

VALMISTEYHTEENVETO

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg treprostiniliä treprostiniliinatriumina.

Yhdessä 20 millilitran injektiopullossa liuosta on treprostiniliinatriumia vastaten 200 mg treprostiniliä (natriumsuola muodostuu in situ lopputuotteen valmistuksen aikana).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo tätä lääkevalmistetta sisältää 75 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos (ihonalaiseen tai laskimonsisäiseen käyttöön)

Kirkas liuos, jonka väri vaihtelee värittömästä lievästi keltaiseen ja jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 6,0–7,2

Osmolaliteetti: 220–320 mOsmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Idiopaattisen tai perinnöllisen pulmonaalihypertension (PAH) hoito rasiustoleranssin parantamiseksi ja taudin oireiden lievittämiseksi potilailla, joiden taudin vaikeusaste on luokiteltu New York Heart Association (NYHA) -luokituksen toiminnalliseen luokkaan III.

4.2. Annostus ja antotapa

Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusioneste annetaan jatkuvana ihon alle annettavana tai laskimonsisäisenä infuusiona.

Keskuslaskimokatetrien pitkäaikaiskäyttöön liittyvien riskien vuoksi, vakavat verenkierron infektiot mukaan lukien, (laimentamaton) ihonalainen infuusio on suositeltavin antotapa. Jatkovaa laskimonsisäistä infuusiota tulee käyttää vain niillä potilailla, joiden tila on stabiloitu ihonalaisen treprostinili-infuusion avulla ja joille kehittyy sietokyvyttömyys ihonalaista antoreittiä kohtaan, ja joiden kohdalla kyseisiä riskejä pidetään hyväksyttävänä.

Hoito tulee aloittaa ja sen tulee tapahtua ainoastaan pulmonaalihypertension hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja seurannassa.

Aikuiset

Prostasykliinihoidon aloittaminen ensimmäistä kertaa

Hoito aloitetaan lääkärin tarkassa valvonnassa paikassa, jossa voidaan antaa tehohoitoa.

Aloitukseen suositeltu infuusionopeus on 1,25 ng/kg/min. Jos tämä aloitusannostus on huonosti siedetty, infuusionopeus vähennetään nopeuteen 0,625 ng/kg/min.

Annostuksen muuttaminen

Infuusionopeutta lisätään lääkärin valvonnassa 1,25 ng/kg/min lisäyksinä viikkoa kohden neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja sen jälkeen 2,5 ng/kg/min viikossa.

Annostusta muutetaan yksilöllisesti ja lääkärin valvonnassa sellaisen ylläpitoannostuksen löytämiseksi, jolla oireet lievenevät ja jonka potilas sietää.

Hoidon vaikutus säilyi tärkeimmissä 12 viikon tutkimuksissa ainoastaan, jos annosta nostettiin keskimäärin 3–4 kertaa kuukaudessa. Annostuksen jatkuvien muutosten tarkoituksena on saavuttaa annos, joka lievittää pulmonaalihypertension oireita ja minimoi treprostiniilin liialliset farmakologiset vaikutukset.

Haittavaikutukset, kuten punoitus, päänsärky, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, ovat yleensä annetusta treprostiniiliannoksesta riippuvaisia. Ne saattavat hävitä hoidon edetessä, mutta jos ne jatkuvat tai potilas ei siedä niitä, infuusionopeutta voidaan vähentää haittavaikutusten voimakkuuden vähentämiseksi.

Kliinisten tutkimusten seurantavaiheessa potilaiden keskimääräiset annokset 12 kuukauden jälkeen olivat 26 ng/kg/min, 24 kuukauden jälkeen 36 ng/kg/min ja 48 kuukauden jälkeen 42 ng/kg/min.

Ylipainoisilla potilailla (joiden paino oli vähintään 30 % yli ihannepainon) alkuannoksen ja sitä seuraavien annoslisäysten tulee perustua ihannepainoon.

Treprostiniilihoidon äkillinen keskeyttäminen tai äkilliset huomattavat annostuksen pienennykset voivat aiheuttaa rebound-ilmiönä pulmonaalihypertension pahenemisen. Sen vuoksi suositellaan, ettei treprostiniilihoitoa keskeytetä ja että infuusio käynnistetään mahdollisimman pian uudelleen äkillisen vahingossa tapahtuneen annoksen pienennyksen tai annostelun keskeytyksen jälkeen. Lääketieteellisen koulutuksen saaneen hoitohenkilökunnan tulee valita paras tapa treprostiniili-infuusion uudelleen aloitukseen tapauskohtaisesti. Useimmissa tapauksissa treprostiniili-infuusio voidaan aloittaa uudelleen muutaman tunnin keskeytyksen jälkeen samalla annostelunopeudella. Pitempiaikainen keskeytys voi edellyttää treprostiniiliannoksen uudelleen titrausta.

Iäkkäät

Treprostiniililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi 65-vuotiaita ja sitä vanhempia potilaita, jotta olisi voitu määrittää, onko heidän hoitovasteensa erilainen nuorempiin potilaisiin verrattuna. Populaatiofarmakokinetiikka-analysissä treprostiniilin puhdistuma plasmasta oli 20 % alhaisempi. Yleisesti tulee noudattaa varovaisuutta, kun valitaan annosta vanhuspotilaalle, ja tulee ottaa huomioon heillä muita useammin esiintyvä heikentynyt maksan, munuaisten tai sydämen toiminta, samanaikainen muu sairaus tai muu lääkehoito.

Lapset ja nuoret

Käytöstä alle 18-vuotiaille potilaille on vähän tietoa. Käytettävissä olevien kliinisten tutkimusten perusteella ei voida arvioida, voidaanko aikuisille suositellun annostusohjelman tehoa ja turvallisuutta yleistää lasten ja nuorten hoitoon.

Riskiryhmät

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, Child-Pugh-luokka A, plasman treprostiniilin AUC (plasmapitoisuus/aika-käyrän alle jäävä pinta-ala) on 260 % suurempi ja keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavilla, Child-Pugh-luokka B, 510 % suurempi. Treprostiniilin puhdistuma plasmasta oli vähentynyt jopa 80 prosenttia lievää tai keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Sen vuoksi maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta suuremman systeemisen altistuksen riskin vuoksi, joka voi heikentää hoidon siedettävyyttä ja johtaa annosriippuvaisten haittavaikutusten lisääntymiseen.

Treprostiniilin aloitusannosta tulee pienentää annokseen 0,625 ng/kg/min ja annostuksen lisäykset on tehtävä varovaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Treprostiniili ei poistu elimistöstä dialyysissä [katso Farmokokinetiikka 5.2].

Siirtyminen laskimonsisäiseen epoprostenolihoitoon

Kun potilaan tila edellyttää siirtymistä laskimoon annettavaan epoprostenolihoitoon, siirtymävaiheen on tapahduttava lääkärin tarkassa valvonnassa. Ohjaavana tietona voi olla hyvä huomioida seuraava siirtymävaiheen hoito-ohjelmaehdotus. Treprostiniili-infusiota pienennetään ensin hitaasti 2,5 ng/kg/min. Kun uusi treprostiniiliannostus on ollut käytössä vähintään tunnin ajan, epoprostenolihoito voidaan aloittaa annostuksella enintään 2 ng/kg/min. Tämän jälkeen treprostiniiliannosta pienennetään vähintään 2 tunnin väliajoin ja samaan aikaan epoprostenoliannostusta lisätään vähitellen sen jälkeen, kun aloitusannostus on ollut käytössä vähintään yhden tunnin ajan.

Antotapa

Anto jatkuvana ihonalaisena infuusiona

Treprostiniil Tillomed 10 mg/ml infuusioneste annetaan jatkuvana ihonalaisena infuusiona subkutaanikatettrin kautta mukana kannettavan infuusiopumpun avulla.

Jotta voidaan välttää mahdolliset keskeytykset lääkkeen annossa, potilaalla on oltava varalla toinen infuusiopumppu ja ihonalaiseen antoon tarkoitettuja infuusiotarvikkeita saatavilla siltä varalta, että laitteissa ilmenee toimintahäiriö.

Laimentamattoman Treprostiniil Tillomed 10 mg/ml infuusionesteen ihonalaiseen antoon käytettävän ambulatoirisen infuusiopumpun tulee olla ominaisuuksiltaan:

- 1) pieni ja kevyt
- 2) infuusionopeuden säädettävyys noin 0,002 ml/tunti lisäyksinä
- 3) varustettu tukkeuman, akun tyhjentymisen, ohjelmavirheen ja toimintahäiriön hälyttimellä
- 4) tarkkuus $\pm 6\%$ ohjelmoidusta antonopeudesta
- 5) ylipainetoimintainen (jatkuva tai jaksottainen).

Säiliön materiaalina tulee olla polyvinyylidikloridi, polypropyleeni tai lasi.

Potilaille on opetettava erittäin tarkkaan pumpun käyttö, ohjelmointi ja infuusiojärjestelmän kytkeminen ja huolto.

Infuusioletkun huuhteleminen sen ollessa kytkettynä potilaaseen voi johtaa tahattomaan yliannostukseen.

Infuusionopeudet ∇ (ml/tunti) lasketaan seuraavalla laskukaavalla:

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

D = määrätty annostus ng/kg/min

W = potilaan paino kilogrammoina

Treprostinil Tillomed infuusioneste on saatavana pitoisuuksina 1, 2,5, 5 ja 10 mg/ml.

Ihonalaisena infuusiona Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusioneste annetaan **laimentamatta** lasketulla nopeudella (ml/tunti), joka perustuu potilaalle määrättyyn annokseen (ng/kg/min), hänen painoonsa (kg) ja injektiopullossa olevan Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusionesteen vahvuuteen (mg/ml). Yksittäinen laimentamatonta Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusionestettä sisältävä säiliö (ruisku) tulee käyttää 72 tunnin kuluessa 37 °C:een lämpötilassa. Ihonalaisen infuusion nopeus lasketaan seuraavan kaavan mukaan:

$$\text{Ihonalaisen infuusion nopeus (ml/tunti)} = \frac{\text{annos (ng/kg/min)} \times \text{paino (kg)} \times 0,00006^*}{\text{treprostiniilin vahvuus (mg/ml)}}$$

* Muuntokerroin $0,00006 = 60 \text{ min/tunti} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

Seuraavassa on *ihonalaista infuusiota* koskevia esimerkkilaskelmia:

Esimerkki 1:

Jos 60 kg painavalle potilaalle käytetään suositeltua aloitusannosta 1,25 ng/kg/min treprostiniilia, jonka vahvuus on 1 mg/ml, infuusionopeus lasketaan seuraavasti:

$$\text{Ihonalaisen infuusion nopeus (ml/tunti)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/tunti}$$

Esimerkki 2:

Jos 65 kg painavan potilaan annos on 40 ng/kg/min treprostiniilia, jonka vahvuus on 5 mg/ml, infuusionopeus lasketaan seuraavasti:

$$\text{Ihonalaisen infuusion nopeus (ml/tunti)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/tunti}$$

Taulukossa 1 on ohjeet **ihonalaisen** Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusionesteen 10 mg/ml -infuusion antonopeudesta eripainoisille potilaille, mikä vastaa annostusta annostukseen 155 ng/kg/min saakka.

Taulukko 1

**Ihonalaiseen annosteluun tarkoitetun pumpun infuusionopeusasetukset (ml/tunti)
Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusionesteen antoa varten treprostinilipitoisuuden
ollessa 10 mg/ml**

Potilaan paino (kg)

Annostus (ng/kg/min)	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
55	0.012	0.013	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.026	0.028	0.030	0.031	0.033
60	0.013	0.014	0.016	0.018	0.020	0.022	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.032	0.034	0.036
65	0.014	0.016	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.033	0.035	0.037	0.039
70	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.040	0.042
75	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045
80	0.017	0.019	0.022	0.024	0.026	0.029	0.031	0.034	0.039	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048
85	0.018	0.020	0.023	0.026	0.028	0.031	0.033	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	0.051
90	0.019	0.022	0.024	0.027	0.030	0.032	0.035	0.038	0.041	0.043	0.046	0.049	0.051	0.054
95	0.020	0.023	0.026	0.029	0.031	0.034	0.037	0.040	0.043	0.046	0.048	0.051	0.054	0.057
100	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
105	0.022	0.025	0.028	0.032	0.035	0.038	0.041	0.044	0.047	0.050	0.054	0.057	0.060	0.063
110	0.023	0.026	0.030	0.033	0.036	0.040	0.043	0.046	0.050	0.053	0.056	0.059	0.063	0.066
115	0.024	0.028	0.031	0.035	0.038	0.041	0.045	0.048	0.052	0.055	0.059	0.062	0.066	0.069
120	0.025	0.029	0.032	0.036	0.040	0.043	0.047	0.050	0.054	0.058	0.061	0.065	0.068	0.072
125	0.026	0.030	0.034	0.038	0.041	0.045	0.049	0.053	0.056	0.060	0.064	0.068	0.071	0.075
130	0.027	0.031	0.035	0.039	0.043	0.047	0.051	0.055	0.059	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078
135	0.028	0.032	0.036	0.041	0.045	0.049	0.053	0.057	0.061	0.065	0.069	0.073	0.077	0.081
140	0.029	0.034	0.038	0.042	0.046	0.050	0.055	0.059	0.063	0.067	0.071	0.076	0.080	0.084
145	0.030	0.035	0.039	0.044	0.048	0.052	0.057	0.061	0.065	0.070	0.074	0.078	0.083	0.087
150	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090
155	0.033	0.037	0.042	0.047	0.051	0.056	0.060	0.065	0.070	0.074	0.079	0.084	0.088	0.093

Tummennetut ruudut osoittavat suurimman infuusionopeuden käytettäessä kolmen päivän välein vaihdettavaa ruiskua.

