

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Treprostinil/Tillomed 1 mg/ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 1 mg τρεπροστινίλης σε μορφή νατριούχου τρεπροστινίλης.

Κάθε φιαλίδιο διαλύματος 20 ml περιέχει 20 mg τρεπροστινίλης σε μορφή νατριούχου τρεπροστινίλης (άλας νατρίου που σχηματίζεται in situ κατά την παρασκευή του τελικού προϊόντος).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 74,16 mg νατρίου ανά φιαλίδιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση

Διαυγές άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, πρακτικά απαλλαγμένο από ορατά σωματίδια.

pH: 6,0 - 7,2

Ωσμωτικότητα: 220 - 320 mOsmol/kg

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς ή κληρονομήσιμης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) για τη βελτίωση της ανοχής στη σωματική άσκηση και των συμπτωμάτων της νόσου, σε ασθενείς που κατατάσσονται στην λειτουργική τάξη III σύμφωνα με την ταξινόμηση της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA).

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Treprostinil/Tillomed χορηγείται μέσω συνεχούς υποδόριας ή ενδοφλέβιας έγχυσης. Λόγω των κινδύνων που συσχετίζονται με τους μόνιμους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες χρόνιας χρήσης, που περιλαμβάνουν σοβαρές αιματογενείς λοιμώξεις, η υποδόρια έγχυση (μη αραιωμένη) είναι ο προτιμώμενος τρόπος χορήγησης και η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση θα πρέπει να προορίζεται για ασθενείς που έχουν σταθεροποιηθεί με υποδόρια έγχυση της τρεπροστινίλης και οι οποίοι έχουν αναπτύξει δυσανεξία στην υποδόρια οδό χορήγησης και όταν οι κίνδυνοι αυτοί θεωρούνται αποδεκτοί για αυτούς τους ασθενείς.

Η θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται και να παρακολουθείται αποκλειστικά από κλινικούς ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης.

Ενήλικες

Έναρξη θεραπείας σε ασθενείς για τους οποίους η θεραπεία με προστακυκλίνη είναι νέα

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό στενή ιατρική επίβλεψη, σε ιατρικές εγκαταστάσεις που έχουν τη δυνατότητα παροχής εντατικής θεραπείας.

Ο συνιστώμενος αρχικός ρυθμός έγχυσης είναι 1,25 ng/kg/λεπτό. Εάν αυτή η αρχική δόση δεν είναι καλώς ανεκτή, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί σε 0,625 ng/kg/λεπτό.

Ρυθμίσεις δοσολογίας

Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να αυξάνεται υπό ιατρική επίβλεψη με βαθμιαία αύξηση κατά 1,25 ng/kg/λεπτό ανά εβδομάδα για τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες θεραπείας και, στη συνέχεια, σε βήματα των 2,5 ng/kg/λεπτό ανά εβδομάδα.

Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται σε ατομική βάση και υπό ιατρική επίβλεψη, προκειμένου να επιτευχθεί μια δόση συντήρησης με την οποία τα συμπτώματα θα βελτιωθούν και η οποία θα είναι ανεκτή από τον ασθενή.

Η αποτελεσματικότητα στο κύριο τμήμα των κλινικών δοκιμών, διάρκειας 12 εβδομάδων, μπόρεσε να διατηρηθεί μόνον εφόσον η δόση αυξανόταν 3-4 φορές το μήνα κατά μέσον όρο. Ο στόχος των συνεχών ρυθμίσεων της δόσης με την πάροδο του χρόνου είναι να προσδιοριστεί η δόση στην οποία τα συμπτώματα της ΠΑΥ παρουσιάζουν βελτίωση, ελαχιστοποιώντας συγχρόνως τις υπερβολικές φαρμακολογικές επιδράσεις της τρεπροστινίλης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως π.χ. ερυθρίαση, κεφαλαλγία, υπόταση, ναυτία, έμετος και διάρροια, εξαρτώνται γενικώς από τη χορηγούμενη δόση τρεπροστινίλης. Αυτές ενδέχεται να εξαφανιστούν καθώς προχωρά η θεραπεία, στην περίπτωση όμως που επιμένουν ή καταστούν αφόρητες για τον ασθενή, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί προκειμένου να ελαττωθεί η έντασή τους.

Κατά τη διάρκεια των φάσεων παρακολούθησης των κλινικών δοκιμών, η μέση δόση που επιτεύχθηκε μετά από 12 μήνες ήταν 26 ng/kg/λεπτό, μετά από 24 μήνες ήταν 36 ng/kg/λεπτό και μετά από 48 μήνες ήταν 42 ng/kg/λεπτό.

Για παχύσαρκους ασθενείς (οι οποίοι ζυγίζουν > 30% περισσότερο από το ιδανικό σωματικό βάρος), η αρχική δόση και οι περαιτέρω σταδιακές αυξήσεις της δόσης θα πρέπει να βασίζονται στο ιδανικό σωματικό βάρος.

Η απότομη διακοπή ή η αιφνίδια σημαντική μείωση της δόσης της τρεπροστινίλης πιθανόν να προκαλέσουν φαινόμενο αναπήδησης (rebound) της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Κατά συνέπεια συνιστάται να αποφεύγεται η διακοπή της θεραπείας με τρεπροστινίλη και να πραγματοποιείται επανέναρξη της έγχυσης το συντομότερο δυνατόν μετά από απότομη τυχαία μείωση της δόσης ή διακοπή. Η βέλτιστη στρατηγική για επανέναρξη της έγχυσης τρεπροστινίλης πρέπει να προσδιορίζεται κατά περίπτωση από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό. Στις περισσότερες περιπτώσεις, μετά από διακοπή κάποιων ωρών, μπορεί να πραγματοποιηθεί επανέναρξη της έγχυσης της τρεπροστινίλης χρησιμοποιώντας τον ίδιο ρυθμό δόσης. Σε περίπτωση διακοπής με μεγαλύτερη διάρκεια ενδέχεται να απαιτείται εκ νέου τιτλοποίηση της δόσης της τρεπροστινίλης.

Σε ηλικιωμένους

Οι κλινικές μελέτες της τρεπροστινίλης δεν περιλάμβαναν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών, προκειμένου να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Σε μια πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής (PK), η κάθαρση της τρεπροστινίλης στο πλάσμα ήταν μειωμένη κατά 20%. Σε γενικές γραμμές, η επιλογή δόσης για κάποιον ηλικιωμένο ασθενή θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, δεδομένου ότι πολύ συχνά η ηπατική, η νεφρική ή η καρδιακή λειτουργία είναι μειωμένες, και να λαμβάνεται υπόψη τυχόν συνυπάρχουσα ασθένεια ή άλλη φαρμακευτική αγωγή.

Παιδιά και εφήβους

Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Τα στοιχεία από τις διαθέσιμες κλινικές δοκιμές δεν επιτρέπουν να διαπιστωθεί κατά πόσο η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος για τους ενήλικες μπορεί να επεκταθεί και σε παιδιά ή εφήβους.

Απειλούμενοι πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η έκθεση της τρεπροστινίλης στο πλάσμα (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου, AUC) αυξάνεται κατά 260% έως 510% σε περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας

ηπατικής δυσλειτουργίας, τάξης A και B αντίστοιχα κατά Child-Pugh. Η κάθαρση της τρεπροστινίλης στο πλάσμα είναι μειωμένη έως και 80% σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική βλάβη. Για το λόγο αυτό, κατά τη θεραπεία ασθενών με ηπατική βλάβη συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή, καθώς υπάρχει κίνδυνος αύξησης της συστημικής έκθεσης η οποία πιθανόν να μειώσει την ανεκτικότητα και να οδηγήσει σε αύξηση των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η αρχική δόση της τρεπροστινίλης θα πρέπει να μειωθεί σε 0,625 ng/kg/λεπτό και οι σταδιακές αυξήσεις δόσης θα πρέπει να γίνονται με προσοχή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η τρεπροστινίλη δεν απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση [βλ. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες (5.2)].

