

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Treposa 1 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 1 mg treprostiinia treprostiiniliumina.

Yksi 10 ml liuosta sisältävä injektiopullo sisältää 10 mg treprostiinia treprostiiniliumina.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

natrium: enintään 36,8 mg (1,6 mmol) 10 ml:n injektiopulloa kohden

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos:

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä isotoninen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia ja jonka pH-arvo on 6,0–7,2.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Idiopaattisen tai perinnöllisen pulmonaalihypertension (PAH) hoito rasiuksensiedon 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

Treposa annetaan jatkuvana ihon alle annettavana tai laskimonsisäisenä infuusiona.

Keskuslaskimokatetrien pitkäaikaiskäyttöön liittyvien riskien vuoksi, vakavat verenkierron infektiot mukaan lukien, (laimentamaton) ihonalainen infuusio on suositeltavin antotapa. Jatkuva laskimonsisäistä infuusiota tulee käyttää vain niille potilaille, joiden tila on stabiloitu ihonalaisen treprostiini-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, infuusionopeudeksi vähennetään 0,625 ng/kg/min.

Annoksen muutokset

Infuusionopeutta lisätään lääkärin valvonnassa 1,25 ng:n/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 teho säilyi tärkeimmissä 12 viikon tutkimuksissa ainoastaan, jos annosta nostettiin keskimäärin 3–4 kertaa kuukaudessa. Jatkuvien annostuksen muuttamisten tarkoituksena on saavuttaa annos, joka lievittää pulmonaalihypertension oireita ja minimoi treprostiiniin liialliset farmakologiset vaikutukset.

Haittavaikutukset, kuten punehtuminen, päänsärky, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, ovat tavallisesti annettua treprostiiniannoksesta riippuvia. Ne saattavat hävitä hoidon edetessä, mutta jos ne jatkuvat tai potilas ei siedä niitä, infuusionopeutta voidaan vähentää niiden voimakkuuden vähentämiseksi.

Kliinisten tutkimusten seurantavaiheissa 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.

Lihavilla potilailla (joiden paino on ≥ 30 % yli ihannepainon) alkuannoksen ja sitä seuraavien annoslisäysten tulee perustua ihannepainoon.

Treprostiinihoidon äkillinen keskeyttäminen tai nopeasti tehtävät annostuksen huomattavat pienennykset voivat aiheuttaa rebound-ilmionä pulmonaalihypertension pahenemisen. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää treprostiinihoidon keskeyttämistä ja käynnistää infuusio mahdollisimman pian uudelleen äkillisen vahingossa tapahtuneen annoksen pienennyksen tai annostelun keskeytyksen jälkeen. Lääketieteellisen koulutuksen saaneen hoitohenkilökunnan tulee valita paras vaihtoehto treprostiini-infuusion uudelleenaloitukseen tapauskohtaisesti. Useimmissa tapauksissa treprostiini-infuusio voidaan aloittaa uudelleen muutaman tunnin keskeytyksen jälkeen samalla annostelunopeudella. Pitempiaikainen keskeytys voi edellyttää treprostiiniannoksen uudelleentitrausta.

Iäkkäät potilaat

Treprostiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi 65-vuotiaita ja sitä vanhempia potilaita, jotta olisi voitu määrittää, onko hoitovaste heillä erilainen verrattuna nuorempiin potilaisiin. Populaatiofarmakokinetiikka-analyysissa treprostiiniin puhdistuma plasmasta oli 20 % alhaisempi. Yleisesti tulee noudattaa varovaisuutta, kun valitaan annosta iäkkäälle potilaalle, ja tulee ottaa huomioon iäkkäillä useammin esiintyvä heikentynyt maksan, munuaisten tai sydämen toiminta, samanaikainen muu sairaus tai muu lääkehoito.

Pediatriiset potilaat

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.

Riskipopulaatiot

Heikentynyt maksan toiminta

Plasman treprostiiniilistius (AUC, pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala plasmassa) suurenee lievässä maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh-luokka A) 260 % ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh-luokka B) 510 %. Treprostiiniin puhdistuma plasmasta väheni jopa 80 % lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Sen vuoksi maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta systeemisen

altistuksen suurenemisriskin vuoksi, koska se voi heikentää hoidon siedettävyyttä ja johtaa annosriippuvaisten hättävien vaikutusten lisääntymiseen.