Anto jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona mukana kannettavalla pumpulla

Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusioneste annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta mukana kannettavan infuusiopumpun avulla. Se voidaan antaa myös väliaikaisesti mieluummin suureen laskimoon asennetun perifeerisen laskimokatetrin kautta. Pitempään kuin muutamia tunteja kestävään perifeeriseen infuusioon voi liittyä kohonnut laskimontukkotulehduksen riski (ks. kohta 4.8).

Lääkkeen annon mahdollisten keskeytysten välttämiseksi potilaalla on oltava käytössään varainfuusiopumppu ja infuusiotarvikkeita annostelulaitteiston toimintahäiriöiden varalta.

Laimennetun Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusionesteen laskimonsisäiseen antoon käytettävän ambulatoorisen infuusiopumpun tulee olla ominaisuuksiltaan:

- 1) pieni ja kevyt
- 2) infuusionopeuden säädettävyyden noin 0,05 ml/tunti lisäyksinä; tyypillinen infuusionopeus 0,4–2 ml/tunti
- 3) varustettu tukkeuman, akun tyhjentymisen, ohjelmavirheen ja toimintahäiriön hälyttimellä
- 4) tarkkuus \pm 6 % ohjelmoidusta tuntiannoksesta tai parempi
- 5) ylipainetoimintainen; säiliön materiaalina tulee olla polyvinyylikloridi, polypropyleeni tai lasi.

Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusioneste laimennetaan joko injektionesteisiin käytettävällä steriilillä vedellä tai 0,9-prosenttisella (paino/tilavuus) natriumkloridi-injektiolla. Se annetaan laskimonsisäisesti jatkuvana infuusiona, joko kirurgisesti asennetun keskuslaskimokatetrin kautta tai väliaikaisesti perifeerisen laskimokanyylin kautta laskimonsisäiseen lääkkeen annosteluun tarkoitetun infuusiopumpun avulla.

Sopivaa mukana kannettavaa infuusiopumppua ja -säiliötä käytettäessä valitaan ensin ennalta määriteltä laskimonsisäinen infuusionopeus, jotta saavutetaan halutun mittainen infuusion kesto. Laimennettu treprostiniili tulee käyttää 24 tunnin kuluessa (ks. kohta 6.3).

Laskimonsisäiseen infuusioon käytettävien infuusiojärjestelmien säiliön tilavuus on yleensä 20, 50 tai 100 ml. Vaadittavan laskimonsisäisen infuusion nopeuden (ml/tunti) sekä potilaan annoksen (ng/kg/min) ja painon (kg) määrittämisen jälkeen laimennetun laskimonsisäisesti annettavan treprostiniilin vahvuus (mg/ml) lasketaan seuraavan kaavan mukaan:

1. vaihe

$$\text{Laimennetun laskimonsisäisesti annettavan treprostiniilin vahvuus (mg/ml)} = \frac{\text{Annos (ng/kg/min)} \times \text{paino (kg)} \times 0,00006}{\text{Laskimonsisäisen infuusion nopeus (ml/tunti)}}$$

Säiliön koon edellyttämä treprostiniilin määrä tarvittavan laskimonsisäisesti annettavan treprostiniilin vahvuuden saavuttamiseksi voidaan tällöin laskea seuraavan kaavan mukaan:

2. vaihe

$$\text{Treprostiniilin määrä (ml)} = \frac{\text{Laimennetun i.v. annettavan treprostiniilin vahvuus (mg/ml)}}{\text{Injektiopullossa olevan treprostiniilin vahvuus (mg/ml)}} \times \text{Laimennetun treprostiniililiuoksen kokonaismäärä säiliössä (ml)}$$

Säiliöön lisätään laskelman mukainen määrä Treprostiniil Tillomed 10 mg/ml infuusionestettä sekä riittävä määrä laimennusainetta (injektiökäyttöön tarkoitettua steriiliä vettä tai 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektioliuosta), jotta saavutetaan haluttu kokonaistilavuus säiliössä.

Seuraavassa on *Laskimonsisäistä infuusiota* koskevia esimerkkilaskelmia:

Esimerkki 3:

Jos 60 kg painavalle henkilölle käytetään annosta 5 ng/kg/min ja ennalta määriteltä laskimonsisäisen infuusion nopeus on 1 ml/tunti ja säiliön tilavuus on 50 ml, laimennetun laskimonsisäisesti annosteltavan treprostiniilin vahvuus lasketaan seuraavasti:

1. vaihe

$$\text{Laimennetun laskimonsisäisesti annettavan treprostiniilin vahvuus (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/tunti}} = 0,018 \text{ mg/ml} \quad (18 \text{ 000 ng/ml})$$

0,018 mg/ml:n laimennetun Treprostiniil Tillomed 10 mg/ml infuusionesteen kokonaisvahvuuden ja 50 ml:n kokonaistilavuuden edellyttämä Treprostiniil Tillomed 10 mg/ml infuusionesteen määrä (kun käytössä on pakkaus, jonka vahvuus on 1 mg/ml) lasketaan seuraavasti:

2. vaihe

$$\text{Treprostiniilin määrä (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Esimerkin 3 mukaisen henkilön tarvitsema laimennetun laskimonsisäisesti annosteltavan treprostiniilin vahvuus saataisiin siis lisäämällä sopivaan säiliöön 0,9 millilitraa Treprostiniil

Tillomed 10 mg/ml infuusionestettä, jonka vahvuus on 1 mg/ml, sekä sopivaa laimennusainetta, niin että säiliössä on yhteensä 50 ml liuosta. Esimerkin mukaisessa tilanteessa pumpun infuusionopeudeksi asetettaisiin 1 ml/tunti.

Esimerkki 4:

Jos 75 kg painavalle henkilölle käytetään annosta 30 ng/kg/min ja ennalta määritelty laskimonsisäisen infuusion nopeus on 2 ml/tunti ja säiliön tilavuus on 100 ml, laimennetun laskimonsisäisesti annosteltavan treprostiniilin vahvuus lasketaan seuraavasti:

1. vaihe

$$\begin{array}{l} \text{Laimennetun} \\ \text{laskimonsisäisesti} \\ \text{annettavan} \\ \text{treprostiniilin} \\ \text{vahvuus (mg/ml)} \end{array} = \frac{\underline{30 \text{ ng/kg/min}} \times \underline{75 \text{ kg}} \times \underline{0,00006}}{2 \text{ ml/tunti}} = \underline{0,0675 \text{ mg/ml}} \text{ (67 500 ng/ml)}$$

0,0675 mg/ml:n laimennetun treprostiniilin kokonaisvahvuuden ja 100 ml:n kokonaistilavuuden edellyttämä treprostiniilin määrä (kun käytössä on pakkaus, jonka vahvuus on 2,5 mg/ml) lasketaan seuraavasti:

2. vaihe

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

Esimerkin 4 mukaisen henkilön tarvitsema laimennetun, laskimonsisäisesti annettavan treprostiniilin vahvuus saataisiin siis lisäämällä sopivaan säiliöön 2,7 millilitraa treprostiniilia, jonka vahvuus on 2,5 mg/ml, sekä sopivaa laimennusainetta, niin että säiliössä on yhteensä 100 ml liuosta. Esimerkin mukaisessa tilanteessa pumpun infuusionopeudeksi asetettaisiin 2 ml/tunti.

Taulukossa 2 on ohjeet Treprostiniil Tillomed 10 mg/ml infuusionesteen määristä (millilitroina) valmistettaessa laimennoksia säiliöihin, joiden tilavuus on 20 ml, 50 ml tai 100 ml (jolloin vastaava infuusionopeus on 0,4, 1 tai 2 ml/tunti) eri painoisille potilaille; suurin annos 100 ng/kg/min.

Taulukossa 2

Kaseteissa tai ruiskuissa laimennettavan treprostiniilin (10 mg/ml) tilavuus (ml)																
20 ml (infuusion nopeus 0,4 ml/tunti), 50 ml (infuusion nopeus 1 ml/tunti), 100 ml:n kasetti (infuusion nopeus 2 ml/tunti)																
Annos (ng/kg/min)	Potilaan paino (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0.375	0.450	0.525	0.600	0.675	0.750	0.825	0.900	0.975	1.050	1.125	1.200	1.275	1.350	1.425	1.500
55	0.413	0.495	0.578	0.660	0.743	0.825	0.908	0.990	1.073	1.155	1.238	1.320	1.403	1.485	1.568	1.650
60	0.450	0.540	0.630	0.720	0.810	0.900	0.990	1.080	1.170	1.260	1.350	1.440	1.530	1.620	1.710	1.800
65	0.488	0.585	0.683	0.780	0.878	0.975	1.073	1.170	1.260	1.350	1.463	1.560	1.658	1.755	1.835	1.950
70	0.525	0.630	0.735	0.840	0.945	1.050	1.155	1.260	1.365	1.470	1.575	1.680	1.785	1.890	1.995	2.100
75	0.563	0.675	0.788	0.900	1.013	1.125	1.238	1.350	1.463	1.575	1.688	1.800	1.913	2.025	2.138	2.250
80	0.600	0.720	0.840	0.960	1.080	1.200	1.320	1.440	1.560	1.680	1.800	1.920	2.040	2.160	2.280	2.400
85	0.638	0.765	0.893	1.020	1.148	1.275	1.403	1.530	1.658	1.785	1.913	2.040	2.168	2.295	2.432	2.550

90	0.675	0.810	0.945	1.080	1.215	1.350	1.485	1.620	1.755	1.890	2.025	2.160	2.295	2.430	2.565	2.700
95	0.713	0.855	0.998	1.140	1.283	1.425	1.568	1.710	1.853	1.996	2.138	2.280	2.423	2.565	2.708	2.850
100	0.750	0.900	1.050	1.200	1.350	1.500	1.650	1.800	1.950	2.100	2.250	2.400	2.550	2.700	2.850	3.000

Jatkuvaa laskimonsisäistä infuusihoitoa mukana kannettavalla pumpulla saavien potilaiden opastus

Hoidosta vastaavan henkilökunnan on varmistettava, että potilas on saanut asianmukaista opastusta ja osaa käyttää valittua infuusiolaitetta. Henkilökohtaista opastusta ja valvontaa tulee jatkaa, kunnes potilaan arvioidaan pystyvän vaihtamaan infuusion, muuttamaan infuusionopeutta/annosta ohjeen mukaan sekä selviytymään infuusiolaitteen tavallisista toimintahäiriöistä. Potilaalle tulee neuvoa treprostiinilisäiliön käyttöön sekä infuusiolaitteen letkujen ja liittimien valmisteluun liittyvä asianmukainen aseptinen tekniikka. Potilaalle on annettava joko pumpun valmistajan tai hoitavan lääkärin erikseen laatimat kirjalliset ohjeet. Ohjeisiin tulee sisältyä lääkkeen normaalin annostelun edellyttämät toimet, ohjeet tukkeutumien ja muiden pumpun toimintahäiriöiden varalta sekä tiedot siitä, keneen tulee ottaa yhteyttä hätätilanteessa.

Katetriin liittyvän verenkierron infektioriskin minimointi käytettäessä mukana kannettavaa pumppua

Seuraaviin seikkoihin tulee kiinnittää erityistä huomiota katetrista aiheutuvien verenkierron infektioiden välttämiseksi potilailla, jotka saavat treprostiinili-infuusihoitoa laskimonsisäisesti mukana kannettavalla pumpulla (ks. kohta 4.4). Ohjeistus noudattaa parhaita tämänhetkisiä katetreihin liittyvien verenkierron infektioiden torjuntaan tähtääviä hoitokäytäntöjä, ja se käsittää seuraavaa:

Yleiset periaatteet

- kalvosimella varustetun ja tunneloidun keskuslaskimokatettrin käyttö, jossa on mahdollisimman vähän portteja.
- keskuslaskimokatettrin asennus steriiliä tekniikkaa noudattaen.
- asianmukaisen käsihygienian ja aseptisen tekniikan noudattaminen katettrin asennuksen, vaihdon, käytön ja korjauksen yhteydessä sekä katettrin sisäänmenokohtaa tutkittaessa ja/tai siteen vaihdon yhteydessä.
- katettrin sisäänmenokohta tulee peittää steriilillä taitoksella (joka vaihdetaan joka toinen päivä) tai steriilillä läpinäkyvällä puoliläpäisevällä kalvolla (joka vaihdetaan vähintään kerran viikossa).
- side tulee vaihtaa mikäli se kastuu, löystyy tai likaantuu sekä aina katettrin sisäänmenokohdan tutkimuksen jälkeen.
- paikallisesti käytettäviä antibioottivoiteita ei tule käyttää, koska ne voivat edistää sieni-infektioiden ja antibioottiresistenttien bakteerien kasvua.