Μέθοδος μετάβασης σε θεραπεία με ενδοφλέβια εποπροστενόλη

Σε περίπτωση που απαιτείται μετάβαση σε θεραπεία με ενδοφλέβια εποπροστενόλη, η μεταβατική φάση θα πρέπει να διεξάγεται υπό στενή ιατρική επίβλεψη. Για σκοπούς καθοδήγησης, θα ήταν ίσως χρήσιμο να αναφερθεί το παρακάτω συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα μετάβασης. Οι εγχύσεις τρεπροστινίλης θα πρέπει αρχικά να μειωθούν σταδιακά κατά 2,5 ng/kg/λεπτό. Μετά από τουλάχιστον 1 ώρα χορήγησης της νέας δόσης τρεπροστινίλης, μπορεί να αρχίσει η θεραπεία με εποπροστενόλη, με μέγιστη δόση 2 ng/kg/λεπτό. Η δόση της τρεπροστινίλης θα πρέπει κατόπιν να μειώνεται ανά διαδοχικά διαστήματα 2 ωρών τουλάχιστον και, ταυτόχρονα, να αυξάνεται σταδιακά η δόση της εποπροστενόλης, αφού η αρχική δόση διατηρηθεί για μία ώρα τουλάχιστον.

Τρόπος χορήγησης

Χορήγηση μέσω συνεχούς υποδόριας έγχυσης

Το Treprostinil/Tillomed χορηγείται μέσω συνεχούς υποδόριας έγχυσης διαμέσου ενός υποδόριου καθετήρα, με χρήση μιας φορητής αντλίας έγχυσης για περιπατητικούς ασθενείς.

Προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές διακοπές στη χορήγηση του φαρμάκου, ο ασθενής θα πρέπει να διαθέτει πρόσβαση σε μια εφεδρική αντλία έγχυσης και σετ υποδόριας έγχυσης, για την περίπτωση τυχαίας δυσλειτουργίας του εξοπλισμού χορήγησης.

Η φορητή αντλία έγχυσης που θα χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση του μη αραιωμένου Treprostinil/Tillomed με υποδόρια έγχυση θα πρέπει:

- 1) να είναι μικρή και ελαφριά,
- 2) να έχει τη δυνατότητα ρύθμισης των ρυθμών έγχυσης σε βήματα των 0,002 ml/ώρα περίπου,
- 3) να διαθέτει συναγερμούς απόφραξης, χαμηλής ισχύος μπαταρίας, σφάλματος προγραμματισμού και δυσλειτουργίας του κινητήρα,
- 4) να έχει ακρίβεια $\pm 6\%$ ως προς τον προγραμματισμένο ρυθμό χορήγησης,
- 5) να λειτουργεί μέσω θετικής πίεσης (συνεχούς ή παλμικής).

Η δεξαμενή θα πρέπει να είναι κατασκευασμένη από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυπροπυλένιο ή γυαλί.

Οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχολαστικά στη χρήση και τον προγραμματισμό της αντλίας, καθώς και στη σύνδεση και τη φροντίδα του σετ έγχυσης.

Η έκπλυση της γραμμής έγχυσης ενόσω αυτή είναι συνδεδεμένη με τον ασθενή ενδέχεται να οδηγήσει σε ακούσια υπερδοσολογία.

Οι ρυθμοί έγχυσης ∇ (ml/ώρα) υπολογίζονται χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

$\nabla \text{ (ml/ώρα)} = D \text{ (ng/kg/λεπτό)} \times W \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{συγκέντρωση τρεπροστινίλης (mg/ml)}]$
--

D = συνταγογραφημένη δόση σε ng/kg/λεπτό

W = σωματικό βάρος του ασθενούς σε kg

Το Treprostinil/Tillomed διατίθεται στις συγκεντρώσεις: 1, 2,5, 5 και 10 mg/ml.

Για υποδόρια έγχυση, το Treprostinil/Tillomed **χορηγείται χωρίς περαιτέρω αραιώση** με υπολογιζόμενο ρυθμό υποδόριας έγχυσης (ml/ώρα) με βάση τη Δόση του ασθενούς (ng/kg/λεπτό), το Βάρος (kg), και την Περιεκτικότητα του Φιαλιδίου (mg/ml) του Treprostinil/Tillomed που χρησιμοποιείται. Κατά τη χρήση, μπορεί να χορηγηθεί ένα δοχείο (σύριγγα) μη αραιωμένου Treprostinil/Tillomed για έως 72 ώρες σε 37°C. Ο ρυθμός υποδόριας χορήγησης υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

$$\text{Ρυθμός υποδόριας έγχυσης (ml/ώρα)} = \frac{\text{Δόση (ng/kg/λεπτό)} \times \text{Βάρος (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Περιεκτικότητα φιαλιδίου Τρεπροστινίλης (mg/ml)}}$$

*Παράγοντας μετατροπής 0,00006 = 60 λεπτά/ώρα x 0,000001 mg/ng

Παραδείγματα υπολογισμών για **Υποδόρια Έγχυση** έχουν ως εξής:

Παράδειγμα 1:

Για ένα άτομο 60 kg στη συνιστώμενη αρχική δόση των 1,25 ng/kg/λεπτό χρησιμοποιώντας 1 mg/ml Περιεκτικότητα Φιαλιδίου Τρεπροστινίλης, ο ρυθμός έγχυσης υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Ρυθμός υποδόριας έγχυσης (ml/ώρα)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/ λεπτό} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/ ώρα}$$

Παράδειγμα 2:

Για ένα άτομο 65 kg σε δόση των 40 ng/kg/λεπτό χρησιμοποιώντας 5 mg/ml Περιεκτικότητα Φιαλιδίου Τρεπροστινίλης, ο ρυθμός έγχυσης υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Ρυθμός υποδόριας έγχυσης (ml/ώρα)} = \frac{40 \text{ ng/kg/ λεπτό} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/ ώρα}$$

Στον πίνακα 1 παρέχονται οδηγίες για τους ρυθμούς **υποδόριας** έγχυσης του Treprostinil/Tillomed του 1 mg/ml σε ασθενείς με διαφορετικά σωματικά βάρη, που αντιστοιχούν σε δόσεις έως και 42,5 ng/kg/λεπτό.

Πίνακας 1:

Ρυθμίσεις ρυθμού έγχυσης της αντλίας υποδόριας έγχυσης (ml/ώρα) για το Treprostinil/Tillomed με συγκέντρωση τρεπροστινίλης 1 mg/ml

Δόση (ng/kg/λεπτό)	Βάρος ασθενούς (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100

1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,005	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	0,034	0,038	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	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
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,050	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,096	0,100	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,083	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143
25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,217	0,228	0,240
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255

Οι σκιασμένες περιοχές υποδεικνύουν τον υψηλότερο ρυθμό έγχυσης που επιτυγχάνεται με μία σύριγγα η οποία αλλάζεται κάθε τρεις ημέρες.

Χορήγηση μέσω συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης με φορητή αντλία

Το Treprostinil/Tillomed χορηγείται μέσω συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης διαμέσου ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα με χρήση μιας φορητής αντλίας έγχυσης για περιπατητικούς ασθενείς. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί προσωρινά μέσω ενός περιφερικού φλεβικού σωληνίσκου, που τοποθετείται κατά προτίμηση σε μια μεγάλη φλέβα. Η χρήση της περιφερικής έγχυσης για περισσότερες από λίγες ώρες μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοφλεβίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8).

Προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές διακοπές στη χορήγηση του φαρμάκου, ο ασθενής θα πρέπει να διαθέτει πρόσβαση σε μια εφεδρική αντλία έγχυσης και σετ έγχυσης, για την περίπτωση δυσλειτουργίας του εξοπλισμού χορήγησης.

