să se bazeze pe greutatea corporală ideală.

Întreruperea bruscă sau reducerile subite marcate ale dozei de treprostinil pot cauza revenirea hipertensiunii arteriale pulmonare. Prin urmare, se recomandă evitarea întreruperii terapiei cu treprostinil și reluarea perfuziei cât mai curând posibil după o reducere sau întrerupere accidentală abruptă a dozei. Strategia optimă pentru reintroducerea perfuziei cu treprostinil trebuie să fie stabilită pentru fiecare caz în parte, de personal medical calificat. În majoritatea cazurilor, după o întrerupere de câteva ore, perfuzia cu treprostinil poate fi reluată la aceeași doză; în cazul întreruperilor mai îndelungate, poate fi necesară restabilirea treptată a dozei de treprostinil.

La pacienți vârstnici

Studiile clinice cu treprostinil nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a determina dacă aceștia au un răspuns diferit față de cel al pacienților mai tineri. Într-o analiză de farmacocinetică (FC) populațională, clearance-ul plasmatic al treprostinilului a fost redus cu 20%. În general, doza pentru un pacient vârstnic trebuie să fie selectată cu atenție, luând în considerare frecvența mai mare a afectării funcției hepatice, renale sau cardiace, precum și comorbiditățile sau alte terapii medicamentoase concomitente.

Copii și adolescenți

Există puține date despre pacienții cu vârsta sub 18 ani. Studiile clinice disponibile nu stabilesc dacă eficacitatea și siguranța schemei terapeutice recomandate la adulți pot fi extrapolate la copii și adolescenți.

Populații expuse riscului

Insuficiență hepatică

Expunerea plasmatică la treprostinil (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp; ASC) crește cu 260% până la 510% în cazurile de insuficiență hepatică ușoară până la moderată, clasele Child-Pugh A, respectiv B. Clearance-ul plasmatic al treprostinilului a fost redus cu până la 80% la subiecții diagnosticați inițial cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Prin urmare, se recomandă precauție în tratarea pacienților cu insuficiență hepatică, din cauza riscului de creștere a

expunerii sistemice, care poate reduce tolerabilitatea și poate duce la o creștere a incidenței reacțiilor adverse dependente de doză.

Doza inițială de treprostinil trebuie să fie redusă până la 0,625 ng/kg/minut, iar creșterile treptate ale dozei trebuie să fie realizate cu precauție.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală. Treprostinilul nu este eliminat prin dializă [vezi *Proprietăți farmacocinetice (5.2)*].

Modul de realizare a tranziției la tratamentul intravenos cu epoprostenol

Atunci când este necesară tranziția la administrarea intravenoasă de epoprostenol, faza de tranziție trebuie să fie realizată sub supraveghere medicală strictă. Poate fi indicată, în scop orientativ, următoarea sugestie privind schema tranziției a tratamentului. Mai întâi, doza de treprostinil administrată prin perfuzie trebuie să fie redusă treptat cu 2,5 ng/kg/minut. După cel puțin 1 oră de tratament cu noua doză de treprostinil, poate fi instituit tratamentul cu epoprostenol la o doză maximă de 2 ng/kg/minut. Apoi, doza de treprostinil trebuie să fie scăzută la intervale de cel puțin 2 ore și, în același timp, doza de epoprostenol trebuie să fie crescută treptat, după ce doza inițială este menținută cel puțin o oră.

Mod de administrare

Administrare prin perfuzie subcutanată continuă

Tresuvi este administrat prin perfuzie subcutanată continuă printr-un cateter subcutanat, utilizând o pompă de perfuzie pentru utilizare ambulatorie.

Pentru a evita posibilele întreruperi în administrarea medicamentului, pacientul trebuie să aibă acces la o pompă de perfuzie de rezervă și la seturi de perfuzie subcutanată de rezervă, în caz de defectare accidentală a echipamentului de administrare.

Pompa de perfuzie pentru utilizare ambulatorie utilizată pentru administrarea subcutanată a soluției Tresuvi nediluate trebuie să aibă următoarele caracteristici:

- 1) să fie mică și ușoară,
- 2) să permită ajustarea vitezei perfuziei în trepte de aproximativ 0,002 ml/oră,
- 3) să fie echipată cu alarme pentru ocluzie, nivel scăzut al bateriei, eroare de programare și defecțiune a motorului,
- 4) exactitate cu marjă de $\pm 6\%$ față de debitul de administrare programat,
- 5) să funcționeze cu presiune pozitivă (continuă sau pulsatilă).

Rezervorul trebuie să fie din clorură de polivinil, polipropilenă sau sticlă.

Pacienții trebuie să fie instruiți temeinic cu privire la utilizarea și programarea pompei, conectarea și întreținerea setului de perfuzie.

Spălarea interiorului tubului de perfuzie în timp ce acesta este conectat la pacient poate cauza supradozaj accidental.

Viteza de perfuzare ∇ (ml/oră) este calculată utilizând următoarea formulă:

$\nabla \text{ (ml/oră)} = D \text{ (ng/kg/minut)} \times G \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{concentrația treprostinilului (mg/ml)}]$

D = doza prescrisă, exprimată în ng/kg/minut

G = greutatea pacientului, exprimată în kg

Tresuvi este disponibil în concentrații de 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml și 10 mg/ml.