Laimennetun treprostiinililiuoksen käytön kesto

- laimennettu valmiste tulee käyttää 24 tunnin kuluessa.

0,2 mikronin suodattimen käyttö infuusiojärjestelmässä

- infuusioletkun ja katettrin kannan välillä on oltava 0,2 mikronin suodatin, joka vaihdetaan 24 tunnin välein infuusiösäiliön vaihdon yhteydessä.

Lisäksi katettrin kannan hoitoon liittyy kaksi suositusta, joilla voi olla tärkeä merkitys veden kautta välittyvien gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamien veri-infektioiden ehkäisyssä. Nämä koskevat seuraavia seikkoja:

Jaetulla väliseinällä varustetun umpikantaisen katettrin käyttö

- umpikantaista katetria (jossa on jaettu väliseinä mielummin kuin mekaaninen venttiili) käyttämällä varmistetaan, että katetrin lumen pysyy suljettuna aina infuusiojärjestelmän ollessa irrotettuna. Tämä estää mikrobikontaaminaation riskin.
- umpikantainen katetri, jossa on jaettu väliseinä, tulee vaihtaa 7 päivän välein.

Infuusiojärjestelmän sisäiset Luer-liitännät

Veden kautta kulkeutuvien gram-negatiivisten bakteerien kontaminaation riski kasvaa, mikäli järjestelmän sisäinen Luer-liitäntä on märkä infuusioletkun tai umpikantaisen katetrin vaihdon aikana. Tämän vuoksi

- uimista ja katetrin kannan upottamista veteen tulee välttää.
- umpikantaista katetria vaihdettaessa Luer-liitännän liitinlangoissa ei tulisi näkyä lainkaan vettä.
- infuusioletku tulee irrottaa umpinaisesta katetrin kannasta ainoastaan 24 tunnin välein vaihdon yhteydessä.

4.3. Vasta-aiheet

- tiedossa oleva yliherkkyys treprostiniilille tai jollekin sen aineosista.
- laskimotukokseen liittyvä pulmonaalihypertensio.
- vaikeasta sydämen vasemman kammion toimintahäiriöstä johtuva sydämen kongestiivinen vajaatoiminta.
- vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).
- aktiivinen maha-suolikanavan haavauma, kallonsisäinen verenvuoto, vamma tai muu verenvuotosairaus.
- synnynnäinen tai myöhemmin ilmaantunut läppävika, johon liittyy kliinisesti merkittäviä pulmonaalihypertensiosta riippumattomia sydänlihaksen toimintahäiriöitä.
- vakava sepelvaltimotauti tai epästabiili rintakipu; sydäninfarkti viimeisten kuuden kuukauden aikana; sydämen kompensoitumaton vajaatoiminta, jos potilas ei ole tarkassa lääkärin seurannassa; vakavat rytmihäiriöt; aivoverenkierron häiriöt (esim. TIA, aivohalvaus) viimeisten kolmen kuukauden aikana.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun päätetään treprostiniilihoidon aloittamisesta, on muistettava, että jatkuvaa infuusiota on hyvin todennäköisesti jatkettava pitkäkestoisesti. Siksi potilaan kyky hyväksyä ihonalainen katetri ja infuusiopumppu sekä kyky huolehtia niistä on arvioitava tarkoin.

Treprostiniili on tehokas keuhkojen ja systeemisen verenkierron verisuonia laajentava lääkeaine. Potilailla, joiden systeeminen valtimopaine on matala, treprostiniilihoito voi lisätä systeemisen hypotension vaaraa. Hoitoa ei suositella annettavaksi potilaille, joiden systolinen valtimopaine on alle 85 mmHg.

Systeemistä verenpainetta ja pulssia suositellaan tarkkailemaan aina annostuksen muutosten aikana ja neuvotaan lopettamaan infuusio, jos hypotensio-oireita ilmenee tai systolinen verenpaine laskee arvoon 85 mmHg tai sen alle.

Treprostiniilihoidon äkillinen keskeyttäminen tai äkilliset huomattavat annostuksen pienennykset voivat aiheuttaa rebound-ilmiönä pulmonaalihypertension pahenemisen (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla ilmenee keuhkopöhö treprostiniilihoidon aikana, keuhkolaskimotukokseen liittyvän sairauden mahdollisuus on otettava huomioon. Hoito tulee keskeyttää.

Ylipainoisilla potilailla (painoindeksi yli 30 kg/m²) treprostiniilin puhdistuma elimistöstä on hitaampaa.

Ihon alle annettavan treprostiniilihoidon hyötyä vaikeampaa pulmonaalihypertensiota (NYHA-luokituksen toiminnallinen luokka IV) sairastavien hoidossa ei ole osoitettu.

Treprostiniilin hyöty/haitta-suhdetta ei ole tutkittu sydämen vasemmalta oikealle suuntautuvaan oikovirtaukseen, porttilaskimon hypertensioon tai HIV-infektioon liittyvän pulmonaalihypertension yhteydessä.

Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostuksessa on oltava varovainen (ks. kohta 4.2).

Varovaisuutta kehoitetaan noudattamaan tilanteissa, joissa treprostiniili saattaa aiheuttaa lisääntyneen vuotoriskin ehkäisemällä verihiutaleiden aggregaatiota.

Tämä lääkevalmiste sisältää 75 mg natriumia 20 ml:n pulloa kohden. Määrä vastaa 3,75:tä prosenttia WHO:n suosittelemasta päivittäisestä natriumin saannin enimmäismäärästä (2 g).

Sytokromi P450 (CYP) 2C8 -entsyymien estäjän (esim. gemfibrotsiilin) samanaikainen antaminen voi lisätä treprostiniilialtistusta (sekä C_{max} - että AUC-arvoja). Lisääntynyt altistus lisää todennäköisesti treprostiniilin antamiseen liittyviä haittavaikutuksia. Treprostiniilin annostuksen pienentämistä on harkittava (ks. kohta 4.5).

CYP2C8-entsyymien indusoijan (esim. rifampisiinin) samanaikainen antaminen voi vähentää treprostiniilialtistusta. Vähentynyt altistus todennäköisesti pienentää lääkkeen kliinistä tehoa. Treprostiniilin annostuksen suurentamista on harkittava (ks. kohta 4.5).

Laskimonsisäiseen lääkkeenantojärjestelmään liittyvät haittatapahtumat:

Laskimonsisäistä treprostiniilihoitoa saavilla potilailla on raportoitu keskuslaskimokatetriin liittyviä verenkierron infektoita ja sepsistä. Nämä riskit aiheutuvat lääkkeenantojärjestelmästä. Yhdysvaltain tartuntatautiviraston CDC:n tekemässä retrospektiivisessä tutkimuksessa oli mukana seitsemän Yhdysvalloissa sijaitsevaa keskusta, joissa käytettiin laskimonsisäisesti mukana kannettavalla pumpulla annettua treprostiniilia pulmonaalihypertension hoitoon. Tutkimuksessa todettiin katetreihin liittyvien verenkierron infektioiden ilmaantuvuudeksi 1,10 tapahtumaa 1000:ta katetripäivää kohti. Kliinikoiden tulee olla tietoisia keskuslaskimokatetrin pitkäaikaiskäytöstä potilaille aiheutuvasta gram-negatiivisten ja -positiivisten mikrobien tartuntariskistä. Jatkuva ihonalainen infuusio laimentamattomalla treprostiniililla on sen vuoksi suositeltava antotapa.

Hoidosta vastaavan henkilökunnan on varmistettava, että potilas on saanut asianmukaista opastusta ja osaa käyttää valittua infuusiolaitetta (ks. kohta 4.2).

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomioitavat yhteisvaikutukset

+ Diureetit, verenpainelääkkeet ja muut vasodilatoivat valmisteet

Treprostiniilin samanaikainen käyttö diureettien, verenpainelääkkeiden tai muiden vasodilatoivien valmisteiden kanssa lisää systeemisen hypotension vaaraa.

+ Verihiutaleiden aggregaatiota estävät valmisteet *mukaan lukien tulehduskipulääkkeet ja antikoagulantit*

Treprostiniili saattaa estää verihiutaleiden toimintaa. Treprostiniilin samanaikainen käyttö verihiutaleiden aggregaatiota estävien valmisteiden (mukaan lukien tulehduskipulääkkeet), typpioksidin luovuttajien tai antikoagulanttien kanssa saattaa lisätä verenvuotovaaraa. Antikoagulantteja käyttävien potilaiden seurannasta tulee huolehtia tarkoin tällaisten hoitojen tavanomaisten seurantasuosituksen mukaisesti. Samanaikaista muiden verihiutaleiden toimintaa ehkäisevien valmisteiden käyttöä tulee välttää potilailla, jotka käyttävät antikoagulantteja. Jatkuva ihonalainen treprostiniili-infuusio ei vaikuttanut varfariinin yksittäisannoksen (25 mg) farmakodynamiikkaan eikä farmakokinetiikkaan. Treprostiniilin ja

typpioksidin luovuttajien samanaikaisen käytön aiheuttamista verenvuotoriskiä lisäävistä mahdollisista yhteisvaikutuksista ei ole tutkimustuloksia.

+ **Furosemidi**

Furosemidihoitoa saavilla potilailla treprostitiiniläpuhdistuma plasmasta saattaa olla hieman pienentynyt. Tämä yhteisvaikutus johtuu todennäköisesti joistakin kummallekin yhdisteelle yhteisistä metaboliaominaisuuksista (karboksylaattiryhmän glukuronidikonjugaatio).

+ **Sytokromi P450 (CYP) 2C8 -entsyymin indusoijat ja estäjät**

Gemfibrotsiili: Ihmisten farmakokineettiset tutkimukset suun kautta otettavalla treprostitiiniläpuhdistumalla viittaavat siihen, että sykromi P450 (CYP) 2C8 -entsyymin estäjän, gemfibrotsiilin, samanaikainen antaminen kaksinkertaistaa treprostitiiniläpuhdistuksen (sekä C_{max} - että AUC-arvot). Ei ole määritetty, muuttavatko CYP2C8:n estäjät ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (ihon alle tai laskimoon) annetun treprostitiiniläpuhdistuksen turvallisuutta ja tehokkuutta. Jos CYP2C8:n estäjä (esim. gemfibrotsiili, trimetopriimi ja deferasiroksi) lisätään potilaan lääkitykseen tai poistetaan potilaan lääkityksestä lääkkeen titrausjakson jälkeen, treprostitiiniläpuhdistuksen säätämistä on harkittava.

Rifampisiini: Ihmisten farmakokineettiset tutkimukset suun kautta otettavalla treprostitiiniläpuhdistumalla viittaavat siihen, että CYP2C8-entsyymin indusoijan, rifampisiinin, samanaikainen antaminen vähentää treprostitiiniläpuhdistusta (noin 20 %). Ei ole määritetty, muuttaako rifampisiini ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (ihon alle tai laskimoon) annetun treprostitiiniläpuhdistuksen turvallisuutta ja tehokkuutta. Jos rifampisiini lisätään potilaan lääkitykseen tai poistetaan potilaan lääkityksestä lääkkeen titrausjakson jälkeen, treprostitiiniläpuhdistuksen säätämistä on harkittava.

CYP2C8:n indusoijat (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja kuisma) voivat vähentää treprostitiiniläpuhdistusta. Jos CYP2C8:n indusoija lisätään potilaan lääkitykseen tai poistetaan potilaan lääkityksestä lääkkeen titrausjakson jälkeen, treprostitiiniläpuhdistuksen säätämistä on harkittava.

+ **Bosentaani**

Bosentaanilla (250 mg/vrk) ja treprostitiiniläpuhdistumalla (suun kautta 2 mg/vrk) suoritettussa ihmisten farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu treprostitiiniläpuhdistuksen ja bosentaanin välisiä yhteisvaikutuksia.