Γενικά, η φορητή αντλία έγχυσης που θα χρησιμοποιηθεί για την ενδοφλέβια χορήγηση του αραιωμένου Treprostinil/Tillomed θα πρέπει:

- 1) να είναι μικρή και ελαφριά,
- 2) να έχει τη δυνατότητα ρύθμισης των ρυθμών έγχυσης σε βήματα των 0,05 ml/ώρα περίπου. Οι συνήθεις ρυθμοί ροής θα είναι μεταξύ 0,4 ml και 2 ml ανά ώρα,
- 3) να διαθέτει συναγερμούς απόφραξης/μη χορήγησης, χαμηλής ισχύος μπαταρίας, σφάλματος προγραμματισμού και δυσλειτουργίας του κινητήρα,
- 4) να έχει ακρίβεια χορήγησης $\pm 6\%$ ή μεγαλύτερη ως προς την ωριαία δόση
- 5) να λειτουργεί μέσω θετικής πίεσης. Η δεξαμενή θα πρέπει να είναι κατασκευασμένη από

πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυπροπυλένιο ή γυαλί.

Το Treprostinil/Tillomed θα πρέπει να αραιώνεται είτε με αποστειρωμένο ενέσιμο ύδωρ ή ενέσιμο χλωριούχο νάτριο 0,9% (w/v) και να χορηγείται ενδοφλέβια με συνεχή έγχυση, μέσω ενός χειρουργικά τοποθετημένου μόνιμου κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή προσωρινά μέσω ενός περιφερικού φλεβικού σωληνίσκου με χρήση αντλίας έγχυσης που είναι σχεδιασμένη για ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου.

Εάν χρησιμοποιείται κατάλληλη φορητή αντλία και δεξαμενή έγχυσης, θα πρέπει να επιλεγεί πρώτα ένας προκαθορισμένος ρυθμός ενδοφλέβιας έγχυσης ώστε να επιτρέπεται η επιθυμητή χρονική διάρκεια έγχυσης. Η μέγιστη διάρκεια χρήσης της αραιωμένης Τρεπροστινίλης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες (βλ. παράγραφο 6.3).

Οι συνήθεις δεξαμενές συστημάτων ενδοφλέβιας έγχυσης διαθέτουν όγκους 20, 50 ή 100 ml. Μετά τον προσδιορισμό του απαιτούμενου Ρυθμού ενδοφλέβιας έγχυσης (ml/ώρα) και της Δόσης (ng/kg/λεπτό) καθώς και του Βάρους (kg) του ασθενούς, μπορεί να υπολογιστεί η Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας τρεπροστινίλης (mg/ml) χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

Βήμα 1

$$\text{Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας Τρεπροστινίλης (mg/ml)} = \frac{\text{Δόση (ng/kg/λεπτό)} \times \text{Βάρος (kg)} \times 0,00006}{\text{Ρυθμός ενδοφλέβιας χορήγησης (ml/ώρα)}}$$

Η ποσότητα της Τρεπροστινίλης που απαιτείται για να προκύψει η απαιτούμενη Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας τρεπροστινίλης για το συγκεκριμένο μέγεθος δεξαμενής μπορεί να υπολογιστεί στη συνέχεια χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

Βήμα 2

$$\text{Ποσότητα Τρεπροστινίλης (ml)} = \frac{\text{Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας Τρεπροστινίλης (mg/ml)}}{\text{Περιεκτικότητα φιαλιδίου Τρεπροστινίλης (mg/ml)}} \times \text{Συνολικός όγκος αραιωμένου διαλύματος Τρεπροστινίλης στη δεξαμενή (ml)}$$

Στη συνέχεια, η ποσότητα του Treprostinil/Tillomed που έχει υπολογιστεί προστίθεται στη δεξαμενή μαζί με επαρκή όγκο διαλύτη (αποστειρωμένο ενέσιμο ύδωρ ή ενέσιμο χλωριούχο νάτριο 0,9%) ώστε να επιτευχθεί ο επιθυμητός συνολικός όγκος στη δεξαμενή.

Παραδείγματα υπολογισμών για **Ενδοφλέβια Έγχυση** έχουν ως εξής:

Παράδειγμα 3:

Για ένα άτομο που ζυγίζει 60 kg με δόση 5 ng/kg/λεπτό, με προκαθορισμένο ρυθμό ενδοφλέβιας έγχυσης 1 ml/ώρα και μια δεξαμενή των 50 ml, η Συγκέντρωση αραιωμένου ενδοφλέβιου διαλύματος Τρεπροστινίλης θα πρέπει να υπολογιστεί ως εξής:

Βήμα 1

$$\begin{array}{l} \text{Συγκέντρωση} \\ \text{αραιωμένης} \\ \text{ενδοφλέβιας} \\ \text{Τρεπροστινίλης} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/λεπτό} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/ώρα}} = \begin{array}{l} 0,018 \text{ mg/ml} \\ (18\,000 \text{ ng/ml}) \end{array}$$

Η ποσότητα του Treprostinil/Tillomed (χρησιμοποιώντας Περιεκτικότητα φιαλιδίου 1 mg/ml) που απαιτείται για συνολική Συγκέντρωση αραιωμένης Τρεπροστινίλης 0,018 mg/ml και συνολικό όγκο 50 ml θα πρέπει να υπολογιστεί ως εξής:

Βήμα 2

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

Η Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας Τρεπροστινίλης για το άτομο του Παραδείγματος 3 θα πρέπει, συνεπώς, να παρασκευαστεί με την προσθήκη 0,9 ml Treprostinil/Tillomed 1 mg/ml σε κατάλληλη δεξαμενή μαζί με επαρκή όγκο διαλύτη ώστε να επιτευχθεί συνολικός όγκος 50 ml στη δεξαμενή. Για αυτό το παράδειγμα, ο ρυθμός ροής της αντλίας θα πρέπει να ρυθμιστεί σε 1 ml/ώρα.

Παράδειγμα 4:

Για ένα άτομο που ζυγίζει 75 kg με δόση 30 ng/kg/λεπτό, με προκαθορισμένο ρυθμό ενδοφλέβιας έγχυσης 2 ml/ώρα και μια δεξαμενή των 100 ml, η Συγκέντρωση αραιωμένου ενδοφλέβιου διαλύματος Τρεπροστινίλης θα πρέπει να υπολογιστεί ως εξής:

Βήμα 1

$$\begin{array}{l} \text{Συγκέντρωση} \\ \text{αραιωμένης} \\ \text{ενδοφλέβιας} \\ \text{Τρεπροστινίλης} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/λεπτό} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/ώρα}} = \begin{array}{l} 0,0675 \text{ mg/ml} \\ (67 \text{ 500 ng/ml}) \end{array}$$

Η ποσότητα της Τρεπροστινίλης (χρησιμοποιώντας περιεκτικότητα φιαλιδίου 2,5 mg/ml) που απαιτείται για συνολική Συγκέντρωση αραιωμένης τρεπροστινίλης 0,0675 mg/ml και συνολικό όγκο 100 ml θα πρέπει να υπολογιστεί ως εξής:

Βήμα 2

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

Η Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας Τρεπροστινίλης για το άτομο του Παραδείγματος 4 θα πρέπει, συνεπώς, να παρασκευαστεί με την προσθήκη 2,7 ml Τρεπροστινίλης 2,5 mg/ml σε κατάλληλη δεξαμενή μαζί με επαρκή όγκο διαλύτη ώστε να επιτευχθεί συνολικός όγκος 100 ml στη δεξαμενή. Για αυτό το παράδειγμα, ο ρυθμός ροής της αντλίας θα πρέπει να ρυθμιστεί σε 2 ml/ώρα.

Στον Πίνακα 2 παρέχονται οδηγίες για τον όγκο (ml) του Treprostinil/Tillomed 1 mg/ml που πρέπει να αραιωθεί σε δεξαμενές των 20 ml, 50 ml ή 100 ml (ρυθμοί έγχυσης 0,4, 1 ή 2 ml/ώρα, αντίστοιχα) για ασθενείς με διαφορετικό βάρος σώματος που αντιστοιχεί σε δόσεις μέχρι 42,5 ng/kg/λεπτό.