Pentru perfuzia subcutanată, Tresuvi este **administrat fără diluare suplimentară** la viteza calculată pentru perfuzia subcutanată (ml/oră) în funcție de doza recomandată pacientului (ng/kg/minut), greutatea pacientului (kg) și concentrația flaconului (mg/ml) de Tresuvi utilizat. În timpul utilizării, un singur rezervor (seringă) cu Tresuvi nediluat poate fi administrat în interval de până la 72 de ore, la 37 °C. Viteza perfuziei subcutanate este calculată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Viteza perfuziei subcutanate (ml/oră)} = \frac{\text{Doza (ng/kg/minut)} \times \text{Greutatea (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Concentrația flaconului de Tresuvi (mg/ml)}}$$

*Factor de conversie de 0,00006 = 60 minute/oră x 0,000001 mg/ng

Mai jos sunt prezentate exemple de calculare a vitezei *perfuziei subcutanate*:

Exemplul 1:

Pentru o persoană cu greutatea de 60 kg, la doza inițială recomandată de 1,25 ng/kg/minut, utilizând flaconul de Tresuvi cu concentrația de 1 mg/ml, viteza de perfuzare se calculează astfel:

$$\text{Viteza perfuziei subcutanate (ml/oră)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/minut} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/oră}$$

Exemplul 2:

Pentru o persoană cu greutatea de 65 kg, la o doză de 40 ng/kg/minut, utilizând flaconul de Tresuvi cu concentrația de 5 mg/ml, viteza de perfuzare se calculează astfel:

$$\text{Viteza perfuziei subcutanate (ml/oră)} = \frac{40 \text{ ng/kg/minut} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

În Tabelul 1 sunt prezentate indicații privind vitezele perfuziei **subcutanate** cu Tresuvi 10 mg/ml pentru pacienți cu diferite greutăți corporale, corespunzătoare unor doze de până la 155 ng/kg/minut.

Tabelul 1:

**Setarea vitezei de perfuzare cu pompa subcutanată (ml/oră) pentru Tresuvi
la o concentrație a treprostinilului de 10 mg/ml**

Greutatea pacientului (kg)

Doza (ng/kg/m inut)	Greutatea pacientului (kg)														
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	
50	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030	
55	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033	
60	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036	
65	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039	
70	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042	
75	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045	
80	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	
85	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051	
90	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054	
95	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057	
100	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060	
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063	
110	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066	
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069	
120	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072	
125	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075	
130	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081	
140	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084	
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087	
150	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090	
155	0,033	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093	

Zonele hașurate indică viteza maximă suportată de o seringă schimbată o dată la trei zile.
(O viteză de perfuzare de 0,034 ml/oră timp de 72 de ore corespunde unui volum de 2,448 ml.)

Administrare prin perfuzie intravenoasă continuă cu o pompă pentru utilizare ambulatorie externă

Tresuvi este administrat prin perfuzie intravenoasă continuă printr-un cateter venos central, utilizând o pompă de perfuzie pentru utilizare ambulatorie externă. De asemenea, poate fi administrat temporar printr-o canulă venoasă periferică, introdusă, ideal, într-o venă mare. Utilizarea perfuziei periferice mai mult de câteva ore poate fi asociată cu un risc crescut de tromboflebită (vezi pct. 4.8).

Pentru a evita posibilele întreruperi în administrarea medicamentului, pacientul trebuie să aibă acces la o pompă de perfuzie de rezervă și la seturi de perfuzie de rezervă, în caz de defectare accidentală a echipamentului de administrare.

În general, pompa de perfuzie pentru utilizare ambulatorie externă utilizată pentru administrarea intravenoasă a soluției Tresuvi diluate trebuie să aibă următoarele caracteristici:

- 1) să fie mică și ușoară,
- 2) să permită ajustarea vitezei perfuziei în trepte de aproximativ 0,05 ml/oră. Debitul tipic trebuie să se încadreze între 0,4 ml și 2 ml pe oră;

- 3) să aibă alarme pentru ocluzie/întreruperea administrării, nivel scăzut al bateriei, eroare de programare și defecțiune a motorului,
- 4) exactitate de administrare cu o marjă de $\pm 6\%$ sau mai mică față de doza pe oră
- 5) să funcționeze cu presiune pozitivă. Rezervorul trebuie să fie din clorură de polivinil, polipropilenă sau sticlă.

Tresuvi trebuie să fie diluat fie cu apă pentru preparate injectabile, fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % (masă/volum) și se administrează intravenos prin perfuzie continuă, printr-un cateter venos central autostatic amplasat chirurgical, sau temporar printr-o canulă venoasă periferică, utilizând o pompă de perfuzie special creată pentru administrarea intravenoasă a medicamentelor.

Atunci când se utilizează o pompă de perfuzie pentru utilizare ambulatorie externă și un rezervor corespunzătoare, mai întâi trebuie să fie selectată o viteză prestabilită a perfuziei intravenoase, pentru a permite stabilirea duratei perfuziei avute în vedere. Durata maximă de utilizare a soluției Tresuvi diluate nu trebuie să depășească 24 de ore (vezi pct. 6.3).

Rezervoarele tipice pentru sistemele de perfuzie intravenoasă au capacitatea de 20, 50 sau 100 ml. După determinarea vitezei de perfuzare intravenoase (ml/oră) necesare, a dozei pacientului (ng/kg/minut) și a greutateii pacientului (kg), concentrația soluției diluate de treprostinil pentru administrare intravenoasă (mg/ml) poate fi calculată cu următoarea formulă:

Pasul 1

$$\text{Concentrația soluției diluate de treprostinil pentru administrare intravenoasă (mg/ml)} = \frac{\text{Doza (ng/kg/minut)} \times \text{Greutatea (kg)} \times 0,00006}{\text{Viteza perfuziei intravenoase (ml/oră)}}$$

Cantitatea de Tresuvi necesară pentru a obține concentrația soluției diluate de treprostinil pentru administrare intravenoasă pentru dimensiunea rezervorului utilizat poate fi calculată apoi cu următoarea formulă:

Pasul 2

$$\text{Cantitatea de Tresuvi (ml)} = \frac{\text{Concentrația soluției diluate de treprostinil pentru administrare intravenoasă (mg/ml)}}{\text{Concentrația flaconului de Tresuvi (mg/ml)}} \times \text{Volumul total de soluție de treprostinil diluată din rezervor (ml)}$$

Cantitatea de Tresuvi calculată este adăugată apoi în rezervor, împreună cu un volum suficient de solvent (apă pentru preparate injectabile sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 %) pentru a obține volumul total dorit în rezervor.