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Treprostitiili ei poistu elimistöstä dialyysillä (ks. *Farmakokinetiikka* 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. Treprostitiili-infuusiota pienennetään ensin hitaasti 2,5 ng/kg/min. Kun uusi treprostitiiliannostus on ollut käytössä vähintään 1 tunnin ajan, epoprostenolihoito voidaan aloittaa enintään annostuksella 2 ng/kg/min. Tämän jälkeen treprostitiiliannosta 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

Treposa annetaan jatkuvana ihonalaisena infuusiona subkutaanikatetrin 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 antolaitteissa ilmenee tahaton toimintahäiriö.

Laimentamattoman Treposa-valmisteen ihonalaiseen antoon käytettävän mukana kannettavan infuusiopumpun tulee olla ominaisuuksiltaan:

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

Säiliön materiaalina tulee olla polyvinyylidikloridi, polypropeeni tai lasi.

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

Infuusioletkun huuhteleminen sen ollessa kytkettynä potilaaseen voi johtaa tahattomaan yliannostukseen.

Infuusionopeudet ∇ (ml/h) lasketaan seuraavalla laskukaavalla:

$\nabla \text{ (ml/h)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times W \text{ (kg)} \times 0,00006/\text{treprostitiilipitoisuus (mg/ml)}$

D = määrätty annostus ng/kg/min
W = potilaan paino kilogrammoina

Treposa on saatavana pitoisuuksina 1, 2,5, 5 ja 10 mg/ml.

Ihonalainen Treposa-infuusio **annetaan laimentamatta** lasketulla nopeudella (ml/h), joka perustuu potilaalle määrättyyn annokseen (ng/kg/min), hänen painoonsa (kg) ja injektiopullossa olevan Treposa-valmisteen vahvuuteen (mg/ml). Käytön aikana yksittäisen laimentamattoman Treposasäiliön (ruiskun) anto saa kestää enintään 72 tuntia 37 °C:n lämpötilassa. Ihonalaisen infuusion nopeus lasketaan seuraavan kaavan mukaan:

$$\text{Ihonalaisen infuusion nopeus (ml/h)} = \frac{\text{Annos (ng/kg/min)} \times \text{Paino (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Treposa-injektiopullon vahvuus (mg/ml)}}$$

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

Seuraavassa on *ihonalaista infuusiota* koskevia esimerkkilaskelmia:

Esimerkki 1:

Jos 60 kg painavalle potilaalle käytetään suositeltua aloitusannosta 1,25 ng/kg/min Treposa-injektiopullon sisältämää valmistetta, jonka vahvuus on 1 mg/ml, infuusionopeus lasketaan seuraavasti:

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

Esimerkki 2:

Jos 65 kg painavalle potilaalle käytetään suositeltua aloitusannosta 40 ng/kg/min Treposa-injektiopullon sisältämää valmistetta, jonka vahvuus on 5 mg/ml, infuusionopeus lasketaan seuraavasti:

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

Taulukossa 1 on ohjeet **ihonalaisen** Treposa 1 mg/ml -infuusion antonopeudesta eripainoisille potilaille; suurin annos 42,5 ng/kg/min.

Taulukko 1:

Ihonalais e en annosteluun tarkoit etun pumpun infuusionope usasetukset (ml/h) Treposa-valmiste en antoa varten, kun treprostiniilin vahvuus on 1 mg/ml

Annos (ng/kg/min)	Potilaan paino (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	0,034	0,037	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,050	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,095	0,100	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,086	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143
25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,216	0,228	0,240
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255

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

(Infuusionopeus 0,034 ml/h 72 tunnin kuluessa vastaa tilavuutta 2,448 ml.)

Anto jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona ulkoisen mukana kannettavan pumpun avulla

Treposa annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta ulkoisen 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.