Πίνακας 2

Όγκος (ml) της Τρεπροστινίλης 1,0 mg/ml/ml που πρέπει να αραιωθεί σε κασέτες ή σύριγγες των 20 ml (ρυθμός έγχυσης 0,4 ml/ώρα), 50 ml (ρυθμός έγχυσης 1 ml/ώρα), κασέτα των 100 ml (ρυθμός έγχυσης 2 ml/ώρα)	
Δόση	Βάρος ασθενούς (kg)

(ng/ kg/ λεπτό)	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,094	0,113	0,131	0,150	0,169	0,188	0,206	0,225	0,244	0,263	0,281	0,300	0,319	0,338	0,356	0,375
2,5	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
3,75	0,281	0,338	0,394	0,450	0,506	0,563	0,619	0,675	0,731	0,788	0,844	0,900	0,956	1,013	1,069	1,125
5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
6,25	0,469	0,563	0,656	0,750	0,844	0,938	1,031	1,125	1,219	1,313	1,406	1,500	1,594	1,688	1,781	1,875
7,5	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
8,75	0,656	0,788	0,919	1,050	1,181	1,313	1,444	1,575	1,706	1,838	1,969	2,100	2,231	2,363	2,494	2,625
10	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
11,25	0,844	1,013	1,181	1,350	1,519	1,688	1,856	2,025	2,194	2,363	2,531	2,700	2,869	3,038	3,206	3,375
12,5	0,938	1,125	1,313	1,500	1,688	1,875	2,063	2,250	2,438	2,625	2,813	3,000	3,188	3,375	3,563	3,750
13,75	1,031	1,238	1,444	1,650	1,856	2,063	2,269	2,475	2,681	2,888	3,094	3,300	3,506	3,713	3,919	4,125
15	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
16,25	1,219	1,463	1,706	1,950	2,194	2,438	2,681	2,925	3,169	3,413	3,656	3,900	4,144	4,388	4,631	4,875
17,5	1,313	1,575	1,838	2,100	2,363	2,625	2,888	3,150	3,413	3,675	3,938	4,200	4,463	4,725	4,988	5,250
18,75	1,406	1,688	1,969	2,250	2,531	2,813	3,094	3,375	3,656	3,938	4,219	4,500	4,781	5,063	5,344	5,625
20	1,500	1,800	2,100	2,400	2,700	3,000	3,300	3,600	3,900	4,200	4,500	4,800	5,100	5,400	5,700	6,000
21,25	1,594	1,913	2,231	2,550	2,869	3,188	3,506	3,825	4,144	4,463	4,781	5,100	5,419	5,738	6,056	6,375
22,5	1,688	2,025	2,363	2,700	3,038	3,375	3,713	4,050	4,388	4,725	5,063	5,400	5,738	6,075	6,413	6,750
23,75	1,781	2,138	2,494	2,850	3,206	3,563	3,919	4,275	4,631	4,988	5,344	5,700	6,056	6,413	6,769	7,125
25	1,875	2,250	2,625	3,000	3,375	3,750	4,125	4,500	4,875	5,250	5,625	6,000	6,375	6,750	7,125	7,500
27,5	2,063	2,475	2,888	3,300	3,713	4,125	4,538	4,950	5,363	5,775	6,188	6,600	7,013	7,425	7,838	8,250
30	2,250	2,700	3,150	3,600	4,050	4,500	4,950	5,400	5,850	6,300	6,750	7,200	7,650	8,100	8,550	9,000
32,5	2,438	2,925	3,413	3,900	4,388	4,875	5,363	5,850	6,338	6,825	7,313	7,800	8,288	8,775	9,263	9,750
35	2,625	3,150	3,675	4,200	4,725	5,250	5,775	6,300	6,825	7,350	7,875	8,400	8,925	9,450	9,975	10,500
37,5	2,813	3,375	3,938	4,500	5,063	5,625	6,188	6,750	7,313	7,875	8,438	9,000	9,563	10,125	10,688	11,250
40	3,000	3,600	4,200	4,800	5,400	6,000	6,600	7,200	7,800	8,400	9,000	9,600	10,200	10,800	11,400	12,000
42,5	3,188	3,825	4,463	5,100	5,738	6,375	7,013	7,650	8,288	8,925	9,563	10,200	10,838	11,475	12,113	12,750

Εκπαίδευση για ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με φορητή αντλία

Η κλινική ομάδα που είναι υπεύθυνη για τη θεραπεία πρέπει να διασφαλίζει ότι ο ασθενής έχει εκπαιδευτεί πλήρως και είναι ικανός να χρησιμοποιεί την επιλεγμένη συσκευή έγχυσης. Το χρονικό διάστημα προσωπικής καθοδήγησης και εποπτείας θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να κριθεί ότι ο ασθενής είναι ικανός να αλλάζει εγχύσεις, να μεταβάλλει τους ρυθμούς ροής / τις δόσεις σύμφωνα με τις οδηγίες και ότι μπορεί να αντιμετωπίζει τους συνήθεις συναγερμούς της συσκευής. Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στην κατάλληλη ασηπτική τεχνική κατά την προετοιμασία της δεξαμενής έγχυσης της τρεπροστινίλης και την πλήρωση της σωλήνωσης και της σύνδεσης για τη χορήγηση της έγχυσης. Θα πρέπει να παρέχονται στον ασθενή γραπτές οδηγίες από τον κατασκευαστή της αντλίας ή ειδικά προσαρμοσμένες συμβουλές από τον συνταγογραφούντα ιατρό. Αυτές οι οδηγίες θα πρέπει να περιλαμβάνουν τις απαιτούμενες ενέργειες της κανονικής χορήγησης φαρμάκου, συμβουλές σχετικά με τη διαχείριση απόφραξης ή άλλων συναγερμών της αντλίας και λεπτομέρειες σχετικά με τα άτομα επικοινωνίας σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης.

Ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιματογενών λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα όταν χρησιμοποιείται φορητή αντλία

Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα στοιχεία προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος αιματογενών λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα σε ασθενείς που λαμβάνουν τρεπροστινίλη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης όταν χρησιμοποιείται φορητή αντλία (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτές οι συμβουλές συμμορφώνονται με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες βέλτιστης πρακτικής για την πρόληψη αιματογενών λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα, και περιλαμβάνουν:

Γενικές αρχές

- Χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα (ΚΦΚ) με υποδόριο τμήμα και περίβλημα (cuff), με ελάχιστο αριθμό θυρών.
- εισαγωγή του ΚΦΚ χρησιμοποιώντας τεχνικές στείρου φραγμού.
- χρήση κατάλληλης υγιεινής χειρών και ασηπτικών τεχνικών κατά την εισαγωγή, αντικατάσταση, πρόσβαση, επισκευή του καθετήρα ή κατά την εξέταση ή/και επίδεση της θέσης εισαγωγής του καθετήρα.
- θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποστειρωμένη γάζα (η οποία πρέπει να αντικαθίσταται κάθε δύο μέρες) ή αποστειρωμένος, διάφανος, ημιδιαπερατός επίδεσμος (ο οποίος πρέπει να αντικαθίσταται τουλάχιστον κάθε επτά ημέρες) για την κάλυψη της θέσης εισαγωγής του καθετήρα.
- ο επίδεσμος θα πρέπει να αντικαθίσταται εάν υγρανθεί, χαλαρώσει ή λερωθεί ή μετά από εξέταση της θέσης
- Δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται τοπικές αντιβιοτικές αλοιφές ή κρέμες, επειδή μπορεί να προκαλέσουν μυκητιάσεις και βακτήρια ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά.

Διάρκεια χρήσης του αραιωμένου διαλύματος της Τρεπροστινίλης

- η μέγιστη διάρκεια χρήσης του αραιωμένου προϊόντος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες.