Mai jos sunt prezentate exemple de calculare a vitezei *perfuziei intravenoase*:

Exemplul 3:

Pentru o persoană cu greutatea de 60 kg, la o doză de 5 ng/kg/minut, la viteza de perfuzare prestabilită de 1 ml/oră și un rezervor de 50 ml, concentrația soluției diluate de treprostini pentru administrare intravenoasă se calculează astfel:

Pasul 1

$$\begin{array}{l} \text{Concentrația} \\ \text{soluției diluate} \\ \text{de treprostini} \\ \text{pentru} \\ \text{administrare} \\ \text{intravenoasă} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/minut} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/oră}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ \text{(18 000 ng/ml)}$$

Cantitatea de Tresuvi (utilizând flaconul cu concentrația de 1 mg/ml) necesară pentru o concentrație a soluției diluate de treprostini pentru administrare intravenoasă de 0,018 mg/ml și un volum total de 50 ml se calculează astfel:

Pasul 2

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

Astfel, concentrația soluției diluate de treprostini pentru administrare intravenoasă pentru persoana din Exemplul 3 ar fi obținută prin adăugarea a 0,9 ml de Tresuvi 1 mg/ml într-un rezervor adecvat, împreună cu un volum de solvent suficient pentru a obține un volum total de 50 ml în rezervor. Debitul pompei pentru acest exemplu ar fi setat la 1 ml/oră.

Exemplul 4:

Pentru o persoană cu greutatea de 75 kg, la o doză de 30 ng/kg/minut, la viteza de perfuzare prestabilită de 2 ml/oră și un rezervor de 100 ml, concentrația soluției diluate de treprostini pentru administrare intravenoasă se calculează astfel:

Pasul 1

$$\begin{array}{l} \text{Concentrația} \\ \text{soluției diluate} \\ \text{de treprostini} \\ \text{pentru} \\ \text{administrare} \\ \text{intravenoasă} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/minut} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/oră}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67 500 ng/ml)}$$

Cantitatea de Tresuvi (utilizând flaconul cu concentrația de 2,5 mg/ml) necesară pentru o concentrație a soluției diluate de treprostini pentru administrare intravenoasă de 0,0675 mg/ml și un volum total de 100 ml se calculează astfel:

Pasul 2

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

Astfel, concentrația soluției diluate de treprostinil pentru administrare intravenoasă pentru persoana din Exemplul 4 ar fi obținută prin adăugarea a 2,7 ml de Tresuvi 2,5 mg/ml într-un rezervor adecvat, împreună cu un volum de solvent suficient pentru a obține un volum total de 100 ml în rezervor. Debitul pompei pentru acest exemplu ar fi setat la 2 ml/oră.

În Tabelul 2 sunt prezentate indicații privind volumul (ml) de Tresuvi 10 mg/ml care va fi diluat în rezervoare de 20 ml, 50 ml sau 100 ml (cu viteze de perfuzare de 0,4 ml/oră, 1 ml/oră sau respectiv 2 ml/oră) pentru pacienți cu diferite greutatea corporale, corespunzătoare unor doze de până la 100 ng/kg/minut.

Tabelul 2:

Volumul (ml) de Tresuvi 10 mg/ml care va fi diluat în rezervor sau seringi Rezervor de 20 ml (viteză de perfuzare de 0,4 ml/oră), 50 ml (viteză de perfuzare de 1 ml/oră), 100 ml (viteză de perfuzare de 2 ml/oră)																
Doza (ng/kg/ minu t)	Greutatea pacientului (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
55	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
60	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
65	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
70	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
80	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
85	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
90	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
95	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
100	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000

Instruirea pacienților cărora li se administrează perfuzia intravenoasă continuă cu o pompă pentru utilizare ambulatorie externă

Echipa clinică responsabilă de terapie trebuie să se asigure că pacientul este bine instruit și capabil să utilizeze dispozitivul de perfuzie ales. Perioada de instructaj personal și supraveghere trebuie să continue până când se consideră că pacientul are competența necesară pentru a schimba perfuziile, a modifica debitele/dozele conform instrucțiunilor și de a rezolva problemele semnalate de alarmele comune ale dispozitivului. Pacienții trebuie să fie instruiți în tehnica aseptică corectă de pregătire a rezervorului cu perfuzia de treprostinil și de amorsare a tubulaturii și conexiunii de administrare a perfuziei. Pacientului trebuie să i se pună la dispoziție instrucțiuni în scris, fie cele furnizate de fabricantul pompei, fie recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Acestea vor include acțiunile necesare pentru administrarea normală a medicamentului, recomandări privind rezolvarea blocajelor și a altor alarme ale pompei, și detalii de contact în caz de urgență.

Reducerea la minimum a riscului de bacteriemii asociate cateterului când se utilizează o pompă pentru utilizare ambulatorie externă

Trebuie să fie acordată o atenție specială următoarelor aspecte, pentru a asigura la reducerea la minimum a riscului de bacteriemie asociată cateterului la pacienții cărora li se administrează treprostini prin perfuzie intravenoasă când se utilizează o pompă pentru utilizare ambulatorie externă (vezi pct. 4.4). Această recomandare este în concordanță cu ghidurile curente de bună practică pentru prevenția bacteriemii asociate cateterului, și includ:

Principii generale

- Se utilizează un cateter venos central (CVC) tunelizat, cu manșetă, cu număr minim de porturi.
- Se introduce CVC utilizând tehnici de barieră sterilă.
- Se asigură o igienă a mâinilor corectă și tehnici aseptice pentru plasarea, înlocuirea, accesarea sau repararea cateterului, sau pentru examinarea și/sau pansarea locului de introducere a cateterului.
- Pentru a acoperi locul de introducere a cateterului, se va utiliza o compresă din tifon steril (schimbată o dată la două zile) sau un pansament transparent semipermeabil steril (schimbat cel puțin o dată la șapte zile).
- Pansamentul trebuie să fie înlocuit când se umezește, se slăbește sau se murdărește, sau după examinarea locului.
- Nu trebuie să fie utilizate unguentele sau cremele topice cu antibiotic, deoarece pot facilita infecțiile fungice și proliferarea bacteriilor rezistente la antibiotice.

Durata de utilizare a soluției Tresuvi diluate

- Durata maximă de utilizare a medicamentului diluat nu trebuie să depășească 24 de ore.