+ **Sildenafilifiili**

Sildenafilifiilillä (60 mg/vrk) ja treprostitiiniläpuhdistumalla (suun kautta 2 mg/vrk) suoritettussa ihmisten farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu treprostitiiniläpuhdistuksen ja sildenafilifiilin välisiä yhteisvaikutuksia.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Treprostitiiniläpuhdistuksen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet eivät ole riittäviä raskauden aikaisten vaikutusten määrittämiseen (ks. kohta 5.3). Mahdollisia ihmiselle aiheutuvia riskejä ei tunneta. Treprostitiniläpuhdistusta 10 mg/ml infuusionestettä saa käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos käytöstä mahdollisesti saatavalla hyödyllä voidaan perustella mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Lisääntymisikäiset naiset

Treprostitiiniläpuhdistuksen aikana suositellaan käyttämään raskauden ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö treprostiniili ihmisen rintamaitoon. Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusionestettä saavia imettäviä naisia on kehoitettava lopettamaan imettäminen.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hoidon aloittamiseen tai annostuksen muutokseen saattaa liittyä haittavaikutuksia, kuten oireista systeemistä hypotensiota tai huimausta, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8. Haittavaikutukset

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeen havaitut treprostiniilin haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko haittavaikutuksista

ELINJÄRJESTELMÄ	HAITTAVAIKUTUS	ESIINTYMISTIHEYS
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Huimaus	Yleinen
Sydän	Ylisuuren minuuttitilavuuden aiheuttama sydämen vajaatoiminta	Tuntematon
Verisuonisto	Vasodilaatio, kuumotus	Hyvin yleinen
	Hypotensio	Yleiset
	Verenvuototapahtuma [§]	Yleinen
	Tromboflebiitti*	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Hyvin yleinen
	Kutina	Yleinen
	Yleistyneet ihottumat (makulaarisia tai papulaarisia)	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Leukakipu	Hyvin yleinen
	Lihaskipu, nivelkipu	Yleinen
	Raajakipu	Yleinen

	Luukipu	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan reaktio, verenvuoto tai hematooma.	Hyvin yleinen
	Turvotus	Yleinen
Veri- ja imukudos	Trombosytopenia	Tuntematon
Infektiot	Keskuslaskimokatetriin liittyvä verenkiertoinfektio, sepsis, bakteremia **	Tuntematon
	infuusiokohdan infektio, infuusiokohdan ihonalainen absessi	Tuntematon
	Selluliitti	Tuntematon

* Perifeeriseen laskimoinfuusioon liittyviä tromboflebiittitapauksia on raportoitu.

** **Hengenvaarallisia ja fataaleja tapauksia on raportoitu.**

§ Ks. kohta Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuototapahtumat

Verenvuodot olivat hyvin yleisiä, kuten oli odotettua potilasryhmässä, josta suuri osa sai antikoagulanttihoitoa Verihiutaleiden aggregaatioon kohdistuvien vaikutustensa takia treprostiniili saattaa lisätä verenvuotoriskiä. Tämä havaittiin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa lisääntyneinä nenäverenvuotoina ja gastrointestinaalisina vuotoina (mukaan lukien maha-suolikanavan, peräsuolen ja ikenien verenvuoto ja veriripuli). Myös veriysköksiä, verioksenuksia ja verivirtsaisuutta raportoitiin, mutta niiden esiintymistiheys oli sama tai pienempi kuin lumelääkettä saaneella ryhmällä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Treprostiniilin yliannostuksen oireet ovat samankaltaisia kuin annostuksen suurentamista rajoittavat vaikutukset. Niitä ovat punoitus, päänsärky, verenpaineen lasku, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Yliannostusoireiden ilmetessä on oireiden vakavuuden mukaan joko pienennettävä treprostiniiliannosta välittömästi tai keskeytettävä hoito siihen saakka, kunnes

yliannostusoireet ovat kadonneet. Uudelleen annostelu on aloitettava varovaisesti lääkärin valvonnassa, ja potilaan tilaa on seurattava tarkkaan haitallisten oireiden uusiutumismahdollisuuden takia.

Vastalääkettä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Aggregaation estäjät hepariinia lukuun ottamatta. ATC-koodi B01A C21

Vaikutusmekanismi

Treprostiniili on prostasykliinianalogi.

Sillä on suora verisuonia laajentava vaikutus keuhkojen ja elimistön valtimoverenkiertoon ja se estää verihitaleiden takertuvuutta.

Eläimillä verisuonia laajentava vaikutus vähentää oikean ja vasemman kammion jälkikuormitusta ja lisää sydämen minuuttitilavuutta ja iskuutilavuutta. Treprostiniilin vaikutus eläinten sydämen sykkeeseen vaihtelee annostuksen mukaan. Merkittäviä sydämen johtumiseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu.

Tiedot tehosta pulmonaalihypertensiota sairastavilla aikuisilla:

Ihonalaisesti annosteltua treprostiniilia koskevat tutkimukset

Jatkuvana ihonalaisena infuusiona annetulla treprostiniililla on tehty kaksi vaiheen III satunnaistettua, kaksoissokkoutettua lumelääkekontrolloitua kliinistä tutkimusta vakaassa tilassa olevaa pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla. Näihin kahteen tutkimukseen osallistui yhteensä 469 aikuista: 270 sairasti idiopaattista tai perinnöllistä pulmonaalihypertensiota (treprostiniiliryhmä = 134 potilasta, lumelääkeryhmä = 136 potilasta), 90 potilasta sairasti sidekudossairauteen (pääasiassa skleroderma) liittyvää kohonnutta keuhkovaltimopainetta (treprostiniiliryhmä = 41 potilasta, lumelääkeryhmä = 49 potilasta) ja 109 potilasta sairasti synnynnäisestä sydänviasta johtuvaa vasemmalta oikealle suuntautuvaan oikovirtaukseen liittyvää kohonnutta keuhkovaltimopainetta (treprostiniili = 58 potilasta, lumelääke = 51 potilasta). Alkutilanteessa 6 minuutin kävelytestin keskimääräinen tulos oli 326 ± 5 metriä treprostiniilia ihonalaisena infuusiona saaneessa ryhmässä ja 327 ± 6 metriä lumelääkettä saaneessa ryhmässä. Kummankin vertailtavana olevan hoidon annostusta lisättiin asteittain tutkimuksen aikana pulmonaalihypertension oireiden ja hoidon kliinisen siedon perusteella. 12 viikon jälkeen saavutettu annostus oli keskimäärin 9,3 ng/kg/min treprostiniiliryhmässä ja 19,1 ng/kg/min lumelääkeryhmässä. 12 viikon hoidon jälkeen 6 minuutin kävelytestin keskimääräinen muutos verrattuna alkutilanteeseen oli kummankin tutkimuksen kokonaispopulaatiosta laskettuna -2 metriä $\pm 6,61$ metriä treprostiniilia saaneilla potilailla ja $-21,8$ metriä $\pm 6,18$ metriä lumelääkeryhmässä. Nämä tulokset kuvastavat hoidon keskimääräistä tehoa 6 minuutin kävelytestin tuloksen 19,7 metriä ($p = 0,0064$) perusteella arvioituna verrattuna lumelääkkeeseen kummankin tutkimuksen kokonaispopulaation osalta. Keskimääräiset muutokset verrattuna alkutilanteen hemodynaamisiin muuttujiin (keskimääräinen keuhkovaltimopaine (PAPm)), oikea eteispaine (RAP), keuhkoverenkierron vastus (PVR), sydämen minuutti-indeksi (CI) ja laskimoiden happikyllästeisyys (SvO2) osoittivat treprostiniilin olevan tehokkaampi kuin lumelääke. Pulmonaalihypertension oireet (pyörtyminen, huimaus, rintakivut, väsymys ja hengenahdistus) parantuivat tilastollisesti merkittävässä määrin ($p < 0,0001$). Lisäksi treprostiniilihoitoa saaneiden potilaiden hengenahdistusta ja väsymystä mittaava luokitus ja Borgin hengenahdistusta mittaava

pisteytys paranivat 12 viikon jälkeen ($p < 0,0001$). Yhdistetyn kriteerin analyysissä, johon liittyi rasiskestävyyden (6 minuutin kävelytesti) paraneminen vähintään 10 prosentilla 12 viikon jälkeen alkutilanteeseen verrattuna, NYHA-luokituksessa vähintään yhden luokan paraneminen 12 viikon jälkeen alkutilanteeseen verrattuna ja pulmonaalihypertension pahenemisen pysähtyminen sekä se, ettei kummankaan tutkimuksen kokonaispopulaatiossa ilmoitettu kuolemia ennen viikkoa 12, osoitti treprostiniilille vasteen saaneiden potilaiden määräksi 15,9 % (37/233), kun taas lumelääkeryhmästä 3,4 % (8/236) potilaista sai vasteen. Kokonaispopulaation alaryhmäanalyysi osoitti treprostiniilin hoitovaikutuksen olevan tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen 6 minuutin kävelytestissä niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli idiopaattinen tai perinnöllinen pulmonaalihypertensio ($p = 0,043$), mutta ei niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli sklerodermaan tai synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä pulmonaalihypertensio.

Havaittu vaikutus ensimmäisen tutkimusjakson päättyessä (ts. muutos 6 minuutin kävelytestissä 12 viikon hoidon jälkeen) oli pienempi kuin perinteisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa bosentaanilla, iloprostilla ja epoprostenolilla.

Treprostiniilihoitoa ja laskimonsisäisesti annettavaa epoprostenoli-infuusiota suoraan vertailevaa tutkimusta ei ole tehty.

Pulmonaalihypertensiota sairastavilla lapsilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia.

Ei ole tuloksia kliinisistä tutkimuksista, joissa pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla käytettäisiin vaikuttavaa lääkettä vertailuaineena.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihmisellä vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan tavallisesti 15–18 tunnin kuluessa joko ihon alle tai laskimonsisäisesti annettavan treprostiniili-infuusion aloittamisesta. Plasman vakaan tilan treprostiniilipitoisuudet ovat annosriippuvaisia infuusionopeudella 2,5–125 ng/kg/min annettuna.

Ihonalaisesti ja laskimoon annetut treprostiniiliannokset olivat vakaassa tilassa bioekvivalentteja annoksen ollessa 10 ng/kg/min.

Jakautuminen

Treprostiniilin keskimääräinen jakautumistilavuus oli 1,11–1,22 l/kg.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Havaittava keskimääräinen eliminaatiopuoliintumisaika ihonalaisen annon jälkeen oli 1,32–1,42 tuntia yli 6 tunnin infuusioiden jälkeen, 4,61 tuntia yli 72 tunnin infuusioiden jälkeen ja 2,93 tuntia vähintään 3 viikkoa kestäneiden infuusioiden jälkeen. Puhdistuma plasmasta oli 586,2–646,9 ml/kg/h. Ylipainoisilla potilailla (painoindeksi > 30 kg/m²) puhdistuma on pienentynyt.

Terveillä vapaaehtoisilla ¹⁴C-leimatulla radioaktiivisella treprostiniililla tehdyssä tutkimuksessa ihonalaisesti annetusta radioaktiivisesta annoksesta havaittiin 78,6 % virtsassa ja 13,4 % ulosteissa 224 tunnin mittaisen jakson aikana. Mitään yksittäistä pääasiallista metaboliittia ei todettu. Virtsassa havaittiin viisi metaboliittia, joiden määrä vaihteli 10,2:sta 15,5 prosenttiin annetusta annoksesta. Nämä viisi metaboliittia yhdessä käsittivät kaikkiaan 64,4 %. Kolme niistä on muodostunut 3-hydroksyylioktyylisivuketjun hapettumisen tuotteena, yksi on glukuronidikonjugaattijohdos (treprostiniiliglukuronidi) ja yksi on tunnistamaton. Vain 3,7 % annoksesta havaittiin erittyneen virtsaan muuttumattomana kantaineena.

Seitsemän päivän mittaisessa 14 terveellä vapaaehtoisella tehdyssä pitkäkestoisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa ihonalaisena infuusiona annetuilla 2,5–15 ng/kg/min treprostiniiliannoksilla treprostiniilin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavuttivat huippupitoisuuden kaksi kertaa (klo 1.00 yöllä ja klo 10.00 aamulla) sekä alimman pitoisuuden kaksi kertaa (klo 7.00 aamulla ja klo 16.00 iltapäivällä). Huippupitoisuudet olivat noin 20–30 % suuremmat kuin alimmat pitoisuudet.

In vitro -tutkimuksessa osoitettiin, että treprostiniili ei estä ihmisen maksan sytokromi P450-isoentsyymejä (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A).

Treprostiniilihoito ei myöskään vaikuttanut indusoivasti maksan mikrosomaalisen proteiinin, sytokromi P450:n (CYP) kokonaispitoisuuteen eikä CYP1A-, CYP2B- ja CYP3A-isoentsyymien aktiivisuuteen. Terveillä vapaaehtoisilla tehtäviä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia on tehty parasetamolilla (4 g/vrk) ja varfariinilla (25 mg/vrk). Nämä tutkimukset eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä vaikutuksia treprostiniilin farmakokineetiikkaan. Varfariinilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu havaittavia farmakodynaamisia eikä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia treprostiniilin ja varfariinin välillä.