Χρήση ενδιάμεσου φίλτρου 0,2 μικρομέτρων

- Πρέπει να τοποθετείται ένα φίλτρο 0,2 μικρομέτρων μεταξύ της σωλήνωσης της έγχυσης και της πλήμνης του καθετήρα και να αντικαθίσταται κάθε 24 ώρες κατά το χρόνο αλλαγής της δεξαμενής έγχυσης.

Δύο επιπλέον συστάσεις που είναι δυνητικά σημαντικές για την πρόληψη των Gram-αρνητικών αιματογενών λοιμώξεων που μεταδίδονται μέσω του νερού, σχετίζονται με τη διαχείριση της πλήμνης του καθετήρα. Αυτές περιλαμβάνουν:

Χρήση συστήματος κλειστής πλήμνης διαχωρισμένου διαφράγματος

- η χρήση συστήματος κλειστής πλήμνης (κατά προτίμηση διαχωρισμένου διαφράγματος αντί για συσκευή μηχανικής βαλβίδας), διασφαλίζει ότι ο αυλός του καθετήρα σφραγίζει κάθε φορά που αποσυνδέεται το σύστημα έγχυσης. Αυτό αποτρέπει τον κίνδυνο έκθεσης σε μικροβιακή μόλυνση.
- η συσκευή κλειστής πλήμνης διαχωρισμένου διαφράγματος θα πρέπει να αντικαθίσταται κάθε 7 ημέρες.

Διασυνδέσεις του συστήματος έγχυσης με ασφάλεια luer lock

Ο κίνδυνος μόλυνσης από Gram-αρνητικούς οργανισμούς που μεταδίδονται μέσω του νερού είναι πιθανόν να είναι αυξημένος εάν η διασύνδεση ασφάλειας luer lock είναι υγρή κατά το χρόνο ανταλλαγής της γραμμής έγχυσης ή της κλειστής πλήμνης. Επομένως:

- θα πρέπει να αποφεύγεται η κολύμβηση και η βύθιση του συστήματος έγχυσης στη θέση σύνδεσης με την πλήμνη του καθετήρα.
- κατά το χρόνο αντικατάστασης της συσκευής κλειστής πλήμνης, δεν θα πρέπει να υπάρχει ορατό νερό στις σπείρες σύνδεσης του Luer-lock.
- η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να αποσυνδέεται από τη συσκευή κλειστής πλήμνης μόνο μία φορά κάθε 24 ώρες κατά το χρόνο αντικατάστασης.

4.3. Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στην τρεπροστινίλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με φλεβοαποφρακτική νόσο.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη σε σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη C κατά Child-Pugh).
- Ενεργό γαστρεντερικό έλκος, ενδοκρανιακή αιμορραγία, κάκωση ή άλλη κατάσταση αιμορραγίας.
- Συγγενή ή επίκτητη βαλβιδική βλάβη με κλινικά σημαντική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου που δεν συνδέεται με πνευμονική υπέρταση.
- Σοβαρή στεφανιαία καρδιακή νόσος ή ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων έξι μηνών, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια εφόσον δεν βρίσκεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση, σοβαρές αρρυθμίες, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (π.χ. παροδική ισχαιμική προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο) εντός των τελευταίων τριών μηνών.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προτού αποφασιστεί η έναρξη θεραπείας με τρεπροστινίλη θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι είναι πολύ πιθανό η συνεχής έγχυση να χρειαστεί να παραταθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά εάν ο ασθενής είναι σε θέση να αποδεχτεί και να αναλάβει την ευθύνη της ύπαρξης ενός μόνιμου καθετήρα και μιας συσκευής έγχυσης.

Η τρεπροστινίλη είναι ένας ισχυρός πνευμονικός και συστηματικός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας. Σε ασθενείς με χαμηλή συστηματική αρτηριακή πίεση, η θεραπεία με τρεπροστινίλη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικής υπότασης. Η θεραπεία αυτή δεν συνιστάται για ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 85 mmHg.

Κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε αλλαγής στη δόση, συνιστάται να παρακολουθείται η συστηματική πίεση του αίματος και ο καρδιακός ρυθμός και να δίνονται οδηγίες για διακοπή της έγχυσης εφόσον παρατηρηθούν συμπτώματα υπότασης ή συστολική πίεση αίματος ίση ή μικρότερη από 85 mmHg.

Η απότομη διακοπή ή η αιφνίδια σημαντική μείωση της δόσης της τρεπροστινίλης πιθανόν να προκαλέσουν φαινόμενο αναπήδησης (rebound) της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλ. παράγραφο 4.2).

Εάν κάποιος ασθενής υποστεί πνευμονικό οίδημα ενόσω υποβάλλεται σε θεραπεία με τρεπροστινίλη, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα συνοδού πνευμονικής φλεβοαποφρακτικής νόσου. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Η κάθαρση της τρεπροστινίλης σε παχύσαρκους ασθενείς (με ΔΜΣ υψηλότερο από 30 kg/m²) πραγματοποιείται με πιο αργό ρυθμό.

Τα οφέλη της θεραπείας με υποδόρια χορήγηση τρεπροστινίλης σε ασθενείς με πιο σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (λειτουργικής τάξης IV κατά NYHA) δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ο λόγος αποτελεσματικότητας/ασφάλειας της τρεπροστινίλης δεν έχει μελετηθεί στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που σχετίζεται με καρδιακή αριστεροδεξιά διαφυγή, πυλαία υπέρταση ή λοίμωξη από τον ιό HIV.

Η δόση για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να καθορίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνιστάται επίσης προσοχή σε περιπτώσεις όπου η τρεπροστινίλη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας μέσω της αναστολής της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 74,16 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 20 ml, ισοδύναμο με 3,71% της συνιστώμενης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Η συγχορήγηση ενός αναστολέα του ενζύμου 2C8 του κυτοχρώματος P450 (CYP) (π.χ. γεμφιβροζίλη) μπορεί να αυξήσει την έκθεση (τόσο τη C_{max} όσο και το AUC) στην τρεπροστινίλη. Η αυξημένη έκθεση ενδέχεται να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση της τρεπροστινίλης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της τρεπροστινίλης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση ενός επαγωγέα ενζύμου του CYP2C8 (π.χ. ριφαμπικίνη) μπορεί να μειώσει την έκθεση στην τρεπροστινίλη. Η μειωμένη έκθεση ενδέχεται να μειώσει την κλινική αποτελεσματικότητα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της τρεπροστινίλης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο σύστημα ενδοφλέβιας χορήγησης φαρμάκου:
Έχουν αναφερθεί αιματογενείς λοιμώξεις που σχετίζονται με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα και σήψη σε ασθενείς που λαμβάνουν τρεπροστινίλη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Οι κίνδυνοι αυτοί αποδίδονται στο σύστημα χορήγησης του φαρμάκου. Σε μια αναδρομική έρευνα του Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων σε επτά κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες στα οποία χρησιμοποιούνταν ενδοφλέβια τρεπροστινίλη με φορητή αντλία για τη θεραπεία της ΠΑΥ βρέθηκε ρυθμός επίπτωσης αιματογενών λοιμώξεων σχετιζόμενων με καθετήρες που ανέρχεται σε 1,10 συμβάματα ανά 1.000 ημέρες καθετηριασμού. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν το εύρος των πιθανών Gram-αρνητικών και Gram-θετικών οργανισμών που ενδέχεται να μολύνουν ασθενείς με μακροχρόνια χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων. Συνεπώς, η συνεχής υποδόρια έγχυση της μη αραιωμένης Τρεπροστινίλης είναι η προτιμώμενη μέθοδος χορήγησης.

Η κλινική ομάδα που είναι υπεύθυνη για τη θεραπεία πρέπει να διασφαλίζει ότι ο ασθενής έχει εκπαιδευτεί πλήρως και είναι ικανός να χρησιμοποιεί την επιλεγμένη συσκευή έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνδυασμοί που θα πρέπει να εξετάζονται

+ Διουρητικά, αντιυπερτασικοί παράγοντες ή άλλα αγγειοδιασταλτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση της τρεπροστινίλης με διουρητικά, αντιυπερτασικούς παράγοντες ή άλλα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο συστηματικής υπότασης.

+ Αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανομένων των ΜΣΑΦ και αντιπηκτικά

Η τρεπροστινίλη ενδέχεται να αναστείλει την αιμοπεταλιακή λειτουργία. Η ταυτόχρονη χορήγηση τρεπροστινίλης με αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), με δότες μονοξειδίου του αζώτου ή με αντιπηκτικά ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά θα πρέπει να βρίσκονται υπό συνεχή επίβλεψη, σύμφωνα με τις καθιερωμένες συστάσεις ιατρικής πρακτικής, κατά την παρακολούθηση τέτοιων θεραπευτικών αγωγών. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αναστολέων των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά. Η συνεχής υποδόρια έγχυση

τρεπροστινίλης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοδυναμική και στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης (25 mg) βαρφαρίνης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τις δυνητικές αλληλεπιδράσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εάν η τρεπροστινίλη συνταγογραφηθεί παράλληλα με δότες μονοξειδίου του αζώτου.

+ Φουροσεμίδη

Η κάθαρση της τρεπροστινίλης από το πλάσμα πιθανόν να είναι ελαφρώς μειωμένη σε ασθενείς υπό θεραπεία με φουροσεμίδη. Η αλληλεπίδραση αυτή οφείλεται πιθανότατα σε ορισμένα μεταβολικά χαρακτηριστικά που είναι κοινά για τις δύο ενώσεις (σύζευξη γλυκουρονικού οξέος στην καρβοξυλομάδα).

+ Επαγωγείς/αναστολείς ενζύμου 2C8 του κυτοχρώματος P450 (CYP)

Γεμφιβροζίλη – Μελέτες φαρμακοκινητικής σε ανθρώπους με χορήγηση διολαμινικής τρεπροστινίλης από το στόμα υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση του αναστολέα ενζύμου 2C8 του κυτοχρώματος P450 (CYP) γεμφιβροζίλη διπλασιάζει την έκθεση (τόσο τη C_{max} όσο και το AUC) στην τρεπροστινίλη. Δεν έχει προσδιοριστεί αν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τρεπροστινίλης μέσω της παρεντερικής οδού (υποδόρια ή ενδοφλέβια) μεταβάλλονται από τους αναστολείς του CYP2C8. Εάν ένας αναστολέας του CYP2C8 (π.χ. γεμφιβροζίλη, τριμεθοπρίμη και δεφερασιρόξη) προστίθεται ή αφαιρείται από την αγωγή του ασθενούς μετά την περίοδο τιτλοποίησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της τρεπροστινίλης.

Ριφαμπικίνη - Μελέτες φαρμακοκινητικής σε ανθρώπους με χορήγηση διολαμινικής τρεπροστινίλης από το στόμα υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση του επαγωγέα ενζύμου του CYP2C8 ριφαμπικίνη μειώνει την έκθεση στην *τρεπροστινίλη* (περίπου κατά 20%). Δεν έχει προσδιοριστεί αν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τρεπροστινίλης μέσω της παρεντερικής οδού (υποδόρια ή ενδοφλέβια) μεταβάλλονται από τη ριφαμπικίνη. Εάν η ριφαμπικίνη προστίθεται ή αφαιρείται από την αγωγή του ασθενούς μετά την περίοδο τιτλοποίησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της τρεπροστινίλης.

Οι επαγωγείς του CYP2C8 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και βότανο St. John's Wort) μπορεί να μειώσουν την έκθεση στην τρεπροστινίλη. Εάν ένας επαγωγέας του CYP2C8 προστίθεται ή αφαιρείται από την αγωγή του ασθενούς μετά την περίοδο τιτλοποίησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της τρεπροστινίλης.

+ Βοξεντάνη

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε ανθρώπους με βοξεντάνη (250 mg/ημέρα) και διολαμινική τρεπροστινίλη (από του στόματος δόση 2 mg/ημέρα), δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της τρεπροστινίλης και της βοξεντάνης.

+ Σιλδενafίλη

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε ανθρώπους με σιλδενafίλη (60 mg/ημέρα) και διολαμινική τρεπροστινίλη (από του στόματος δόση 2 mg/ημέρα), δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της τρεπροστινίλης και της σιλδενafίλης.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για τη χρήση της τρεπροστινίλης σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα δεν είναι επαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Το Treprostinil/Tillomed θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εφόσον το δυνητικό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τρεπροστινίλη συνιστάται η χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Treprostinil/Tillomed απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνιστάται στις θηλάζουσες γυναίκες που λαμβάνουν τρεπροστινίλη να διακόψουν το θηλασμό.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η έναρξη της θεραπείας ή η ρύθμιση της δοσολογίας πιθανόν να συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως συμπτωματική συστηματική υπόταση ή ζάλη, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρούνται σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες της τρεπροστινίλης και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά ταξινομούνται ανάλογα με τη συχνότητά τους χρησιμοποιώντας την ακόλουθη παραδοχή: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ/ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Αιματογενής λοίμωξη σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, σήψη, βακτηριαμία**	Μη γνωστές
	Λοίμωξη στο σημείο έγχυσης, σχηματισμός αποστήματος στο σημείο της υποδόριας έγχυσης	Μη γνωστές
	Κυτταρίτιδα	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
	Ζάλη	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή, ερυθρίαση	Πολύ συχνές
	Υπόταση	Συχνές
	Περιστατικό αιμορραγίας [§]	συχνές
	Θρομβοφλεβίτιδα*	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, ναυτία	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Πολύ συχνές
	Κνησμός	Συχνές
	Γενικευμένα εξανθήματα (κηλιδώδους ή βλατιδώδους μορφής)	Μη γνωστές
	Πόνος στη γνάθο	Πολύ συχνές

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Μυαλγία, αρθραλγία	Συχνές
	Πόνος στα άκρα	Συχνές
	Πόνος στα οστά	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Άλγος στο σημείο της έγχυσης, αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, αιμορραγία ή αιμάτωμα	Πολύ συχνές
	Οίδημα	Συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη της κυκλοφορίας του αίματος που σχετίζεται με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα, σηψαιμία, βακτηριαιμία **	Μη γνωστές
	Λοίμωξη του σημείου έγχυσης, σχηματισμός αποστήματος στο σημείο της υποδόριας έγχυσης	Μη γνωστές
	Κυτταρίτιδα	Μη γνωστές

* Έχουν αναφερθεί περιστατικά θρομβοφλεβίτιδας σχετιζόμενης με περιφερική ενδοφλέβια έγχυση

** Έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρα και απειλητικά για τη ζωή περιστατικά

§ Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιστατικά αιμορραγίας

Τα περιστατικά αιμορραγίας ήταν συχνά, όπως ήταν αναμενόμενο για αυτό τον πληθυσμό ασθενών ο οποίος περιλαμβάνει μεγάλο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αντιπηκτικά. Λόγω της επίδρασής της στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, η τρεπροστινίλη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας, όπως παρατηρήθηκε από την αυξημένη επίπτωση επίσταξης και γαστρεντερικής αιμορραγίας (συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής αιμορραγίας, της ορθικής αιμορραγίας, της αιμορραγίας των ούλων και της μέλαινας) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Υπήρξαν επίσης αναφορές για περιστατικά αιμόπτυσης, αιματέμεσης και αιματοουρίας, αλλά αυτά εμφανίστηκαν με την ίδια ή χαμηλότερη συχνότητα απ' ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

4.9. Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας με τρεπροστινίλη είναι παρόμοια με τα φαινόμενα που πιθανόν να περιορίσουν την αύξηση των δόσεων. Σε αυτά συγκαταλέγονται ερυθρίαση, κεφαλαλγία, υπόταση, ναυτία, έμετος και διάρροια. Οι ασθενείς που θα εκδηλώσουν συμπτώματα υπερδοσολογίας θα πρέπει να μειώσουν αμέσως τη δόση τρεπροστινίλης ή να

διακόψουν τη λήψη της, ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, μέχρις ότου εξαλειφθούν τα συμπτώματα υπερδοσολογίας. Η χορήγηση των δόσεων θα πρέπει να γίνει με προσοχή κάτω από ιατρικό έλεγχο και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν επανεμφάνιση ανεπιθύμητων συμπτωμάτων.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΓΚΟΛΛΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΑΠΟ ΗΠΑΡΙΝΗ,
Κωδικός ATC: B01AC21

Μηχανισμός δράσης

Η τρεπροστινίλη είναι ένα ανάλογο της προστακυκλίνης.