Utilizarea unui filtru de 0,2 microni integrat

- Un filtru de 0,2 microni trebuie să fie plasat între tubul de perfuzie și racordul (hubul) cateterului și trebuie să fie înlocuit o dată la 24 de ore, când se schimbă rezervorul de perfuzie.

Alte două recomandări, care pot fi importante pentru prevenția bacteriemii cu microorganisme Gram-negativ transmise prin apă, vizează manipularea hubului cateterului. Acestea includ:

Utilizarea unui sistem cu hub închis, cu sept bifurcat

- Utilizarea unui sistem cu hub închis (de preferință cu sept bifurcat, nu a unui dispozitiv cu valvă mecanică) asigură faptul că lumenul cateterului este sigilat de fiecare dată când sistemul de perfuzie este deconectat. Astfel, se evită riscul de contaminare microbiană;
- Dispozitivul cu hub închis și sept bifurcat trebuie să fie înlocuit o dată la 7 zile.

Conexiunile luer lock ale sistemului de perfuzie

Riscul de contaminare cu microorganisme Gram-negativ transmise prin apă este probabil mai crescut dacă un conector luer lock este umed atunci când se înlocuiește tubul de perfuzie sau hubul închis.

Prin urmare:

- Înotul și scufundarea sistemului de perfuzie la locul conexiunii cu hubul cateterului trebuie să fie descurajate;
- În momentul înlocuirii dispozitivului cu hub închis, trebuie să nu existe apă vizibilă în filetul conectorului luer lock;
- Tubul de perfuzie trebuie să fie deconectat de la dispozitivul cu hub închis doar o dată la 24 de ore, atunci când se înlocuiește.

Administrarea prin perfuzie intravenoasă continuă cu o pompă internă complet implantabilă cu utilizare intenționată de administrare intravenoasă a Tresuvi.

Tresuvi poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă continuă prin intermediul unui cateter venos central utilizând o pompă de perfuzie internă complet implantabilă plasată chirurgical, cu utilizare intenționată de administrare intravenoasă a Tresuvi, echipată cu alarmă (cu alarmă integrată de ocluzie și scădere a curentului în baterie) și un filtru intern de 0,22 μm pentru a limita riscul de infecție a fluxului sanguin. Sunt disponibile pompe implantabile cu viteză fixă a debitului cu modele/opțiuni de volum al rezervorului diferite pentru a permite administrarea prin perfuzie a unor doze individuale adecvate și evitarea situațiilor de supradozaj sau subdozaj. Durata de funcționare a septului trebuie să fie de minim 500 de punctiuni pentru portul de Umplere, 250 de punctiuni pentru portul de Cateter.

Urmați cu strictețe manualul fabricantului pompei pentru instrucțiuni specifice privind prepararea, implantarea, monitorizarea și reumplerile pompei.

Pe baza datelor experimentale disponibile privind stabilitatea, este de preferat, dacă este posibil, să se utilizeze o concentrație mai mare de 0,5 mg/ml pentru a umple rezervorul pompei implantabile (vezi pct. 6.3). Detaliile complete privind calculele luând în considerare greutatea și caracteristicile pompei sunt furnizate în manualul fabricantului pompei.

Perfuzia intravenoasă continuă cu pompă implantabilă trebuie rezervată pentru pacienți selectați care pot tolera procedura în sine și la care s-a demonstrat deja că tolerează treprostinilul, care sunt stabiliți cu perfuzia de treprostinil și care devin intoleranți sau nepotrivii sau refuză calea subcutanată sau administrarea intravenoasă externă.

Doza inițială cu pompa implantabilă este aceeași cu doza stabilă administrată cu pompe de perfuzie externe la momentul tranziției. Pompa implantabilă nu este concepută pentru ajustarea inițială a dozei.

Pompa de perfuzie trebuie implantată numai de către medici calificați care sunt instruiți în operarea și utilizarea sistemului de perfuzie.

Pompa trebuie reumplută numai la unitățile spitalicești de către profesioniști din domeniul sănătății calificați, care sunt instruiți în operarea și utilizarea sistemului de perfuzie, cu respectarea manualului de Instrucțiuni de utilizare al fabricantului și care sunt pregătiți să abordeze terapeutic complicațiile care ar putea apărea în cazul injectării inadecvate sau a scurgerii treprostinilului în spațiul subcutanat din jurul pompei.

Pompele de perfuzie implantabile cu viteză fixă a debitului pot prezenta abateri ale vitezei de perfuzare pe parcursul utilizării lor. Utilizarea clinică în condiții de siguranță a pompei implantate este asigurată prin compararea vitezei clinice efective a debitului măsurate de profesionistul din domeniul sănătății familiarizat cu utilizarea pompei, la fiecare reumplere, luând în considerare volumul rezidual rămas în pompă. Trebuie respectat manualul fabricantului pompei la fiecare reumplere, pentru a stabili acțiunea adecvată care trebuie implementată.

Pacienții trebuie să fie informați să contacteze imediat centrul curant în cazul unei alarme de ocluzie.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boala veno-ocluzivă.
- Insuficiență cardiacă congestivă din cauza disfuncției ventriculare stângi severe.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziune sau altă afecțiune hemoragică.
- Defecte valvulare congenitale sau dobândite, cu disfuncție miocardică relevantă clinic, neasociată cu hipertensiunea pulmonară.

- Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă; infarct miocardic în ultimele șase luni; insuficiență cardiacă decompensată, dacă pacientul nu se află sub supraveghere medicală atentă; aritmii severe; evenimente cerebrovasculare (de exemplu, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) în ultimele trei luni.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La decizia de instituire a terapiei cu treprostinil, trebuie să se ia în considerare probabilitatea ridicată că perfuzia continuă va trebui să fie menținută pe o perioadă îndelungată. Astfel, trebuie să fie evaluată cu atenție capacitatea pacientului de a accepta și de a fi responsabil de cateterul autostatic și de dispozitivul de perfuzie.