Treprostiniilin metabolia liittyy pääasiassa CYP2C8:aan.

Eritysisryhmät

Maksan vajaatoiminta:

Portapulmonaalihypertensiota ja lievää (n = 4) tai keskivaikeaa (n = 5) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla treprostiniilihoito ihonalaisesti annoksella 10 ng/kg/min 150 minuutin ajan tuotti AUC_{0-24 h}-arvot, jotka olivat terveisiin koehenkilöihin verrattuna 260–510 % korkeampia. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuma heikkeni jopa 80 prosenttia terveisiin aikuisiin verrattuna (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta:

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla dialyysiä tarvitsevilla potilailla (n=8) yhden 1 mg:n oraalisen treprostiniiliannoksen antaminen ennen dialyysiä ja sen jälkeen johti AUC_{0-inf}-arvoon, joka ei merkittävästi poikennut terveiden henkilöiden arvosta.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

13 ja 26 viikon pituisissa eläinkokeissa jatkuvat ihonalaist treprostiniilinatruuminfuusioid aiheuttivat infuusiokohdan reaktioita rotilla ja koirilla (turvotusta/punoitusta, kudoksen paksuuntumia/turpoamista, kipua/kosketusarkuutta). Koirilla todettiin vakavia kliinisiä vaikutuksia (hypoaktiivisuus, oksentelu, löysät ulosteet ja infuusiokohdan turvotus) ja kuolemantapauksia (liittyen suolentuppeumaan ja peräsuolen esiinluiskahdukseen) eläimillä, jotka saivat hoitoa ≥ 300 ng/kg/min. Näillä eläimillä mitatut keskimääräiset plasman vakaan tilan treprostiniilipitoisuudet olivat 7,85 ng/ml. Tällaisia pitoisuuksia ihmisen plasmassa voidaan saavuttaa > 50 ng/kg/min treprostiniili-infuusioannoksilla.

Koska jatkuvasti riittävää treprostiniilialtistusta ei ole osoitettu millään annostuksella rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa, nämä tutkimukset saattavat olla riittämättömiä hedelmällisyyteen, sikiön syntymää edeltävään ja syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvien mahdollisten vaikutusten osalta.

Pitkäaikaisia eläinkokeita treprostiniilin karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty. *In vitro*- ja *in vivo*-mutageenisuustutkimuksissa treprostiniililla ei havaittu olevan mutageenisia eikä klastogeenisiä vaikutuksia.

Yhteenvedona todettakoon, että prekliiniset tiedot eivät tuo esiin erityisiä ihmisiin kohdistuvia vaaroja tavanomaisten turvallisuustutkimuksien, farmakologisten tutkimuksien, toistoannoksia käyttävien toksisuustutkimuksien, genotoksisuustutkimuksien ja lisääntymistoksisuustutkimuksien perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumkloridi
Metakresoli
Natriumsitraatti
Natriumhydroksidi pH:n säätämiseen
Suolahappo, väkevä, pH:n säätämiseen
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole saatavilla, tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin lukuun ottamatta steriiliä vettä 0,9 %:n (w/v) natriumkloridi-injektion antamiseksi (katso kohta 6.6)

6.3. Kesto aika

Avaamaton: 3 vuotta

Avaamisen jälkeen: 30 vuorokautta

Kesto aika jatkuvan ihonalaisen annon aikana

Laimennetun ihonalaisesti annettavan treprostiniilin yhden säiliön (ruiskun) kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu 72 tuntiin saakka 37 °C:ssa.

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna tuote on käytettävä heti, ellei pakkauksen avaamistapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Ellei valmistetta käytetä heti, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kesto aika jatkuvan laskimonsisäisen annon aikana

Laimennetun laskimonsisäisellä infuusiolla annettavan treprostiniilin yhden säiliön (ruiskun) kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu 48 tuntiin saakka 2–8 °C:ssa, 20–25 °C:ssa ja 40 °C:ssa.

Verenkiertoinfektioiden riskin minimoimiseksi laimennetun treprostiniilin maksimikäyttöajan ei tule kuitenkaan ylittää 24 tuntia.

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna tuote on käytettävä heti, ellei valmisteen laimentamistapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden yleensä tulisi ylittää 24:tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytysolosuhteet avaamisen jälkeen ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 millilitran tyyppi I kirkas lasinen injektiopullo, joka on sinetöity tummanharmaalla 20 millimetrin bromobutylikumitulpalla, jossa on neljä merkkiä tasaisin 90⁰ välein ja keskellä rengas. Injektiopullo on suljettu keltaisella matalla 20 millimetrin korkilla.

Injektiopullot on pakattu ulkopakkaukseen.

Yhdessä pakkauksessa on yksi injektiopullo.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusioneste on käytettävä **laimentamattomana**, jos se annetaan jatkuvana ihonalaisena infuusiona (ks. kohta 4.2).

Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infuusioneste on **laimennettava** steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä tai 0,9-prosenttisella (paino/tilavuus) injektionesteisiin käytettävällä natriumkloridilla, jos se annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 36641

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä::

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vajreinnehåller 10 mg treprostinil som treprostinilnatrium.

Varje 20 ml-flaska med lösning innehåller 200 mg treprostinil som treprostinilnatrium (natriumsalt som bildas in situ under tillverkningen av den slutliga produkten).

Hjälpämnen med känd effekt:

Det här läkemedlet innehåller 75 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning (för subkutan och intravenös användning)

Klar, färglös till svagt gul lösning, huvudsakligen fri från synliga partiklar.

pH: 6,0–7,2

Osmolalitet: 220–320 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Behandling av idiopatisk eller ärftlig pulmonell arteriell hypertension (PAH) för att öka ansträngningstoleransen och minska sjukdomssymtomen hos patienter som klassificerats som New York Heart Association (NYHA) klass III.

4.2. Dosering och administreringsätt

Treprostinil ges som kontinuerlig subkutan eller intravenös infusion.

På grund av risker som associeras med långvarig användning av centralvenösa kvarkatetrar, bl.a. allvarliga infektioner i blodomloppet, föredras subkutan infusion (utspädd) som administreringsätt för preparatet. Kontinuerlig intravenös infusion ska reserveras för patienter som stabiliserats med subkutan treprostinilinfusion och som inte längre kan tolerera den subkutana administreringsvägen och vars risknivå anses vara acceptabel.

Behandlingen ska enbart inledas och kontrolleras av kliniker med erfarenhet av behandling av pulmonell hypertension.

Vuxna

Inledande behandling för patienter som inte behandlats med prostacyclin förut

Behandlingen bör inledas under noggrann medicinsk övervakning på en sjukvårdsinrättning där intensivvård kan erbjudas.

Rekommenderad inledande infusionshastighet är 1,25 ng/kg/min. Om den inledande dosen inte tolereras väl kan infusionshastigheten reduceras till 0,625 ng/kg/min.

Dosjusteringar

Infusionshastigheten bör ökas stegvis under medicinsk övervakning i steg om 1,25 ng/kg/min per vecka under de fyra första behandlingsveckorna och sedan med 2,5 ng/kg/min per vecka.

Dosen bör anpassas individuellt och under medicinsk övervakning för att uppnå en underhållsdos som förbättrar symtomen och som tolereras av patienten.

Effekten under de 12 veckor långa huvudprövningarna upprätthölls endast om dosen ökades i medeltal 3–4 gånger per månad. Målet för kroniska dosjusteringar är att fastställa en dos vid vilken symtomen på pulmonell hypertension förbättras, samtidigt som de kraftiga farmakologiska effekterna av treprostinil minimeras.

Biverkningar som rodnad, huvudvärk, hypotoni, illamående, kräkning och diarré är vanligtvis beroende av den treprostinildos som ges. De kan försvinna under behandlingens gång men om de är ihållande eller blir intolerabla för patienten kan infusionshastigheten sänkas för att minska besvärens intensitet.

Under uppföljningsfasen i kliniska prövningar låg de medeldoser som uppnåddes efter 12 månader på 26 ng/kg/min, efter 24 månader på 36 ng/kg/min och efter 48 månader på 42 ng/kg/min.

För patienter med obesitas (vikt > 30 % över idealvikt) ska den initiala dosen och följande doshöjningar baseras på idealvikt.

Plötsligt avbrott i behandlingen med treprostinil eller plötsliga betydande dosminskningar kan leda till en reboundeffekt av pulmonell arteriell hypertension. Därför rekommenderas att behandlingen med treprostinil inte avbryts, och att infusionen inleds på nytt så snart som möjligt efter plötslig, oavsiktlig dosminskning eller avbrott. Medicinskt kvalificerad personal ska bestämma den optimala strategin för återinsättning av treprostinilinfusionen individuellt för varje enskild patient. Efter ett avbrott på några timmar kan treprostinilinfusionen i de flesta fall inledas på nytt med samma dos. Längre avbrott kan kräva återtitrering av dosen.

Äldre

I de kliniska studierna av treprostinil ingick inte tillräckligt många patienter som var 65 år och äldre för att man skulle kunna fastställa om de reagerade annorlunda än yngre patienter. I en farmakokinetisk (PK) populationsanalys var plasmaclearance för treprostinil reducerad med 20 %. I allmänhet ska dosbestämningen för äldre göras med försiktighet och det ska spegla den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion samt av åtföljande sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling.

Barn och ungdomar

Det finns få data beträffande patienter under 18 års ålder. Tillgängliga kliniska studier fastställer inte om effekten och säkerheten för det rekommenderade doseringsschemat för vuxna kan extrapoleras till barn och ungdomar.

Riskpopulationer Nedsatt leverfunktion

Plasmatreprostinilexponering (ytan under kurvan för plasmakoncentration-tid, AUC) ökar med 260 % till 510 % vid lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh-klass A respektive B. Plasmaclearance för treprostinil reducerades med upp till 80 % hos försökspersoner med lindrig till måttlig nedsättning av leverfunktionen. På grund av risken för ökad systemisk exponering bör försiktighet därför iakttas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion, då detta kan reducera tolerabiliteten och leda till en ökning av dosberoende biverkningar.

Den initiala dosen av treprostnil ska sänkas till 0,625 ng/kg/min och stegvisa dosökningar ska göras med försiktighet.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Treprostnil försvinner inte vid dialys [se Farmakokinetiska egenskaper (5.2)].

Tillvägagångssätt vid övergång till behandling med intravenöst epoprostenol

När övergång till intravenöst epoprostenol är nödvändig ska övergångsfasen genomföras under noggrann medicinsk övervakning. Följande förslag på behandlingsschema kan fungera som riktlinje vid övergång. Infusion med treprostnil bör först minskas sakta med 2,5 ng/kg/min. Efter minst 1 timme med den nya treprostnildosen kan behandling med epoprostenol inledas med en maximal dos på 2 ng/kg/min. Treprostnildosen bör sedan minskas i intervall om minst 2 timmar, samtidigt som epoprostenoldosen gradvis ökas efter att den inledande dosen bibehållits under minst en timme.

Administreringsätt

Administrering som kontinuerlig subkutan infusion

Treprostnil administreras som kontinuerlig subkutan infusion via en subkutan kateter med en infusionspump för ambulatoriskt bruk.

För att undvika eventuellt avbrott i läkemedelsadministreringen måste en infusionspump och en subkutan infusionssets finnas tillgänglig som reserv till patienten om administreringsutrustningen skulle drabbas av ett tillfälligt tekniskt fel.

Den infusionspump som används för att administrera utspädd treprostnil subkutan bör:

- 1) vara liten och lätt
- 2) möjliggöra justering av infusionshastigheten i steg om cirka 0,002 ml/timme,
- 3) vara utrustad med larm för ocklusion, svagt batteri, programmeringsfel och motorfel,
- 4) vara exakt till inom +/- 6 % av den programmerade infusionshastigheten
- 5) vara övertrycksdriven (kontinuerligt eller pulserande)

Reservoaren måste vara tillverkad av polyvinylklorid, polypropen eller glas.

Patienten måste vara väl förtrogen med hur man använder och programmerar pumpen, samt hur man ansluter och sköter infusionssetet.

Om infusionsslangen spolas medan den är ansluten till patienten kan det leda till en oavsiktlig överdos.

Infusionshastigheter ∇ (ml/timme) beräknas enligt följande formel:

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

D = ordinerad dos uttryckt som ng/kg/min

W = patientens kroppsvikt uttryckt i kg

Treprostnil finns i koncentrationerna 1, 2,5, 5 respektive 10 mg/ml.