Ασκεί άμεση αγγειοδιασταλτική δράση στην πνευμονική και τη συστηματική αρτηριακή κυκλοφορία και αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

Στα ζώα, η αγγειοδιασταλτική δράση ελαττώνει το μεταφορτίο της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας και αυξάνει την καρδιακή παροχή και τον όγκο παλμού. Η επίδραση της τρεπροστινίλης στην καρδιακή συχνότητα στα ζώα ποικίλλει, ανάλογα με τη δόση. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές επιδράσεις στην καρδιακή αγωγιμότητα.

Στοιχεία για την αποτελεσματικότητα σε ενήλικες με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση:

Μελέτες με υποδορίως χορηγούμενη τρεπροστινίλη

Πραγματοποιήθηκαν δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III, στις οποίες χορηγήθηκε τρεπροστινίλη μέσω υποδόριας συνεχούς έγχυσης σε ασθενείς με σταθερή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Στις δύο αυτές δοκιμές συμμετείχαν συνολικά 469 ενήλικες: 270 ασθενείς έπασχαν από ιδιοπαθή ή κληρονομήσιμη πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ομάδα τρεπροστινίλης = 134 ασθενείς, ομάδα εικονικού φαρμάκου = 136 ασθενείς), 90 ασθενείς έπασχαν από πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού (κυρίως σκληρόδερμα) (ομάδα τρεπροστινίλης = 41 ασθενείς, ομάδα εικονικού φαρμάκου = 49 ασθενείς) και 109 ασθενείς έπασχαν από πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια με αριστεροδεξιά διαφυγή (τρεπροστινίλη = 58 ασθενείς, εικονικό φάρμακο = 51 ασθενείς). Κατά την έναρξη της θεραπείας, η μέση απόσταση στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών ήταν 326 ± 5 μέτρα στην ομάδα που λάμβανε τρεπροστινίλη μέσω υποδόριας έγχυσης και 327 ± 6 μέτρα στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Η δόση και των δύο συγκρινόμενων θεραπευτικών σχημάτων αυξήθηκε προοδευτικά κατά τη διάρκεια της μελέτης, ανάλογα με τα συμπτώματα της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και την κλινική ανοχή. Η μέση δόση που επιτεύχθηκε μετά από 12 εβδομάδες ήταν $9,3 \text{ ng/kg/λεπτό}$ στην ομάδα τρεπροστινίλης και $19,1 \text{ ng/kg/λεπτό}$ στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, η μέση απόκλιση στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών σε σύγκριση με την αρχική τιμή, η οποία υπολογίστηκε στο συνολικό πληθυσμό και των δύο δοκιμών, ήταν $-2 \text{ μέτρα} \pm 6,61 \text{ μέτρα}$ στους ασθενείς που λάμβαναν τρεπροστινίλη και $-21,8 \text{ μέτρα} \pm 6,18 \text{ μέτρα}$ στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα αυτά αντιπροσωπεύουν μια μέση θεραπευτική δράση που υπολογίστηκε από την 6λεπτη δοκιμασία βάδισης, ίση με $19,7 \text{ μέτρα}$ ($p = 0,0064$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για το συνολικό πληθυσμό και των δύο δοκιμών. Οι μέσες μεταβολές σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων (μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση

(PAPm)), της δεξιάς κοιλιακής πίεσης (RAP), της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR), του καρδιακού δείκτη (CI) και του φλεβικού κορεσμού οξυγόνου (SvO₂)) έδειξαν ότι η τρεπροστινίλη είναι ανώτερη από το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση των σημείων και των συμπτωμάτων της πνευμονικής υπέρτασης (λιποθυμία, ζάλη, θωρακικό άλγος, κόπωση και δύσπνοια) ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,0001$). Επιπλέον, η βαθμολογία δύσπνοιας-κόπωσης και η βαθμολογία δύσπνοιας στην κλίμακα Borg βελτιώθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεπροστινίλη μετά από 12 εβδομάδες ($p < 0,0001$). Η ανάλυση ενός συνδυασμένου κριτηρίου το οποίο συσχετίζει τη βελτίωση της ικανότητας άσκησης (δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών) κατά 10% τουλάχιστον σε σύγκριση με την αρχική τιμή μετά από 12 εβδομάδες, τη βελτίωση κατά τουλάχιστον μία τάξη κατά NYHA σε σύγκριση με την αρχική τιμή μετά από 12 εβδομάδες και την απουσία επιδείνωσης της πνευμονικής υπέρτασης σε συνδυασμό με τη μη αναφορά θανάτου πριν τη 12η εβδομάδα για το συνολικό πληθυσμό και των δύο δοκιμών, έδειξε ότι το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην τρεπροστινίλη ήταν 15,9% (37/233) ενώ η απόκριση των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ήταν 3,4% (8/236). Η ανάλυση υποομάδων του συνολικού πληθυσμού έδειξε μια στατιστικά σημαντική θεραπευτική δράση της τρεπροστινίλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών, στον υποπληθυσμό των ασθενών με ιδιοπαθή ή κληρονομήσιμη πνευμονική αρτηριακή υπέρταση ($p = 0,043$), όχι όμως στον υποπληθυσμό των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με σκληρόδερμα ή συγγενή καρδιοπάθεια.

Η επίδραση που παρατηρήθηκε στο κύριο τελικό σημείο (δηλαδή η αλλαγή στην απόσταση βάρδιας έξι λεπτών μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας) ήταν μικρότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε σε ιστορικές μεθόδους ελέγχου με βοζεντάνη, ιλοπρόστη και εποπροστενόλη.

Δεν έχει διενεργηθεί καμία μελέτη η οποία να συγκρίνει άμεσα την ενδοφλέβια έγχυση της τρεπροστινίλης και της εποπροστενόλης.

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη για παιδιά με πνευμονική υπέρταση (ΠΑΥ).

Δεν υπάρχουν στοιχεία από κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί με δραστικά συγκριτικά φάρμακα, σε ασθενείς με ΠΑΥ.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Στους ανθρώπους, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται συνήθως εντός 15 έως 18 ωρών από την έναρξη της υποδόριας ή ενδοφλέβιας έγχυσης της τρεπροστινίλης. Οι συγκεντρώσεις τρεπροστινίλης σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα είναι ανάλογες με τη δόση, σε ρυθμούς έγχυσης 2,5 έως 125 ng/kg/λεπτό.

Η υποδόρια και η ενδοφλέβια χορήγηση τρεπροστινίλης κατέδειξε βιοϊσοδυναμία σε σταθερή κατάσταση σε δόση 10 ng/kg/λεπτό.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής για την τρεπροστινίλη κυμάνθηκε από 1,11 έως 1,22 l/kg.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο μέσος φαινόμενος χρόνος ημιζωής για την απομάκρυνση μετά από υποδόρια χορήγηση κυμάνθηκε από 1,32 έως 1,42 ώρες μετά από εγχύσεις διάρκειας έως και 6 ωρών, 4,61 ώρες μετά από εγχύσεις διάρκειας έως και 72 ωρών και 2,93 ώρες μετά από εγχύσεις διάρκειας τουλάχιστον τριών εβδομάδων. Ο μέσος όγκος κατανομής για την τρεπροστινίλη κυμάνθηκε από 1,11 έως 1,22 l/kg. Η κάθαρση από το πλάσμα κυμάνθηκε από 586,2 έως 646,9 ml/kg/ώρα. Η κάθαρση είναι μικρότερη σε παχύσαρκους ασθενείς ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$).