Treprostinilul este un vasodilatator pulmonar și sistemic puternic. La subiecții cu tensiune arterială sistemică scăzută, tratamentul cu treprostinil poate crește riscul de hipotensiune arterială sistemică. Tratamentul nu este recomandat pentru pacienții cu tensiune arterială sistolică mai mică de 85 mmHg.

Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței cardiace în timpul oricărei modificări a dozei, cu instrucțiunea ca perfuzia să fie oprită dacă apar simptome de hipotensiune arterială sau dacă este detectată o tensiune sistolică de 85 mmHg sau mai mică.

Înteruperea bruscă sau reducerile subite marcate ale dozei de treprostinil pot cauza revenirea hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.2).

Dacă pacientul dezvoltă edem pulmonar în timpul terapiei cu treprostinil, trebuie să fie luată în considerare posibilitatea unei boli veno-ocluzive pulmonare asociate. Tratamentul trebuie să fie oprit.

În cazul pacienților obezi (IMC mai mare de 30 kg/m²), clearance-ul treprostinilului se realizează mai lent.

Beneficiul tratamentului subcutanat cu treprostinil la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară mai severă (clasa funcțională NYHA IV) nu a fost stabilit.

Raportul eficacitate/siguranță al treprostinilului nu a fost studiat în cazul hipertensiunii arteriale pulmonare asociate cu șunt cardiac stânga-dreapta, hipertensiune portală sau infecție cu HIV.

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică, tratamentul trebuie efectuat cu atenție (vezi pct. 4.2).

Se recomandă precauție în special în situațiile în care treprostinilul poate crește riscul de hemoragie prin inhibarea agregării plachetare.

Acest medicament conține maxim 37,4 mg sodiu per flacon de 10 ml, echivalent cu 1,9 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Administrarea concomitentă a unui inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP)2C8 (de exemplu, gemfibrozil) poate crește expunerea (atât C_{max}, cât și ASC) la treprostinil. Expunerea crescută prezintă probabilitatea de a crește incidența evenimentelor adverse asociate cu administrarea de treprostinil. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de treprostinil (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a unui inductor al enzimelor citocromului CYP2C8 (de exemplu, rifampicină) poate scădea expunerea la treprostinil. Expunerea scăzută prezintă probabilitatea de a reduce eficacitatea clinică. Trebuie luată în considerare creșterea dozei de treprostinil (vezi pct. 4.5).

Evenimente adverse care pot fi atribuite sistemului de administrare intravenoasă a medicamentului

La pacienții cărora li se administra treprostinil prin perfuzie intravenoasă au fost raportate bacteriemii asociate cateterului venos central și sepsis. Aceste riscuri pot fi atribuite sistemului de administrare a

medicamentului. Un studiu retrospectiv realizat în șapte centre din Statele Unite, datele fiind colectate de către Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (Centers for Disease Control), în care s-a utilizat treprostinil administrat intravenos cu o pompă pentru utilizare ambulatorie externă pentru tratamentul HTAP a constatat o rată a incidenței bacteriemiiilor asociate cu tratamentul de 1,10 evenimente per 1000 zile de cateterizare. Clinicienii trebuie să cunoască prevalența la diversele microorganisme Gram-negativ și Gram-pozitiv posibile care pot provoca infecții la pacienții cu cateter nervos central menținut pe termen lung. Prin urmare, perfuzia subcutanată continuă cu Tresuvi nediluat este modul de administrare preferat.

Riscul de infecție, incluzând infecțiile fluxului de sânge, este semnificativ mai redus în cazul pompei interne complet implantabile decât în cazul pompei pentru utilizare ambulatorie externă.

Echipa clinică responsabilă de terapie trebuie să se asigure că pacientul este bine instruit și are competența de a utiliza dispozitivul de perfuzie ales (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrări concomitente care trebuie să fie luate în considerare

+ Diuretice, antihipertensive sau alte vasodilatatoare

Administrarea concomitentă de treprostinil și diuretice, antihipertensive sau alte vasodilatatoare crește riscul de hipotensiune arterială sistemică.

+ Antiagregante plachetare, inclusiv AINS și anticoagulante

Treprostinil poate inhiba funcția plachetară. Administrarea concomitentă de treprostinil și antiagregante plachetare, inclusiv AINS, donori de oxid nitric sau anticoagulante, poate crește riscul de hemoragie. Supravegherea pacienților care iau anticoagulante trebuie să fie strictă, în conformitate cu recomandările practicii medicale utilizate de obicei în monitorizarea acestor tratamente. Utilizarea concomitentă a altor antiagregante plachetare trebuie să fie evitată la pacienții care iau anticoagulante. Perfuzia subcutanată continuă cu treprostinil nu a avut niciun efect asupra farmacodinamicii și farmacocineticii unei doze unice (25 mg) de warfarină. Nu există date disponibile cu privire la potențialul interacțiunilor de a determina un risc de hemoragie crescut dacă treprostinil este prescris concomitent cu donori de oxid nitric.

+ Furosemid

Clearance-ul plasmatic al treprostinilului poate fi ușor scăzut la pacienții tratați cu furosemid. Această interacțiune este determinată probabil de anumite caracteristici metabolice comune celor două substanțe active (glucuronoconjugarea grupării carboxil).

+ Inductori/inhibitori ai enzimelor citocromului P450 (CYP) 2C8

Gemfibrozil – Studiile farmacocinetice efectuate la om cu treprostinil diolamină cu administrare orală au indicat că administrarea concomitentă a gemfibrozilului, care este un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP) 2C8, dublează expunerea (atât a C_{max} , cât și a ASC) la treprostinil. Nu s-a stabilit dacă siguranța și eficacitatea treprostinilului cu administrare parenterală (subcutanată sau intravenoasă) sunt modificate de inhibitorii CYP2C8. Dacă un inhibitor al CYP2C8 (de exemplu, gemfibrozil, trimetoprim și deferasirox) este adăugat sau exclus din schema terapeutică a pacientului, după perioada de stabilire treptată a dozei, trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei de treprostinil.