För subkutan infusion administreras treprostnil **utan ytterligare spädning** med en beräknad subkutan infusionshastighet (ml/timme) baserat på en patients dos (ng/kg/min) och vikt (kg)

samt aktuell styrka på injektionsflaskan (mg/ml) med treprostnil. Under användning kan en enda behållare (spruta) med utspädd treprostnil administreras upp till 72 timmar vid 37 °C. Den subkutana infusionshastigheten beräknas med följande formel:

$$\text{Subkutan infusionshastighet (ml/timme)} = \frac{\text{Dos (ng/kg/min)} \times \text{vikt (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Styrkan av treprostnil i injektionsflaskan (mg/ml)}}$$

* Konverteringsfaktor på 0,00006 = 60 min/timme x 0,000001 mg/ng

Exempel på beräkningar för *subkutana infusioner*:

Exempel 1:

För en person som väger 60 kg med rekommenderad initialdos på 1,25 ng/kg/min med styrkan 1 mg/ml treprostnil kan infusionshastigheten beräknas på följande sätt:

$$\text{Subkutan infusionshastighet (ml/timme)} = \frac{1,25 \text{ (ng/kg/min)} \times 60 \text{ (kg)} \times 0,00006 = 0,005 \text{ ml/timme}}{1 \text{ (mg/ml)}}$$

Exempel 2:

För en person som väger 65 kg och en dos på 40 ng/kg/min med styrkan 5 mg/ml treprostnil kan infusionshastigheten beräknas på följande sätt:

$$\text{Subkutan infusionshastighet (ml/timme)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006 = 0,031 \text{ ml/timme}}{5 \text{ mg/ml}}$$

Tabell 1 anger riktlinjer beträffande **subkutan** infusionshastighet för treprostnil 10 mg/ml för patienter med olika kroppsvikt motsvarande doser med upp till 155 ng/kg/min.

Tabell 1

Inställning av infusionshastighet med subkutan pump (ml/timme) för treprostnil vid en treprostnilkoncentration av 10 mg/ml

Patientens vikt (kg)

Dos (ng/kg/min)	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
55	0.012	0.013	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.026	0.028	0.030	0.031	0.033
60	0.013	0.014	0.016	0.018	0.020	0.022	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.032	0.034	0.036
65	0.014	0.016	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.033	0.035	0.037	0.039
70	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.040	0.042

75	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045
80	0.017	0.019	0.022	0.024	0.026	0.029	0.031	0.034	0.039	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048
85	0.018	0.020	0.023	0.026	0.028	0.031	0.033	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	0.051
90	0.019	0.022	0.024	0.027	0.030	0.032	0.035	0.038	0.041	0.043	0.046	0.049	0.051	0.054
95	0.020	0.023	0.026	0.029	0.031	0.034	0.037	0.040	0.043	0.046	0.048	0.051	0.054	0.057
100	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
105	0.022	0.025	0.028	0.032	0.035	0.038	0.041	0.044	0.047	0.050	0.054	0.057	0.060	0.063
110	0.023	0.026	0.030	0.033	0.036	0.040	0.043	0.046	0.050	0.053	0.056	0.059	0.063	0.066
115	0.024	0.028	0.031	0.035	0.038	0.041	0.045	0.048	0.052	0.055	0.059	0.062	0.066	0.069
120	0.025	0.029	0.032	0.036	0.040	0.043	0.047	0.050	0.054	0.058	0.061	0.065	0.068	0.072
125	0.026	0.030	0.034	0.038	0.041	0.045	0.049	0.053	0.056	0.060	0.064	0.068	0.071	0.075
130	0.027	0.031	0.035	0.039	0.043	0.047	0.051	0.055	0.059	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078
135	0.028	0.032	0.036	0.041	0.045	0.049	0.053	0.057	0.061	0.065	0.069	0.073	0.077	0.081
140	0.029	0.034	0.038	0.042	0.046	0.050	0.055	0.059	0.063	0.067	0.071	0.076	0.080	0.084
145	0.030	0.035	0.039	0.044	0.048	0.052	0.057	0.061	0.065	0.070	0.074	0.078	0.083	0.087
150	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090
155	0.033	0.037	0.042	0.047	0.051	0.056	0.060	0.065	0.070	0.074	0.079	0.084	0.088	0.093

Skuggade områden indikerar den högsta infusionshastighet som en spruta som byts var tredje dag klarar av.

Administrering som kontinuerlig intravenös infusion med en ambulatorisk pump

Treprostinil administreras som kontinuerlig intravenös infusion via en centralvenös kateter. Ambulatorisk infusionspump används. Läkemedlet kan också tillfälligt administreras via en perifervenkanyl, som helst anläggs i en stor ven. Användning av perifer infusion under en längre tid än några timmar kan vara associerad med en ökad risk för tromboflebit (se avsnitt 4.8).

För att undvika eventuella avbrott i läkemedelsadministreringen måste patienten ha tillgång till reservinfusionspump och reservinfusionsaggregat för den händelse att administreringsutrustningen slutar fungera.

I allmänhet ska den ambulatoriska infusionspumpen som används för att administrera utspädd intravenös treprostinil ha följande egenskaper:

- 1) den ska vara liten och lätt
- 2) infusionshastigheten ska kunna justeras i steg om cirka 0,05 ml/timme. Typiska flödeshastigheter är mellan 0,4 ml och 2 ml per timme
- 3) den ska vara utrustad med larm för ocklusion/administreringsstopp, svagt batteri, programmeringsfel och motorfel
- 4) precisionen för läkemedelsadministreringen ska vara minst $\pm 6\%$ för administrerad dos per timme
- 5) den ska drivas av övertryck. Reservoiren ska vara gjord av polyvinylklorid, polypropylen eller glas.

Treprostinil ska spädas antingen med sterilt vatten för injektionsvätskor eller med 0,9 % (w/v) natriumkloridlösning för injektionsvätskor och administreras intravenöst som kontinuerlig infusion via en kirurgiskt anlagd centralvenös kvarkateter eller tillfälligt via en perifer venkanyl.

Infusionspump avsedd för intravenös läkemedelsadministrering ska användas.

När lämplig ambulatorisk infusionspump med läkemedelsreservoar används, ska en på förhand bestämd intravenös infusionshastighet väljas för att ge önskad infusionstid. Den maximala tiden under vilken utspädd treprostinil används får inte överstiga 24 timmar (se avsnitt 6.3).

Typvolymerna för läkemedelsreservoarer som används för intravenösa infusionssystem är 20, 50 eller 100 ml. När lämplig hastighet för den intravenösa infusionen (ml/timme), patientens dos (ng/kg/min) och patientens vikt (kg) har bestämts, kan koncentrationen (mg/ml) för den utspädda intravenösa treprostinillösningen beräknas med följande formel:

Steg 1

$$\text{Koncentration för utspädd intravenös treprostiniillösning (mg/ml)} = \frac{\text{Dos (ng/kg/min)} \times \text{vikt (kg)} \times 0,00006}{\text{Hastighet för intravenös infusion (ml/timme)}}$$

Mängden treprostiniil som behövs för att tillreda önskad koncentration av utspädd intravenös treprostiniillösning för en given reservoarstorlek kan därefter beräknas med följande formel:

Steg 2

$$\text{Mängd treprostiniil (ml)} = \frac{\text{Konc. för utspädd i.v. treprostiniillösning (mg/ml)}}{\text{Styrkan av treprostiniil i injektionsflaskan (mg/ml)}} \times \text{Total volym för utspädd treprostiniillösning i reservoar (ml)}$$

Den beräknade mängden av treprostiniil tillsätts sedan i reservoaren tillsammans med en tillräcklig volym utspädningsvätska (sterilt vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % natriumkloridlösning för injektionsvätskor) för att uppnå den önskade totala volymen i reservoaren.

Exempel på beräkningar för *intravenösa infusioner*:

Exempel 3:

För en person som väger 60 kg och som har ordinerats en dos på 5 ng/kg/min med en på förhand bestämd infusionshastighet på 1 ml/timme och en reservoar på 50 ml beräknas den utspädda treprostiniil -lösningens koncentration på följande sätt:

Steg 1

$$\text{Koncentration för utspädd i.v. treprostiniillösning (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/timme}} = 0,018 \text{ mg/ml} \quad (18\,000 \text{ ng/ml})$$

Mängden treprostiniil (med styrkan 1 mg/ml) som behövs för att koncentrationen av treprostiniil ska bli 0,018 mg/ml och volymen 50 ml beräknas på följande sätt:

Steg 2

$$\text{Mängd treprostiniil (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Koncentrationen för utspädd intravenös treprostiniil -lösning för personen i exempel 3 bereds således genom att 0,9 ml av treprostiniil 1 mg/ml tillsätts i lämplig reservoar tillsammans med en tillräcklig volym spädningsvätska för att uppnå en total volym på 50 ml i reservoaren. Pumpens flödes hastighet ska i detta exempel ställas in på 1 ml/timme.

Exempel 4:

För en person som väger 75 kg och som har ordinerats en dos på 30 ng/kg/min med en på förhand bestämd infusionshastighet på 2 ml/timme och en reservoar på 100 ml beräknas den utspädda treprostiniil -lösningens koncentration på följande sätt:

Steg 1

$$\begin{array}{l} \text{Koncentration för} \\ \text{utspädd i.v.} \\ \text{treprostinillösning} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/timme}} = \begin{array}{l} 0,0675 \text{ mg/ml} \\ (67\,500 \text{ ng/ml}) \end{array}$$

Mängden treprostinil (med styrkan 2,5 mg/ml) som behövs för att koncentrationen av treprostinil ska bli 0,0675 mg/ml och volymen 100 ml beräknas på följande sätt:

Steg 2

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

Koncentrationen för utspädd intravenös treprostinillösning för personen i exempel 4 bereds således genom att 2,7 ml av treprostinil 2,5 mg/ml tillsätts i lämplig reservoar tillsammans med en tillräcklig volym spädningsvätska för att uppnå en total volym på 100 ml i reservoaren. Pumpens flödes hastighet ska i detta exempel ställas in på 2 ml/timme.

Tabell 2 anger riktlinjer för hur mycket treprostinil 10 mg/ml som ska utspädas för att uppnå den volym (ml) som behövs för reservoarer på 20 ml, 50 ml eller 100 ml (motsvarande infusionshastigheter på 0,4; 1 respektive 2 ml/timme) för patienter med olika kroppsvikt, när doser på upp till 100 ng/kg/min ska administreras.

Tabell 2

Volym (ml) av treprostinil 10 mg/ml som skal spädas ut i kassetter eller sprutor																
20 ml (infusionshastighet 0,4 ml/timme), 50 ml (infusionshastighet 1 ml/timme), 100 ml kassett (infusionshastighet 2 ml/timme)																
Dos (ng/kg/min)	Patientens vikt (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0.375	0.450	0.525	0.600	0.675	0.750	0.825	0.900	0.975	1.050	1.125	1.200	1.275	1.350	1.425	1.500
55	0.413	0.495	0.578	0.660	0.743	0.825	0.908	0.990	1.073	1.155	1.238	1.320	1.403	1.485	1.568	1.650
60	0.450	0.540	0.630	0.720	0.810	0.900	0.990	1.080	1.170	1.260	1.350	1.440	1.530	1.620	1.710	1.800
65	0.488	0.585	0.683	0.780	0.878	0.975	1.073	1.170	1.260	1.350	1.463	1.560	1.658	1.755	1.835	1.950
70	0.525	0.630	0.735	0.840	0.945	1.050	1.155	1.260	1.365	1.470	1.575	1.680	1.785	1.890	1.995	2.100
75	0.563	0.675	0.788	0.900	1.013	1.125	1.238	1.350	1.463	1.575	1.688	1.800	1.913	2.025	2.138	2.250
80	0.600	0.720	0.840	0.960	1.080	1.200	1.320	1.440	1.560	1.680	1.800	1.920	2.040	2.160	2.280	2.400
85	0.638	0.765	0.893	1.020	1.148	1.275	1.403	1.530	1.658	1.785	1.913	2.040	2.168	2.295	2.432	2.550
90	0.675	0.810	0.945	1.080	1.215	1.350	1.485	1.620	1.755	1.890	2.025	2.160	2.295	2.430	2.565	2.700
95	0.713	0.855	0.998	1.140	1.283	1.425	1.568	1.710	1.853	1.996	2.138	2.280	2.423	2.565	2.708	2.850
100	0.750	0.900	1.050	1.200	1.350	1.500	1.650	1.800	1.950	2.100	2.250	2.400	2.550	2.700	2.850	3.000

Instruktion av patienter som får kontinuerlig intravenös infusion med en ambulatorisk pump

Det kliniska teamet som ansvarar för behandlingen ska säkerställa att patienten får utförliga instruktioner och att hen kan använda den valda infusionsapparaten. Patienten ska instrueras individuellt och övervakas tills hen bedöms kunna byta infusion, ändra flödes hastighet/dos enligt anvisningar och åtgärda apparatens vanliga alarm. Patienten måste instrueras i rätt aseptisk teknik för beredningen av infusionsreservoaren med treprostinil och för fyllning av infusions slangarna och kopplingarna inför infusionsstart. Skriftliga anvisningar måste finnas tillgängliga för patienten: antingen tillverkarens bruksanvisning för infusionspumpen eller skraddarsydda anvisningar som den ordinerande läkaren formulerat. Dessa anvisningar ska

omfatta instruktioner för rutinmässig läkemedelsadministrering, råd för hur ocklusion och andra pumpalarm ska hanteras samt kontaktuppgifter för nödfall.