Yleisesti ottaen laimennetun Treposa-valmiste en laskimonsisäiseen antoon käytettävän ulkoisen mukana kannettavan infuusiopumpun tulee olla ominaisuuksiltaan:

- 1) pieni ja kevyt
- 2) infuusionopeuden säädettävyys noin 0,05 ml:n/tunti lisäyksinä. Tyypillinen infuusionopeus 0,4–2 ml/tunti.
- 3) varustettu tukkeuman / lääkkeen annon keskeytymisen, akun tyhjentymisen, ohjelmavirheen ja moottorin toimintahäiriön hälyttimellä
- 4) tarkkuus $\pm 6\%$ ohjelmoidusta tuntiannoksesta tai parempi

5) ylipainetoimintainen. Säiliön materiaalina tulee olla polyvinyylikloridi, polypropeeni tai lasi.

Treposa laimennetaan joko steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä tai 0,9-prosenttisella (paino/tilavuus) natriumkloridi-injektioliuoksella. Se annetaan laskimonsisäisesti jatkuvana infuusiona, joko kirurgisesti asennetun keskuslaskimokatettrin tai väliaikaisesti perifeerisen laskimokanyylin kautta laskimonsisäiseen lääkkeen annosteluun tarkoitetun infuusiopumpun avulla.

Sopivaa ulkoista mukana kannettavaa infuusiopumppua ja -säiliötä käytettäessä valitaan ensin ennalta määritetty laskimonsisäisen infuusion nopeus, jotta saavutetaan halutun mittainen infuusion kesto. Laimennetun Treposa-infuusion enimmäiskesto on 24 tuntia (ks. kohta 6.3).

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

Vaihe 1

$$\begin{array}{l} \text{Laimennetun} \\ \text{laskimon-} \\ \text{sisäisesti} \\ \text{annettavan} \\ \text{treprostiinilin} \\ \text{pitoisuus} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{\text{Annos (ng/kg/min)} \times \text{Paino (kg)} \times 0,00006}{\text{Laskimonsisäisen infuusion nopeus (ml/h)}}$$

Säiliön koon edellyttämä Treposa-valmisteen määrä tarvittavan laskimonsisäisesti annettavan laimennetun treprostiinilipitoisuuden saavuttamiseksi voidaan tällöin laskea seuraavan kaavan mukaan:

Vaihe 2

$$\begin{array}{l} \text{Treposa-valmisteen} \\ \text{määrä} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Laimennetun} \\ \text{laskimonsisäisesti} \\ \text{annettavan} \\ \text{treprostiinilin pitoisuus} \\ \text{(mg/ml)} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{Treposa-injektiopullon} \\ \text{vahvuus} \\ \text{(mg/ml)} \end{array}} \times \begin{array}{l} \text{Laimennetun treprostiiniliuoksen} \\ \text{kokonaistilavuus säiliössä} \\ \text{(ml)} \end{array}$$

Säiliöön lisätään laskelman mukainen määrä Treposa-valmistetta sekä riittävä määrä laimennusainetta (steriiliä injektioneesteisiin käytettävää 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 määritetty laskimonsisäisen infuusion nopeus on 1 ml/h ja säiliön tilavuus on 50 ml, laimennetun laskimonsisäisesti annosteltavan treprostiiniliuoksen pitoisuus lasketaan seuraavasti:

Vaihe 1

$$\begin{array}{l} \text{Laimennetun} \\ \text{laskimon-} \\ \text{sisäisesti} \\ \text{annettavan} \\ \text{treprostiinin} \\ \text{pitoisuus} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ \text{(18 000 ng/ml)}$$

0,018 mg:n/ml laimennetun treprostiinin kokonaispitoisuuden ja 50 ml:n kokonaistilavuuden edellyttämä Treposa-valmisteen määrä (kun käytetyn injektiopullon vahvuus on 1 mg/ml) lasketaan seuraavasti:

Vaihe 2

$$\begin{array}{l} \text{Treposa} \\ \text{-valmisteen määrä} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Esimerkin 3 mukaisen henkilön tarvitsema laimennetun laskimonsisäisesti annettavan treprostiinin pitoisuus saataisiin siis lisäämällä sopivaan säiliöön 0,9 millilitraa Treposa-injektiopullon sisältämää valmistetta, jonka vahvuus on 1 mg/ml, sekä riittävä määrä laimennusainetta, jotta kokonaistilavuudeksi säiliössä saadaan 50 ml liuosta. Esimerkin mukaisessa tilanteessa pumpun infuusionopeudeksi asetettaisiin 1 ml/h.