Rifampicină – Studiile farmacocinetice efectuate la om cu treprostinil diolamină cu administrare orală au indicat că administrarea concomitentă a rifampicinei, care este un inductor al enzimelor citocromului CYP2C8, scade expunerea la treprostinil (cu aproximativ 20 %). Nu s-a stabilit dacă siguranța și eficacitatea treprostinilului cu administrare parenterală (subcutanată sau intravenoasă) sunt modificate de rifampicină. Dacă rifampicina este adăugată sau exclusă din schema terapeutică a pacientului, după perioada de stabilire treptată a dozei, trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei de treprostinil.

Inductorii CYP2C8 (de exemplu, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul și sunătoarea) pot reduce expunerea la treprostinil. Dacă un inductor CYP2C8 este adăugat sau exclus din schema terapeutică a pacientului după perioada de stabilire treptată a dozei, trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei de treprostinil.

+ **Bosentan**

Într-un studiu farmacocinetic efectuat la om cu bosentan (250 mg/zi) și treprostinil diolamină (doză de 2 mg/zi administrată oral), nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice între treprostinil și bosentan.

+ **Sildenafil**

Într-un studiu farmacocinetic efectuat la om cu sildenafil (60 mg/zi) și treprostinil diolamină (doză de 2 mg/zi administrată oral), nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice între treprostinil și sildenafil.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate provenite din utilizarea treprostinilului la gravide. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru om. Treprostinil trebuie să fie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Femei aflate la vârsta fertilă

Se recomandă utilizarea măsurilor contraceptive eficace în timpul tratamentului cu treprostinil.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă treprostinilul se excretă în laptele uman. Femeilor care alăptează tratate cu treprostinil trebuie să li se recomande să întrerupă alăptarea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Instituirea tratamentului sau ajustările dozei pot fi însoțite de reacții adverse, de exemplu hipotensiune arterială sistemică simptomatică sau amețea, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate în studiile controlate cu placebo și în experiența de după punerea pe piață cu treprostinil sunt prezentate pe categorii de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Amețea	Frecvente
Tulburări vasculare	Vasodilatație, hiperemie facială	Foarte frecvente
	Hipotensiune arterială	Frecvente
	Eveniment hemoragic [§]	Frecvente
	Tromboflebită*	Cu frecvență necunoscută

Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață	Foarte frecvente
	Vărsături	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente
	Prurit	Frecvente
	Erupții cutanate generalizate (de tip macular sau papular)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de maxilar	Foarte frecvente
	Mialgie, artralgie	Frecvente
	Durere la nivelul extremităților	Frecvente
	Dureri osoase	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul perfuziei, reacție la locul perfuziei, hemoragie sau hematom.	Foarte frecvente
	Edem	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecții ale sângelui asociate cateterului venos central, sepsis, bacteriemie**	Cu frecvență necunoscută
	Infecție la locul perfuziei, formarea de abces subcutanat la locul perfuziei	Cu frecvență necunoscută
	Celulită	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Insuficiență cardiacă cu debit crescut	Cu frecvență necunoscută

* Au fost raportate cazuri de tromboflebită asociate cu perfuzia intravenoasă periferică

** **Au fost raportate cazuri care au pus în pericol viața și cazuri de deces**

§ Vezi pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente hemoragice

Evenimentele hemoragice au fost frecvente, conform așteptărilor la această grupă de pacienți, cu un procent mare de pacienți tratați cu anticoagulante. Din cauza efectelor sale asupra agregării plachetare, treprostinilul poate crește riscul de hemoragie, după cum s-a observat prin incidența crescută a epistaxisului și a sângerărilor gastrointestinale (GI) (inclusiv hemoragie gastrointestinală, hemoragie rectală, hemoragie gingivală și melenă) în studiile clinice controlate. De asemenea, au fost raportate cazuri de hemoptizie, hematemeză și hematurie, însă acestea au apărut cu aceeași frecvență sau frecvență mai mică în grupul la care s-a administrat placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului cu treprostinil sunt similare cu efectele care au probabilitatea de a limita creșterile dozei; acestea includ hiperemie facială, cefalee, hipotensiune arterială, greață, vărsături și diaree. Pacienții care prezintă simptome de supradozaj trebuie să reducă imediat doza de treprostinil sau să întrerupă imediat administrarea de treprostinil, în funcție de gravitatea simptomelor, până la remiterea

simptomelor de supradozaj. Administrarea trebuie să fie reluată cu precauție, sub control medical, iar pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru a decela recurența simptomelor adverse.

Nu se cunoaște niciun antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiagregante plachetare, cu excepția heparinei, codul ATC: B01AC21

Mecanism de acțiune:

Treprostinil este un analog de prostacilină.

Exercită un efect vasodilatator direct asupra circulației arteriale pulmonare și sistemice și inhibă agregarea plachetară.

La animale, efectele vasodilatatoare reduc postsarcina ventriculară dreaptă și stângă și cresc debitul cardiac și volumul ventricular pe bătaie. Efectul treprostinilului asupra frecvenței cardiace la animale variază în funcție de doză. Nu au fost observate efecte majore asupra conducerii cardiace.

Date privind eficacitatea la adulții cu hipertensiune arterială pulmonară:

Studii cu treprostinil administrat subcutanat

Au fost realizate două studii clinice de fază III randomizate, dublu-orb, placebo controlate, cu treprostinil administrat prin perfuzie subcutanată continuă la subiecți cu hipertensiune arterială pulmonară stabilă. În total, în cele două studii au fost incluși 469 de adulți: 270 aveau hipertensiune arterială pulmonară idiopatică sau ereditară (grupul tratat cu treprostinil = 134 de pacienți; grupul cu administrare placebo = 136 de pacienți), 90 de pacienți aveau hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale țesutului conjunctiv (în principal sclerodermie) (grupul tratat cu treprostinil = 41 de pacienți; grupul cu administrare placebo = 49 de pacienți), iar 109 pacienți aveau hipertensiune arterială pulmonară asociată cu cardiopatie congenitală cu șunt stânga-dreapta (grupul tratat cu treprostinil = 58 de pacienți; grupul cu administrare placebo = 51 de pacienți). La intrarea în studiu, distanța medie parcursă în testul de mers cu durata de 6 minute a fost de 326 metri \pm 5 în grupul cărui i s-a administrat treprostinil prin perfuzie subcutanată și de 327 metri \pm 6 în grupul cărui i s-a administrat placebo. Doza în ambele brațe comparate a fost crescută progresiv pe durata studiului, în funcție de simptomele de hipertensiune arterială pulmonară și de toleranța clinică. Doza medie obținută după 12 săptămâni a fost de 9,3 ng/kg/minut în grupul tratat cu treprostinil și 19,1 ng/kg/minut în grupul cu administrare placebo. După 12 săptămâni de tratament, variația medie a rezultatelor la testul de mers cu durata de 6 minute comparativ cu valoarea de la intrarea în studiu, calculată la populația globală din ambele studii, a fost de -2 metri \pm 6,61 metri în grupul cărui i s-a administrat treprostinil și de -21,8 metri \pm 6,18 metri în grupul cărui i s-a administrat placebo. Aceste rezultate au reflectat un efect mediu al tratamentului evaluat prin testul de mers cu durata de 6 minute de 19,7 metri ($p = 0,0064$), în comparație cu placebo, pentru populația globală din ambele studii. Modificările medii față de valorile inițiale ale parametrilor hemodinamici (presiunea arterială pulmonară medie (PAPm), presiunea atrială dreaptă (RAP), rezistența vasculară pulmonară (RVP), indexul cardiac (IC) și saturația în oxigen a sângelui venos (SvO_2)) au arătat că treprostinilul este superior față de placebo. Ameliorarea semnelor și simptomelor de hipertensiune arterială pulmonară (sincopă, amețală, dureri în piept, oboseală și dispnee) a fost semnificativă statistic ($p < 0,0001$). De asemenea, Scorul pentru dispnee-oboeseală și Scorul Borg pentru dispnee s-au îmbunătățit la pacienții tratați cu treprostinil, după 12 săptămâni ($p < 0,0001$). Analiza unui criteriu combinat, care a asociat îmbunătățirea cu cel puțin 10 % a capacității de efort (testul de mers cu durata de 6 minute) comparativ cu valoarea de la intrarea în studiu după 12 săptămâni, o îmbunătățire cu cel puțin o clasă NYHA față de valoarea de la intrarea în studiu după 12 săptămâni și absența deteriorării hipertensiunii arteriale pulmonare cu lipsa deceselor raportate înainte de săptămâna 12 pentru populația globală din ambele studii, a arătat că procentul de subiecți cu răspuns la terapia cu

treprostinil este de 15,9 % (37/233), față de 3,4 % (8/236) subiecți cu răspuns din grupul la care s-a administrat placebo. O analiză pe subgrupuri a populației globale a arătat un efect semnificativ din punct de vedere statistic al tratamentului cu treprostinil, în comparație cu placebo asupra testului de mers cu durata de 6 minute în subpopulația de subiecți cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică sau ereditară ($p=0,043$), dar nu și în subpopulația de subiecți cu hipertensiune arterială pulmonară asociată cu sclerodermie sau cardiopatie congenitală.

Efectul observat asupra criteriului principal final de evaluare a eficacității (adică modificarea distanței de mers parcurse în șase minute după 12 săptămâni de tratament) a fost mai mic decât cel constatat în datele istorice provenite de la pacienți tratați cu bosentan, iloprost și epoprostenol.

Nu s-a efectuat niciun studiu care să compare direct perfuzia intravenoasă cu treprostinil cu perfuzia intravenoasă cu epoprostenol.

Nu a fost efectuat niciun studiu la copii cu HTAP.

Nu există date din studii clinice cu comparator activ la pacienți cu HTAP.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La om, concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru sunt atinse de regulă în interval de 15-18 ore de la instituirea perfuziei subcutanate sau intravenoase cu treprostinil. Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru ale treprostinilului sunt proporționale cu doza, la viteze de perfuzare cuprinse între 2,5 și până la 125 ng/kg/minut.

Administrarea subcutanată și cea intravenoasă a treprostinilului au demonstrat bioechivalența la starea de echilibru la o doză de 10 ng/kg/minut.

Timpul mediu aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea subcutanată a variat între 1,32 și 1,42 ore după perfuzii cu durata de 6 ore, a fost de 4,61 ore după perfuzii cu durata de 72 de ore, iar după perfuzii cu durata de cel puțin trei săptămâni valoarea a fost de 2,93 ore. Volumul mediu de distribuție al treprostinilului a fost cuprins între 1,11 și 1,22 l/kg, iar clearance-ul plasmatic a fost cuprins între 586,2 și 646,9 ml/kg/oră. Clearance-ul este mai redus la subiecții obezi ($IMC > 30$ kg/m²).

Într-un studiu realizat la voluntari sănătoși cu treprostinil marcat radioactiv [cu C¹⁴], doza marcată radioactiv administrată subcutanat a fost recuperată în proporție de 78,6 % din urină și de 13,4 % din materiile fecale, într-o perioadă de 224 de ore. Nu a fost observat niciun metabolit principal unic. Cinci metaboliți au fost detectați în urină, reprezentând între 10,2 % și 15,5 % din doza administrată. Acești cinci metaboliți combinați reprezintă o proporție globală de 64,4 %. Trei sunt produși ai oxidării catenei laterale 3-hidroxiocetil, unul este un derivat glucuronoconjugat (reprostinil glucuronoconjugat), iar unul este neidentificat. Doar o proporție de 3,7 % din doză a fost recuperată în urină sub forma substanței medicamentoase nemodificate.

Într-un studiu de farmacocinetică după administrare cronică, cu durata de șapte zile, efectuat la 14 voluntari sănătoși, cu doze de treprostinil cuprinse între 2,5 și 15 ng/kg/minut administrate prin perfuzie subcutanată, concentrațiile plasmatiche ale treprostinilului la starea de echilibru au atins valori maxime de două ori (la 1 a.m., respectiv 10 a.m.) și valori minime înainte de următoarea administrare de două ori (la 7 a.m., respectiv 4 p.m.). Concentrațiile maxime au fost cu aproximativ 20 % – 30 % mai mari decât concentrațiile minime.