Minimering av risken för kateterrelaterade infektioner i blodomloppet vid användning av en ambulatorisk pump

Anvisningarna i detta avsnitt kräver särskild uppmärksamhet, då de bidrar till att minimera risken för kateterrelaterade infektioner i blodomloppet hos patienter som får treprostnil som intravenös infusion med hjälp av en ambulatorisk pump (se avsnitt 4.4). Dessa råd överensstämmer med gällande riktlinjer för god medicinsk praxis för förebyggande av kateterrelaterade infektioner i blodomloppet och omfattar:

Allmänna principer

- Använd en tunnelerad centralvenös kateter med kuff och minsta möjliga antal portar.
- Sätt in den centralvenösa katetern med steril barriärteknik.
- Tillämpa noggrann handhygien och aseptisk teknik när katetern anläggs, byts ut, används eller repareras, eller när insättningsstället undersöks och/eller omläggs.
- Använd steril gasväv (som byts ut varannan dag) eller sterilt genomskinligt semipermeabelt förband (som byts ut minst var sjunde dag) för att täcka stället där katetern anlagts.
- Förbandet ska alltid bytas ut då det blir fuktigt, löst eller smutsigt, samt efter undersökning av inläggningsstället.
- Lokala antibiotiska salvor eller krämer får inte appliceras, då dessa kan främja svampinfektioner och bakterier som är resistenta mot antimikrobiella medel.

Användningstid för utspädd treprostnilösning

- Den maximala tiden under vilken utspädd treprostnil används får inte överstiga 24 timmar.

Användning av in-line 0,2 mikrometer filter

- Ett 0,2 mikrometer filter måste placeras mellan infusionsslangen och kateternavet och bytas ut en gång per dygn samtidigt som infusionsreservoaren byts ut

Ytterligare två rekommendationer som kan vara viktiga för att förebygga vattenburna gramnegativa infektioner i blodomloppet gäller hanteringen av kateternavet. Dessa är:

Användning av system med kluven skiljevägg och slutet kateternav

- Användning av ett system med slutet nav (helst med kluven skiljevägg, inte mekanisk klaff) garanterar att kateterns lumen förseglas varje gång infusionssystemet kopplas ur. Detta förebygger risken för mikrobkontamination.
- Aggregatet med kluven skiljevägg och slutet kateternav ska bytas ut var sjunde dag.

Infusionssystemets luer-lockkopplingar

Risken för kontamination med vattenburna gramnegativa organismer ökar troligen om en luerlockkoppling är våt när infusionsslangen eller det slutna kateternavet byts ut. Därför ska följande åtgärder vidtas:

- Patienten ska avrådas från att simma/bada och vata ned infusionssystemet på den plats där det ansluts till kateternavet.
- Inget vatten ska vara synligt i gängorna i luerlockkopplingarna när apparaten med slutet kateternav byts ut.
- Infusionsslangen bör endast kopplas loss från aggregatet med slutet kateternav en gång per dygn, i samband med att den byts ut.

4.3. Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot treprostiniil eller mot något hjälpämne.
- Pulmonell arteriell hypertension relaterad till veno-ocklusiv sjukdom.
- Hjärtsvikt på grund av svår vänsterkammardysfunktion.
- Kraftigt nedsatt leverfunktion (klass C enligt Child-Pugh).
- Aktivt gastrointestinalt sår, intrakraniell blödning, skada eller annat blödningstillstånd.
- Medfödda eller förvärvade klaffmissbildningar med kliniskt relevanta myokardiella funktionsstörningar som inte är relaterade till pulmonell hypertension.
- Svår ischemisk hjärtsjukdom eller instabil angina; hjärtinfarkt inom de senaste sex månaderna; inkompenserad hjärtsvikt som ej står under noggrann medicinsk övervakning; svåra arytmier; cerebrovaskulär sjukdom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke) inom de senaste 3 månaderna.

4.4. Varningar och försiktighet

Beslutet att inleda behandling med treprostiniil bör fattas efter beaktande av att de kontinuerliga infusionerna sannolikt kommer att behöva göras under en längre period. Patientens förmåga att acceptera och vara ansvarig för ett katetersystem och infusionsapparat måste därför övervägas noggrant.

Treprostiniil är en potent pulmonell och systemisk vasodilatator. Hos försökspersoner med lågt systemiskt arteriellt blodtryck kan treprostiniilbehandling öka risken för systemisk hypotoni. Behandling rekommenderas inte till patienter med ett systoliskt blodtryck som understiger 85 mmHg.

Det systemiska blodtrycket och hjärtfrekvensen bör kontrolleras under alla dosförändringar, med anvisningar om att stoppa infusionen om patienten utvecklar symtom på hypotoni eller om det systoliska blodtrycket blir 85 mmHg eller lägre. Abrupt utsättande eller plötsliga markanta sänkningar av treprostiniildosen kan orsaka en rekyleffekt med avseende på lungartärtrycket (se avsnitt 4.2).

Om en patient som behandlas med treprostiniil drabbas av lungödem bör eventuell associerad pulmonell veno-ocklusiv sjukdom övervägas. Behandlingen ska stoppas.

Patienter med obesitas (BMI större än 30 kg/m²) har långsammare clearance för treprostiniil.

Fördelen med subkutan treprostiniilbehandling till patienter med svår pulmonell arteriell hypertension (NYHA-klass IV) har inte fastställts.

Nytta/risk-förhållandet för treprostiniil har inte studerats vid pulmonell arteriell hypertension associerad med vänster-höger-shunt, portahypertension eller HIV-infektion.

För patienter med nedsatt lever- och njurfunktion ska doseringen göras med försiktighet (se 4.2).

Försiktighet tillråds även i situationer där treprostiniil kan öka risken för blödning genom att hämma trombocyttaggregationen.

Detta läkemedel innehåller 75 mg natrium per injektionsflaska (20 ml), vilket motsvarar 3,75 % av WHO:s rekommenderade maximala natriumintag per dag för en vuxen (2 g).

Samtidig administrering av en cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzymhämmare (t.ex. gemfibrozil) kan öka exponeringen (både C_{max} och AUC) för treprostiniil. Ökad exponering ökar sannolikt biverkningarna i samband med administrering av treprostiniil. Sänkning av treprostiniildosen bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av en CYP2C8-enzyminducerare (t.ex. rifampicin) kan minska exponeringen för treprostinil. Minskad exponering minskar sannolikt den kliniska effektiviteten. Höjning av treprostinildosen bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Biverkningar som beror på det intravenösa läkemedelsadministreringssystemet:

Infektioner i blodomloppet associerade med centralvenösa katetrar och sepsis har rapporterats hos patienter som fått treprostinil som intravenös infusion. Riskerna anses bero på läkemedelsadministreringssystemet. En retrospektiv undersökning genomförd av Centers for Disease Control vid sju centra i USA, där man använde intravenös treprostinil med en ambulatorisk pump för behandling av PAH, visade att incidensen av kateterrelaterade infektioner i blodomloppet var 1,10 fall per 1 000 kateterdygn. Läkare med kliniskt ansvar ska vara medvetna om spektrat av gramnegativa och grampositiva organismer som kan infektera patienter som använder centralvenös kateter under en lång tid. Därför bör treprostinil helst administreras som utspädd lösning i form av kontinuerlig subkutan infusion.

Det kliniska teamet som ansvarar för behandlingen ska säkerställa att patienten får utförliga instruktioner och att hen kan använda den valda infusionsapparaten (se avsnitt 4.2).

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samband som bör övervägas

+ Diuretika, blodtryckssänkande medel eller andra vasodilatatorer

Samtidig administrering av treprostinil med diuretika, blodtryckssänkande medel eller andra vasodilatatorer ökar risken för systemisk hypotoni.

+ Trombocyttaggregationshämmande medel, inklusive NSAID-medel och antikoagulantia

Treprostinil kan hämma trombocytfunktionen. Samtidig administrering av treprostinil och trombocyttaggregationshämmande medel, inklusive NSAID-medel, läkemedel som verkar via kväveoxidfrisättning eller antikoagulantia kan öka blödningsrisken. Noggrann övervakning av patienter som tar antikoagulantia bör ske enligt gängse medicinska rekommendationer vid kontroll av sådana behandlingar. Undvik samtidig användning av andra trombocyttaggregationshämmande medel till patienter som tar antikoagulantia. Kontinuerlig subkutan infusion av treprostinil hade ingen effekt på farmakodynamiken och farmakokinetiken för en singeldos (25 mg) warfarin. Det finns inga tillgängliga data om potentiella interaktioner som leder till en ökad blödningsrisk om treprostinil ordineras samtidigt med läkemedel som verkar via kväveoxidfrisättning.

+ Furosemid

Plasmaclearance för treprostinil kan minska något hos patienter som behandlas med furosemid. Denna interaktion beror förmodligen på vissa gemensamma metabola drag för de båda preparaten (glukuronidering av en karboxylgrupp).

+ Cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzyminducerare/hämmare

Gemfibrozil: Farmakokinetikstudier på människa med oralt treprostinildiolamin indikerade att samtidig administrering av cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzymhämmaren gemfibrozil fördubblar exponeringen (både C_{max} och AUC) för treprostinil. Det har inte fastställts om säkerheten och effekten för treprostinil via den parenterala (subkutan eller intravenöst) vägen förändras av CYP2C8-hämmare. Om en CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil, trimetoprim och deferasirox) läggs till eller tas bort från patientens medicinering efter titreringsperioden bör en justering av treprostinildosen övervägas.

Rifampicin: Farmakokinetikstudier på människa med oralt treprostinildiolamin indikerade att samtidig administrering av CYP2C8-enzyminduceraren rifampicin minskar exponeringen för

treprostinil (med cirka 20 %). Det har inte fastställts om säkerheten och effekten för treprostinil via den parenterala (subkutant eller intravenöst) vägen förändras av rifampicin. Om rifampicin läggs till eller tas bort från patientens medicinerings efter titreringsperioden bör en justering av treprostinildosen övervägas.

CYP2C8-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört) kan minska exponeringen för treprostinil. Om en CYP2C8-inducerare läggs till eller tas bort från patientens medicinerings efter titreringsperioden bör en justering av treprostinildosen övervägas.

+ **Bosentan**

I en farmakokinetikstudie på människa som utfördes med bosentan (250 mg/dag) och treprostinildiolamin (oral dos 2 mg/dag) observerades inga farmakokinetiska interaktioner mellan treprostinil och bosentan.

+ **Sildenafil**

I en farmakokinetikstudie på människa som utfördes med sildenafil (60 mg/dag) och treprostinildiolamin (oral dos 2 mg/dag) observerades inga farmakokinetiska interaktioner mellan treprostinil och sildenafil.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data beträffande användning av treprostinil till gravida kvinnor saknas. Djurstudier är otillräckliga med avseende på graviditet (se 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. treprostinil ska användas under graviditet endast om de förväntade fördelarna för modern överväger den eventuella risken för fostret.

Kvinnor som kan bli gravida

Preventivmedelsanvändning rekommenderas under behandling med treprostinil.

Amning

Det är inte känt om treprostinil utsöndras i bröstmjolk. Ammande kvinnor som tar treprostinil ska rådas att avbryta amningen.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid inledning av behandlingen eller vid dosjusteringar kan biverkningar som symtomatisk systemisk hypotoni eller yrsel uppstå, vilket kan leda till försämrad förmåga att köra bil eller använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Biverkningar av treprostinil som observerats i placebokontrollerade studier och efter godkännandet för marknadsföring redovisas efter frekvens enligt följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Tabulerad sammanfattning över biverkningar

ORGANSYSTEM	BIVERKNING	FREKVENNS
	Huvudvärk	Mycket vanliga

Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga
Hjärtat	Hjärtsvikt med hög hjärtminutvolym	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Vasodilatation, vallningar	Mycket vanliga
	Hypotoni	Vanliga
	Blödning [§]	Vanliga
	Tromboflebit*	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Diarré, illamående	Mycket vanliga
	Kräkningar	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Mycket vanliga
	Klåda	Vanliga
	Generaliserat hudutslag (makulärt eller papulärt)	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Smärta i käkarna	Mycket vanliga
	Myalgi, artralgi	Vanliga
	Smärta i armar eller ben	Vanliga
	Skelettsmärta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta på infusionsstället, reaktion på infusionsstället, blödning eller hematom.	Mycket vanliga
	Ödem	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Infektioner i blodloppet associerade med centralvenösa katetrar, sepsis, bakteremi **	Ingen känd frekvens
	Infektion på infusionsstället, subkutan abscess på infusionsstället	Ingen känd frekvens
	Cellulit	Ingen känd frekvens

* Fall av tromboflebit i samband med perifer intravenös infusion har rapporterats.