Esimerkki 4:

Jos 75 kg painavalle henkilölle käytetään annosta 30 ng/kg/min ja ennalta määritetty laskimonsisäisen infuusion nopeus on 2 ml/h ja säiliön tilavuus on 100 ml, laimennetun laskimonsisäisesti annosteltavan treprostiiniliuoksen pitoisuus lasketaan seuraavasti:

Vaihe 1

$$\begin{array}{l} \text{Laimennetun} \\ \text{laskimon-} \\ \text{sisäisesti} \\ \text{annettavan} \\ \text{treprostiinin} \\ \text{pitoisuus} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67 500 ng/ml)}$$

0,0675 mg:n/ml laimennetun treprostiinin kokonaispitoisuuden ja 100 ml:n kokonaistilavuuden edellyttämä Treposa-valmisteen määrä (kun käytetyn injektiopullon vahvuus on 2,5 mg/ml) lasketaan seuraavasti:

Vaihe 2

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

Esimerkin 4 mukaisen henkilön tarvitsema laimennetun laskimonsisäisesti annettavan treprostiinin pitoisuus saataisiin siis lisäämällä sopivaan säiliöön 2,7 millilitraa Treposa-valmistetta, jonka vahvuus on 2,5 mg/ml, sekä riittävä määrä laimennusainetta, jotta kokonaistilavuudeksi säiliössä saadaan 100 ml liuosta. Esimerkin mukaisessa tilanteessa pumpun infuusionopeudeksi asetettaisiin 2 ml/h.

Taulukossa 2 on ohjeet Treposa-valmisteen (vahvuus 1 mg/ml) tilavuudesta (millilitroina) valmistettaessa laimennoksia säiliöihin, joiden tilavuus on 20 ml, 50 ml tai 100 ml (jolloin vastaava infuusionopeus on 0,4, 1 tai 2 ml/h), eripainoisille potilaille; suurin annos 42,5 ng/kg/min.

Taulukko 2:

Treposa 1,0 mg/ml -valmisteen tilavuus (ml), joka laimennetaan lääkesäiliöihin tai ruis kuihin 20 ml:n (0,4 ml:n/h infuusionopeus), 50 ml:n (1 ml:n/h infuusionopeus), 100 ml:n lääkesäiliö (2 ml:n/h infuusionopeus)																
Annos (ng/kg/min)	Potilaan paino (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,094	0,113	0,131	0,150	0,169	0,188	0,206	0,225	0,244	0,263	0,281	0,300	0,319	0,338	0,356	0,375
2,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
3,75	0,281	0,338	0,394	0,450	0,506	0,563	0,619	0,675	0,731	0,788	0,844	0,900	0,956	1,013	1,069	1,125
5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
6,25	0,469	0,563	0,656	0,750	0,844	0,938	1,031	1,125	1,219	1,313	1,406	1,500	1,594	1,688	1,781	1,875
7,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
8,75	0,656	0,788	0,919	1,050	1,181	1,313	1,444	1,575	1,706	1,838	1,969	2,100	2,231	2,363	2,494	2,625
10	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
11,25	0,844	1,013	1,181	1,350	1,519	1,688	1,856	2,025	2,194	2,363	2,531	2,700	2,869	3,038	3,206	3,375
12,5	0,938	1,125	1,313	1,500	1,688	1,875	2,063	2,250	2,438	2,625	2,813	3,000	3,188	3,375	3,563	3,750
13,75	1,031	1,238	1,444	1,650	1,856	2,063	2,269	2,475	2,681	2,888	3,094	3,300	3,506	3,713	3,919	4,125
15	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
16,25	1,219	1,463	1,706	1,950	2,194	2,438	2,681	2,925	3,169	3,413	3,656	3,900	4,144	4,388	4,631	4,875
17,5	1,313	1,575	1,838	2,100	2,363	2,625	2,888	3,150	3,413	3,675	3,938	4,200	4,463	4,725	4,988	5,250
18,75	1,406	1,688	1,969	2,250	2,531	2,813	3,094	3,375	3,656	3,938	4,219	4,500	4,781	5,063	5,344	5,625
20	1,500	1,800	2,100	2,400	2,700	3,000	3,300	3,600	3,900	4,200	4,500	4,800	5,100	5,400	5,700	6,000
21,25	1,594	1,913	2,231	2,550	2,869	3,188	3,506	3,825	4,144	4,463	4,781	5,100	5,419	5,738	6,056	6,375
22,5	1,688	2,025	2,363	2,700	3,038	3,375	3,713	4,050	4,388	4,725	5,063	5,400	5,738	6,075	6,413	6,750
23,75	1,781	2,138	2,494	2,850	3,206	3,563	3,919	4,275	4,631	4,988	5,344	5,700	6,056	6,413	6,769	7,125
25	1,875	2,250	2,625	3,000	3,375	3,750	4,125	4,500	4,875	5,250	5,625	6,000	6,375	6,750	7,125	7,500
27,5	2,063	2,475	2,888	3,300	3,713	4,125	4,538	4,950	5,363	5,775	6,188	6,600	7,013	7,425	7,838	8,250
30	2,250	2,700	3,150	3,600	4,050	4,500	4,950	5,400	5,850	6,300	6,750	7,200	7,650	8,100	8,550	9,000
32,5	2,438	2,925	3,413	3,900	4,388	4,875	5,363	5,850	6,338	6,825	7,313	7,800	8,288	8,775	9,263	9,750
35	2,625	3,150	3,675	4,200	4,725	5,250	5,775	6,300	6,825	7,350	7,875	8,400	8,925	9,450	9,975	10,500
37,5	2,813	3,375	3,938	4,500	5,063	5,625	6,188	6,750	7,313	7,875	8,438	9,000	9,563	10,125	10,688	11,250
40	3,000	3,600	4,200	4,800	5,400	6,000	6,600	7,200	7,800	8,400	9,000	9,600	10,200	10,800	11,400	12,000
42,5	3,188	3,825	4,463	5,100	5,738	6,375	7,013	7,650	8,288	8,925	9,563	10,200	10,838	11,475	12,113	12,750

Jatkuvaa laskimonsisäistä infuusihoitoa ulkoisen mukana kannettavan pumpun avulla saavien potilaiden opastus

Hoidosta vastaavan henkilökunnan on varmistettava, että potilas on saanut kaiken asianmukaisen opastuksen ja osaa käyttää valittua infuusiolaitetta. Henkilökohtaista opastusta ja valvontaa tulee jatkaa, kunnes potilaan arvioidaan pystyvän vaihtamaan infuusion, muuttamaan infuusionopeutta/annosta ohjeen mukaan sekä selviytymään tavallisista laitteen hälytyksistä. Potilaalle tulee neuvoa treprostinili-infuusiosäiliön käyttöön ja infuusiolaitteen letkujen ja liitäntöjen 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 pumppuun liittyvien hälytysten varalta, sekä tiedot siitä, keneen tulee ottaa yhteyttä hätätilanteessa.

Katetriin liittyvän verenkierron infektiotekin minimointi ulkoista mukana kannettavaa pumppua käytettäessä

Seuraaviin seikkoihin tulee kiinnittää erityistä huomiota katetriin liittyvien verenkierron infektioiden riskin minimoimiseksi potilailla, jotka saavat treprostiniili-infuusiohoitoa laskimonsisäisesti käyttämällä ulkoista mukana kannettavaa pumppua (ks. kohta 4.4). Ohjeistus noudattaa tämänhetkisiä hoitosuosituksia, jotka tähtäävät katetreihin liittyvien verenkierron infektioiden torjuntaan, ja se käsittää seuraavaa:

Yleiset periaatteet

- Sellaisen kalvosimella varustetun ja tunneloidun keskuslaskimokatetrin käyttö, jossa on mahdollisimman vähän portteja.
- Keskuslaskimokatetrin asennus steriiliä tekniikkaa noudattaen.
- Asianmukaisen käsihygienian ja aseptisen tekniikan noudattaminen katetrin asennuksen, vaihdon, käytön ja korjauksen yhteydessä sekä katetrin sisäänvientikohtaa tutkittaessa ja/tai siihen sidettä laitettaessa.
- Katetrin sisäänvientikohta tulee peittää steriilillä harsotaitoksella (joka vaihdetaan joka toinen päivä) tai steriilillä läpinäkyvällä puoliläpäisevällä siteellä (joka vaihdetaan vähintään kerran viikossa).
- Side tulee vaihtaa, mikäli se kastuu, löystyy tai likaantuu, sekä aina katetrin sisäänvientikohdan tutkimuksen jälkeen.
- Paikallisesti käytettäviä antibioottisalvoja ja -voiteita ei tule käyttää, koska ne voivat edistää sieni-infektioiden ja antibioottiresistenttien bakteerien kasvua.

Laimennetun Treposa-liuoksen käytön kesto

- Laimennettu valmiste tulee käyttää 24 tunnin kuluessa.

0,2 mikrometrin suodattimen käyttö infuusiojärjestelmässä

- Infuusioletkun ja katetrin kannan välillä on oltava 0,2 mikrometrin suodatin, joka vaihdetaan 24 tunnin välein infuusiosäiliön vaihdon yhteydessä.

Lisäksi katetrin kannan hoitoon liittyy kaksi muuta suositusta, joilla voi olla tärkeä merkitys veden kautta välittyvien gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamien verenkierron infektioiden ehkäisemiseksi. Näitä toimenpiteitä ovat:

Umpikantainen katetri, jossa on jaettu väliseinä

- Umpikantaisen katetrin käytöllä (jossa on mieluummin jaettu väliseinä kuin mekaaninen venttiili) varmistetaan, että katetrin lumen pysyy suljettuna aina infuusiojärjestelmän ollessa irrotettuna. Tämä estää mikrobikontaminaatiolle altistumisen riskin.
- Umpikantainen katetri, jossa on jaettu väliseinä, tulee vaihtaa 7 päivän välein.

Infuusiojärjestelmän luer lock -yhteenliitännät

Veden kautta kulkeutuvien gramnegatiivisten bakteerien kontaminaation riski todennäköisesti kasvaa, mikäli järjestelmän luer lock -yhteenliitäntä on märkä joko infuusioletkun tai umpikantaisen katetrin vaihdon aikana.

Sen vuoksi

- uimista ja katetrin kannassa olevan infuusiojärjestelmän upottamista veteen tulee välttää.
- umpikantaista katetriä vaihdettaessa luer lock -liitännän kierteissä ei tulisi näkyä lainkaan vettä.
- infuusioletku tulee irrottaa umpinaisesta katetrin kannasta ainoastaan 24 tunnin välein vaihdon aikana.

Jatkuvan laskimoinfuusion antaminen Treposa-valmisteen laskimonsisäiseen antoon tarkoitettulla kehoon täysin implantoitavalla pumpulla

Treposa-valmiste voidaan antaa jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta käyttämällä Treposa-valmisteen laskimonsisäiseen antoon tarkoitettua kirurgisesti asetettavaa kehoon täysin implantoitavaa infuusiopumppua, jossa on hälytin (integroituna tukkeutuman ja akun tyhjentymisen hälytykset) ja sisäinen 0,22 mikrom:n suodatin verenkierron infektioriskin vähentämiseksi. Implantoitavia vakiovirtausnopeuspumppuja on saatavana eri säiliötilavuuksina ja malleina, jotka sopivat yksilöllisen infuusioannoksen antoon ja joiden avulla vältetään ali- ja yliannostustilanteet. Välikalvon käyttöään on oltava vähintään 500 pistosta täyttöportin ja 250 pistosta katetrin osalta.

Noudata tarkasti pumpun valmistajan laatimassa käyttöoppaassa mainittuja pumpun valmistelua, implantointia, seurantaa ja uudelleentäyttöä koskevia ohjeita.

Saatavissa olevien säilyvyyttä koskevien kokeellisten tietojen perusteella on suositeltavaa käyttää implantoitavan pumpun säiliön täyttämiseen suurempaa pitoisuutta kuin 0,5 mg/ml, jos se on mahdollista (ks. kohta 6.3). Täydelliset tiedot painoon ja pumpun ominaisuuksiin perustuvia laskelmia varten ovat pumpun valmistajan laatimassa käyttöoppaassa.