Un studiu *in vitro* nu a demonstrat niciun potențial de efect inhibitor al treprostinilului asupra microzomilor hepatici umani, anume asupra izoenzimelor citocromului P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A).

De asemenea, administrarea de treprostinal nu a avut niciun efect inductor asupra proteinelor microzomale hepatice, asupra conținutului total al citocromului (CYP) P 450 sau asupra activității izoenzimelor CYP1A, CYP2B și CYP3A.

Au fost realizate studii privind interacțiunile medicamentoase cu paracetamol (4 g/zi) și warfarină (25 mg/zi) la voluntari sănătoși. Aceste studii nu au arătat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii treprostinalului. Un studiu cu warfarină nu a identificat nicio interacțiune farmacodinamică sau farmacocinetică evidentă între treprostinal și warfarină.

Treprostinalul este metabolizat în principal de către CYP2C8.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică:

La pacienții cu hipertensiune portopulmonară și insuficiență hepatică ușoară (n=4) sau moderată (n=5), administrarea subcutanată de treprostinal în doză de 10 ng/kg/minut timp de 150 de minute a dus la valori ale $ASC_{0-24\text{ ore}}$ cu 260 %, respectiv 510 %, mai mari decât la subiecții sănătoși. Clearance-ul la pacienții cu insuficiență hepatică a fost mai redus cu până la 80 %, în comparație cu adulții sănătoși (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală:

La pacienții cu insuficiență renală severă care necesită dializă (n=8), administrarea unei doze unice de 1 mg de treprostinal administrat pe cale orală, predializă și postdializă, a dus la o valoare a ASC_{0-inf} care nu a fost modificată în mod semnificativ în comparație cu valoarea de la subiecții sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile cu durată de 13 și 26 de săptămâni, perfuziile subcutanate continue cu treprostinal sodic au cauzat reacții la locul de perfuzare la șobolani și câini (edem/eritem, mase/umflături, durere/sensibilitate la atingere). La câini, au fost observate efecte clinice severe (hipoactivitate, emeză, scaune moi și edem la locul perfuziei) și deces (asociat cu intususcepții intestinale și prolaps rectal) la animalele cărora li s-au administrat ≥ 300 ng/kg/minut. La aceste animale au fost măsurate valori medii ale concentrației plasmatice a treprostinalului la starea de echilibru de 7,85 ng/ml. Concentrații plasmatice de acest nivel pot fi obținute la om dacă pacientul este tratat cu perfuzii cu treprostinal la > 50 ng/kg/minut.

Deoarece nu a fost dovedită nicio expunere suficientă în mod continuu la treprostinal pentru nicio doză testată în studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, este posibil ca aceste studii să fie insuficiente în ceea ce privește posibilele efecte asupra fertilității, a dezvoltării prenatale și a celei postnatale.

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al treprostinalului. Studiile de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* nu au indicat niciun efect mutagen sau clastogen al treprostinalului.

Rezumând, datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu

Acid clorhidric concentrat pentru ajustarea pH-ului

Metacrezol

Hidroxid de sodiu

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția apei sterile pentru preparate injectabile sau a clorurii de sodiu injectabile 0,9% (masă/volum) (vezi pct. 6.6).

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a medicamentului ambalat pentru comercializare: 3 ani
Perioada de valabilitate a flaconului după prima deschidere: 30 de zile la 30 °C

Perioada de valabilitate în timpul perfuziei subcutanate continue

Stabilitatea fizico-chimică și microbiană în uz a recipientului pentru o singură utilizare (seringă) cu treprostinil nediluat administrat prin perfuzie subcutanată au putut fi stabilite la 37 °C, timp de maximum 72 de ore. Alți timpi și alte condiții de depozitare după prima deschidere sunt responsabilitatea utilizatorului.

Perioada de valabilitate în timpul perfuziei intravenoase continue cu pompă pentru utilizare ambulatorie externă

Stabilitatea fizico-chimică și microbiană în uz a recipientului pentru o singură utilizare (seringă) cu soluție de treprostinil diluată administrată prin perfuzie intravenoasă au putut fi stabilite la 37 °C, timp de maximum 48 de ore, în rezervor din clorură de polivinil, polipropilenă și sticlă (concentrații cu valoarea minimă de 0,004 mg/ml). Pentru a reduce la minimum riscul de bacteriemie, perioada maximă de utilizare a soluției de treprostinil diluate nu trebuie să depășească 24 de ore. Alți timpi și alte condiții de depozitare după prima deschidere sunt responsabilitatea utilizatorului.

Perioada de valabilitate în timpul administrării intravenoase cu pompă implantabilă pentru utilizare intenționată de administrare intravenoasă a Tresuvi

Stabilitatea fizico-chimică și microbiologică în uz a soluției de Tresuvi diluate și nediluate administrate prin perfuzie intravenoasă au putut fi stabilite la 37 °C, timp de maximum 30 de zile la concentrații mici de 0,5 mg/ml într-o pompă implantabilă. Alți timpi și alte condiții de depozitare după prima deschidere sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare (vezi pct. 6.3 pentru timpii și condițiile de păstrare ale medicamentului în uz).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml în flacon de sticlă transparentă de 10 ml, de tipul I, sigilat cu dop de cauciuc teflonat și prevăzut cu capac fără filet roșu; fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Tresuvi trebuie utilizat **nediluat**, dacă este administrat prin perfuzie subcutanată continuă (vezi pct. 4.2).

Tresuvi **trebuie** să fie diluat fie cu apă pentru preparate injectabile, fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % (masă/volum), dacă este administrat prin perfuzie intravenoasă continuă (vezi pct. 4.2).

Soluția de Tresuvi trebuie să fie diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (masă/volum), dacă se administrează prin perfuzie intravenoasă continuă prin intermediul unei pompe implantabile plasate chirurgical (vezi pct. 4.2).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12564/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022