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν ραδιενεργή [¹⁴C] τρεπροστινίλη, το 78,6% και το 13,4% της υποδόριας ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκαν στα ούρα και τα

κόπρανα αντίστοιχα εντός μιας περιόδου 224 ωρών. Δεν παρατηρήθηκε κάποιος κύριος μεταβολίτης. Ανιχνεύθηκαν πέντε μεταβολίτες στα ούρα, σε ποσοστά που κυμαίνονταν από 10,2% έως 15,5% της χορηγηθείσας δόσης. Αυτοί οι πέντε μεταβολίτες αντιπροσωπεύουν ένα συνολικό ποσοστό 64,4%. Οι τρεις αποτελούν προϊόντα οξείδωσης της 3-υδροξυλοκυτλικής πλευρικής αλυσίδας, ένας είναι παράγωγο της σύζευξης με γλυκουρονικό οξύ (γλυκουρονιδική τρεπροστινίλη) και ένας δεν έχει ταυτοποιηθεί. Μόνο το 3,7% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αναλλοίωτη μητρική ουσία.

Σε μια 7ήμερη μελέτη φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε 14 υγιείς εθελοντές, οι οποίοι λάμβαναν τρεπροστινίλη μέσω υποδόριας έγχυσης σε δόσεις που κυμαίνονταν από 2,5 έως 15 ng/kg/λεπτό, οι συγκεντρώσεις τρεπροστινίλης σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα παρουσίασαν δύο κορυφές (στη 1 π.μ. και στις 10 π.μ., αντίστοιχα) και δύο ελάχιστα (στις 7 π.μ. και 4 μ.μ., αντίστοιχα). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ήταν περίπου 20% έως 30% υψηλότερες από τις ελάχιστες συγκεντρώσεις.

Μια μελέτη *in vitro* έδειξε ότι η τρεπροστινίλη δεν έχει δράση αναστολής των ισοενζύμων του ανθρώπινου ηπατικού μικροσωμικού κυτοχρώματος P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A).

Επιπλέον, η χορήγηση τρεπροστινίλης δεν είχε επαγωγική δράση στην ηπατική μικροσωμική πρωτεΐνη, στη συνολική περιεκτικότητα σε κυτόχρωμα (CYP) P450 ή στη δραστηριότητα των ισοενζύμων CYP1A, CYP2B και CYP3A. Πραγματοποιήθηκαν μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με την παρακεταμόλη (4 g/ημέρα) και τη βαρφαρίνη (25 mg/ημέρα) σε υγιείς εθελοντές. Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τρεπροστινίλης. Μια μελέτη που διεξήχθη με βαρφαρίνη δεν έδειξε να υπάρχει εμφανής φαρμακοδυναμική ή φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ τρεπροστινίλης και βαρφαρίνης. Ο μεταβολισμός της τρεπροστινίλης αφορά κυρίως το CYP2C8.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με πυλαία-πνευμονική υπέρταση και ήπια (n=4) ή μέτρια (n=5) ηπατική ανεπάρκεια, η τρεπροστινίλη σε υποδόρια δόση 10 ng/kg/λεπτό επί 150 λεπτά είχε AUC_{0-24 h} το οποίο ήταν αυξημένο κατά 260% και 510%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η κάθαρση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ήταν μειωμένη έως και κατά 80% σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες (δείτε την ενότητα 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που χρειάζονταν αιμοκάθαρση (n=8), η χορήγηση εφάπαξ δόσης 1 mg τρεπροστινίλης χορηγούμενης από του στόματος πριν και μετά την αιμοκάθαρση οδήγησε σε AUC_{0-inf} που δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε σύγκριση με υγιή άτομα.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες 13 και 26 εβδομάδων, συνεχείς υποδόριες εγχύσεις νατριούχου τρεπροστινίλης προκάλεσαν αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης σε επίμυες και σκύλους (οίδημα/ερύθημα, μάζες/διογκώσεις, άλγος/ευαισθησία στο άγγιγμα). Παρατηρήθηκαν σοβαρές κλινικές επιδράσεις σε σκύλους (υποκινητικότητα, έμεση, υδαρή κόπρανα και οίδημα στο σημείο της έγχυσης) και θάνατος (σχετιζόμενος με εντερικό εγκολεασμό και ορθική πρόπτωση) σε ζώα στα οποία χορηγήθηκαν δόσεις ≥ 300 ng/kg/λεπτό. Στα ζώα αυτά, τα μέσα επίπεδα τρεπροστινίλης που μετρήθηκαν σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα ήταν 7,85 ng/ml. Τέτοια επίπεδα στο πλάσμα ενδέχεται να επιτευχθούν σε ανθρώπους που υποβάλλονται σε θεραπεία με τρεπροστινίλη με ρυθμό έγχυσης >50 ng/kg/λεπτό.

Καθώς δεν έχει αποδειχθεί συνεχής έκθεση σε επαρκή επίπεδα τρεπροστινίλης, για καμία

δοσολογία που δοκιμάστηκε σε μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες, αυτές οι μελέτες ενδέχεται να είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις πιθανές επιδράσεις στη γονιμότητα, την προγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της πιθανής καρκινογόνου δράσης της τρεπροστινίλης. In vitro και in vivo μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν ότι η τρεπροστινίλη δεν παρουσιάζει μεταλλαξιογόνο δράση ούτε παρουσιάζει δράση που αφορά στη θραύση χρωμοσωμάτων.

Συνοπτικά, τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο χλωριούχο
Μετακρεσόλη,
Νάτριο κιτρικό
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση pH)
Υδροχλωρικό οξύ, (για ρύθμιση pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2. Ασυμβατότητες

Εάν δεν υπάρχουν μελέτες συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από στείρο ύδωρ για ενέσιμα ή χλωριούχο νάτριο 0,9% (w/v) για έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6).

6.3. Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο: 3 χρόνια

Μετά το αρχικό άνοιγμα: 30 ημέρες

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση με συνεχή υποδόρια χορήγηση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μίας μόνο δεξαμενής (σύριγγα) μη αραιωμένης τρεπροστινίλης χορηγούμενης υποδόρια έχει καταδειχθεί για έως και 72 ώρες στους 37 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος ανοίγματος αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής επιμόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι διατήρησης και οι συνθήκες κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη.

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση με συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση με φορητή αντλία

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μίας μόνο δεξαμενής (σύριγγα) αραιωμένου διαλύματος τρεπροστινίλης που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση έχει καταδειχθεί για έως και 48 ώρες, στους 2-8 °C, 20-25 °C και 40 °C.

Ωστόσο, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος, η μέγιστη διάρκεια χρήσης της αραιωμένης τρεπροστινίλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος ανοίγματος αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι διατήρησης και οι συνθήκες κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και

επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες.

Κατά τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, η μέγιστη διάρκεια χρήσης μίας δεξαμενής (σύριγγας) της αραιωμένης τρεπροστινίλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα ή την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Treprostinil/Tillomed 1 mg/ml διάλυμα για έγχυση

Γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, με σφράγιση από αλουμίνιο και κίτρινο πλαστικό αποσπώμενο επίπωμα, που περιέχει 20 ml διαλύματος για έγχυση.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όταν το Treprostinil/Tillomed χορηγείται ως συνεχής υποδόρια έγχυση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μη αραιωμένο (βλ. παράγραφο 4.2).

Όταν το διάλυμα Treprostinil/Tillomed χορηγείται ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση, θα πρέπει να αραιώνεται με στείρο ύδωρ για ενέσιμα ή με χλωριούχο νάτριο 0,9% (w/v) για έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2).

Κάθε χρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

41373/20-04-2022

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Απριλίου 2022

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/07/2024