** **Livshotande fall och fall med dödlig utgång har rapporterats.**

§ Se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar"

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödning

Blödningar var vanliga, vilket kunde förutses i denna patientpopulation där en hög andel patienter behandlades med antikoagulantia. På grund av dess effekter på trombocyttaggregation

kan treprostnil öka risken för blödning, vilket bekräftats genom en ökad incidens av näsblödningar och gastrointestinala blödningar (inklusive mag-tarmblödningar, rektala blödningar, tandköttsblödningar och melena) i kontrollerade kliniska prövningar. Det fanns även rapporter om hemopty, hematemes och hematuri, men dessa förekom i samma eller lägre frekvens jämfört med placebogruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdoser

Symtom vid överdosering med treprostnil liknar de effekter som vanligtvis begränsar dosökningar, bland annat vallningar, huvudvärk, hypotoni, illamående, kräkning och diarré. Patienter som får symtom på överdos ska genast avbryta behandlingen eller minska dosen av treprostnil beroende på hur allvarliga symtomen är, tills symtomen på överdos har gått tillbaka. Dosering ska sedan inledas på nytt med försiktighet under medicinsk kontroll, och patienten ska följas upp noggrant för ifall oönskade symtom skulle återkomma.

Det finns ingen känd antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Trombocytaggregationshämmande medel, exkl. heparin. ATC-kod: B01A C21

Verkningsmekanism

Treprostnil är en prostacyklinanalog.

Den utövar en direkt vasodilaterande effekt på den pulmonella och systemiska cirkulationen och hämmar trombocytaggregation.

Hos djur reducerar den vasodilatoriska effekten efterbelastningen i vänster och höger kammare, samt ökar hjärtminutvolymen och slagvolymen. Effekten av treprostnil på hjärtfrekvensen hos djur är dosberoende. Inga större effekter har observerats på AV-överledningen.

Data beträffande effekten hos vuxna med pulmonell arteriell hypertension:

Studier med subkutant administrerat treprostnil

Två fas III randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar har genomförts med treprostnil administrerat via kontinuerlig subkutan infusion hos försökspersoner med stabil pulmonell arteriell hypertension. Totalt 469 vuxna var inkluderade i de två prövningarna: 270 hade idiopatisk eller ärftlig pulmonell arteriell hypertension (treprostnilgrupp = 134 patienter; placebo-grupp = 136 patienter), 90 patienter hade pulmonell arteriell hypertension associerad med

bindvävssjukdom (huvudsakligen skleroderma) (treprostnilgrupp = 41 patienter; placebogrupp = 49 patienter) och 109 patienter hade pulmonell arteriell hypertension associerad med medfödd hjärtsjukdom med vänster-höger-shunt (treprostnil = 58 patienter; placebo = 51 patienter). Vid baslinjen var medelsträckan för 6-minuters gångtest 326 meter \pm 5 i gruppen som fick treprostnil via subkutan infusion och 327 meter \pm 6 i gruppen som fick placebo. Vid båda de jämförda behandlingarna ökades dosen progressivt under studiens gång, i enlighet med symtom på pulmonell arteriell hypertension och klinisk tolerans. Medeldosen som uppnåddes efter 12 veckor var 9,3 ng/kg/min i treprostnilgruppen och 19,1 ng/kg/min i placebogruppen. Efter 12 veckors behandling var medelvariationen i 6-minuters gångtest jämfört med baslinjen, beräknat på den globala populationen i båda prövningarna, -2 meter \pm 6,61 meter hos de patienter som fick treprostnil och -21,8 meter \pm 6,18 meter i placebogruppen. Dessa resultat återspeglade en behandlingseffekt med ett medelvärde på 19,7 meter ($p = 0,0064$) från 6-minuters gångtest jämfört med placebo för den globala populationen för båda de två prövningarna. Medelförändringarna jämfört med baslinjevärdena för hemodynamiska parametrar (genomsnittligt pulmonellt arteriellt tryck (mPAP)), medeltryck i höger förmak (RAP), lungkärlsmotstånd (PVR), hjärtindex (CI) och blandad venös syrgasmättnad (SvO₂) visade att treprostnil var överlägset jämfört med placebo. Förbättringen av tecken och symtom på pulmonell arteriell hypertension (synkope, yrsel, bröstsmärta, trötthet och dyspné) var statistiskt signifikant ($p < 0,0001$). Dessutom förbättrades skattningen av dyspné-trötthet och dyspnépoäng enligt Borg hos patienter som behandlades med treprostnil efter 12 veckor ($p < 0,0001$). Analys av ett kombinerat kriterium som associerade en förbättring i träningskapacitet (6-minuters gångtest) med minst 10 % jämfört med baslinje efter 12 veckor, med en förbättring med minst en NYHA-klass jämfört med baslinje efter 12 veckor, samt med avsaknad av försämring i pulmonell arteriell hypertension och avsaknad av rapporterade dödsfall före vecka 12 för den globala populationen i båda studierna, visade att andelen av försökspersonerna i treprostnilgruppen som svarade var 15,9 % (37/233), jämfört med 3,4 % (8/236) av försökspersonerna i placebogruppen. En analys av subgrupper i den globala populationen visade en statistiskt signifikant behandlingseffekt av treprostnil jämfört med placebo i 6-minuters gångtest hos subpopulationen med försökspersoner som hade idiopatisk eller ärftlig pulmonell arteriell hypertension ($p=0,043$), men inte hos subpopulationen med försökspersoner som hade pulmonell arteriell hypertension associerad med skleroderma eller medfödd hjärtsjukdom.

Effekten som sågs vid det primära effektmåttet (dvs. förändringen i 6-minuters gångtest efter 12 veckors behandling) var mindre än den som sågs i historiska kontroller med bosentan, iloprost och epoprostenol.

Inga studier som direkt jämför treprostnil med epoprostenol i form av intravenös infusion har utförts.

Inga specifika studier har gjorts på barn med pulmonell arteriell hypertension (PAH).

Det saknas data från kliniska prövningar utförda med aktiv komparator på patienter med PAH.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa uppnås steady-state plasmakoncentrationer vanligtvis inom 15–18 timmar efter inledande av subkutan eller intravenös infusion med treprostnil. Steady-state plasmakoncentrationer av treprostnil står i proportion till dosen vid infusionshastigheter på 2,5–125 ng/kg/min.

Vid subkutan och intravenös administrering av treprostiniil påvisades bioekvivalens vid steady-state vid doser på 10 ng/kg/min.

Distribution

Medelvärdet för distributionsvolymen för treprostiniil var mellan 1,11 och 1,22 l/kg.

Metabolism och eliminering

Medelvärdet för skenbar eliminationshalveringstid efter subkutan administrering var 1,32-1,42 timmar efter 6-timmarsinfusioner, 4,61 timmar efter 72-timmarsinfusioner och 2,93 timmar efter infusioner som pågick minst 3 veckor. Plasmaclearance varierade från 586,2 till 646,9 ml/kg/timme. Clearance är lägre för försökspersoner med obesitas (BMI > 30 kg/m²).

I en studie som genomfördes på friska frivilliga försökspersoner med [¹⁴C] radioaktivt treprostiniil, återfanns 78,6 % respektive 13,4 % av den subkutana radioaktiva dosen i urin respektive feces under en period om 224 timmar. Ingen enskild huvudmetabolit observerades. Fem metaboliter upptäcktes i urinen, varierande från 10,2 % till 15,5 % av den administrerade dosen. De fem metaboliterna utgjorde sammanlagt 64,4 % av den administrerade dosen. Tre är produkter av oxidation av 3-hydroxioktylsidokedjan, en är ett derivat av glukuronidkonjugattyp (treprostiniilglukuronid) och en är oidentifierad. Endast 3,7 % av dosen återfanns i urinen i form av oförändrad moderssubstans.

I en farmakokinetisk studie på 14 friska frivilliga försökspersoner med treprostiniildoser på mellan 2,5 och 15 ng/kg/min administrerade som subkutan infusion under sju dagar uppnådde steady-state-treprostiniilkoncentrationerna i plasma toppvärden två gånger (kl. 01.00 respektive kl. 10.00) och dalvärden två gånger (kl. 07.00 respektive kl. 16.00). Toppkoncentrationerna var cirka 20 % till 30 % högre än dalvärdena.

En *in vitro*-studie påvisade ingen hämmande potential för treprostiniil beträffande humana mikrosomala cytokrom P450-isoenzymerna i levern (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A).

Dessutom hade administreringen av treprostiniil ingen inducerande effekt på mikrosomalt protein i levern, totalt innehåll av cytokrom (CYP) P450 eller på aktiviteterna för isoenzymerna CYP1A, CYP2B och CYP3A. Läkemedelsinteraktionsstudier har genomförts med paracetamol (4 g/dag) och warfarin (25 mg/dag) på friska frivilliga försökspersoner. Dessa studier visade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för treprostiniil. I en studie som genomfördes med warfarin fann man ingen märkbar farmakodynamisk eller farmakokinetisk interaktion mellan treprostiniil och warfarin.

Metabolismen för treprostiniil involverar främst CYP2C8.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion:

Hos patienter med portopulmonell hypertension och lindrigt (n=4) eller måttligt (n=5) nedsatt leverfunktion hade treprostiniil vid en subkutan dos på 10 ng/kg/min i 150 minuter en AUC_{0-24 h}, som ökade med 260 % respektive 510 %, jämfört med friska försökspersoner. Hos patienter med nedsatt leverfunktion reducerades clearance med upp till 80 % jämfört med friska vuxna (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som kräver dialys (n=8), ändrades inte AUC_{0-inf} signifikant jämfört med friska försökspersoner, vid administrering av en oral dos om 1 mg treprostiniil före och efter dialys.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

I 13- och 26-veckorsstudier orsakade kontinuerliga subkutana infusioner av treprostiniilnatrium reaktioner på infusionsstället hos råtta och hund (ödem/erytem, knölar/svullnader, smärta/beröringskänslighet). Hos hund observerades allvarliga kliniska effekter (hypoaktivitet, kräkningar, lös avföring och ödem på infusionsstället) och dödsfall (associerat med intestinal invagination av tunntarmen och rektal prolaps) hos djur som fått > 300 ng/kg/min. Ett medelvärde vid steady-state av treprostiniilnivåer i plasma på 7,85 ng/ml uppmättes hos dessa djur. Plasmanivåer i denna storleksordning kan uppnås hos människa vid behandling med treprostiniilinfusioner på > 50 ng/kg/min.

Eftersom en kontinuerlig tillräcklig exponering för treprostiniil inte har kunnat visas för någon dos som testats i reproduktionsstudierna på råtta, så kan dessa studier vara otillräckliga för att visa eventuella effekter på fertilitet, prenatal och postnatal utveckling.

Inga långsiktiga djurstudier har utförts för att evaluera treprostiniils karcinogena potential. Mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* påvisade ingen mutagen eller klastogen effekt för treprostiniil.

Sammanfattningsvis har gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, och reproduktionseffekter inte visat några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Metakresol
Natriumcitrat
Natriumhydroxid, för pH-justering
Saltsyra (koncentrerad), för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2. Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, förutom sterilt vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % (w/v) natriumkloridlösning för injektionsvätskor (se avsnitt 6.6).

6.3. Hållbarhet

Oöppnat: 3 år

Efter första öppnandet: 30 dagar

Hållbarhet vid användning med kontinuerlig subkutan administrering

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av en reservoar (spruta) med utspädd treprostiniil som administreras subkutant har visats för upp till 72 timmar vid 37 °C. Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser.

Hållbarhet vid kontinuerlig intravenös administrering med ambulatorisk pump

Kemisk och fysikalisk stabilitet för en reservoar (spruta) med utspädd treprostiniillösning administrerad genom intravenös infusion har visats för upp till 48 timmar vid 2-8 °C, 20-25 °C och 40 °C.

För att minimera risken för infektioner i blodomloppet får den maximala användningstiden för den utspädda treprostinillösningen emellertid inte överstiga 24 timmar.

Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart, såvida inte spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om användningen inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser efter öppnande. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska av klart glas med en 20 mm mörkgrå gummiprop av bromobutylmed fyra markeringar med 90° sinsemellan och en ring i mitten, förseglad med ett rött 20 mm snäpplock.

Injektionsflaskorna är förpackade i en ytterkartong.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Treprostinil ska användas utan **utspätt** om det administreras genom kontinuerlig subkutan infusion (se avsnitt 4.2).

Treprostinil -lösning **ska spädas ut** med sterilt vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 % (w/v)) natriumkloridlösning injektionsvätska om det administreras genom kontinuerlig intravenös infusion (se avsnitt 4.2).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mtnr 36641

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-09-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023.06.21