Jatkuva laskimonsisäinen infuusio implantoitavalla pumpulla on rajattava sellaisten valikoitujen potilaiden hoitoon, jotka sietävät itse toimenpiteen ja joiden on jo osoitettu sietävän treprostiinia, joiden tila on stabiili treprostiini-infuusiohoitossa ja jotka eivät enää siedä tai eivät sovellu käyttämään ulkoista pumppua tai kieltäytyvät lääkkeen antamisesta ihon alle tai laskimoon ulkoisella pumpulla.

Aloitusannos implantoitavalla pumpulla on sama kuin vakioannos ulkoisella infuusiopumpulla antotapojen vaihtamishetkellä. Implantoitavaa pumppua ei ole tarkoitettu aloitusannoksen säätämiseen.

Vain pätevät infuusiojärjestelmän toimintaan ja käyttöön koulutuksen saaneet lääkärit saavat implantoida infuusiopumpun.

Pumpun saa täyttää uudelleen vain sairaalassa ja vain ne pätevät terveydenhuollon ammattilaiset, jotka ovat saaneet koulutuksen infuusiojärjestelmän toimintaan ja sen käyttöön valmistajan laatiman käyttöoppaan ohjeiden mukaisesti ja joilla on valmius hoitaa pumppua ympäröivään ihonalaiskudokseen tahattomasti annetusta treprostiini-injektioista tai treprostoniilivuodosta mahdollisesti aiheutuvia komplikaatioita.

Implantoitavien vakiovirtausnopeusinfuusiopumppujen käytössä saattaa esiintyä infuusionopeuden poikkeamia käytön aikana. Implantoidun pumpun turvallinen kliininen käyttö varmistetaan siten, että pumpun käyttöön perehtynyt terveydenhuollon ammattilainen vertaa todellista kliinistä virtausnopeutta jokaisella uudelleentäyttökerralla mitattuun pumpussa jäljellä olevaan lääkemäärään. Asianmukaiset toimenpiteet on varmistettava jokaisella uudelleentäyttökerralla pumpun valmistajan laatimasta käyttöoppaasta.

Potilasta on kehotettava ottamaan tukkeutumahälytyksen yhteydessä välittömästi yhteyttä hoitoyksikköön sairaalassa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Laskimoja ahtauttavaan tautiin 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 hankinnainen läppävika, johon liittyy kliinisesti merkittävä pulmonaalihypertensiosta riippumaton sydänlihaksen toimintahäiriö
- Vaikea sepelvaltimotauti tai epävakaa rintakipu; sydäninfarkti kuluneiden kuuden kuukauden aikana; kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, jos potilas ei ole tarkassa lääkärin seurannassa; vaikeat rytmihäiriöt; aivoverisuonitapahtumat (esim. TIA, aivohalvaus) kuluneiden kolmen kuukauden aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Päätettäessä treprostiinilihoidon aloittamisesta tulee huomioida, että jatkuvaa infuusiota on hyvin todennäköisesti jatkettava pitkäkestoisesti. Näin ollen potilaan kyky hyväksyä kestopatetti ja infuusiopumppu sekä kyky huolehtia niistä on arvioitava tarkoin.

Treprostiinili on vahva keuhkojen ja systeemisen verenkierron verisuonia laajentava lääkeaine. Henkilöillä, joilla systeeminen valtimopaine on matala, treprostiinilihoito voi lisätä systeemisen hypotension vaaraa. Hoitoa ei suositella annettavaksi potilaille, joiden systolinen valtimopaine on alle 85 mmHg.

On suositeltavaa, että systeemistä verenpainetta ja sydämen sykettä tarkkaillaan annostuksen muutosten aikana ja neuvotaan lopettamaan infuusio, jos hypotensio-oireita ilmenee, tai jos systolinen verenpaine on 85 mmHg tai matalampi.

Treprostiinilihoidon äkillinen keskeyttäminen tai nopeasti tehtävät annostuksen huomattavat pienennykset voivat aiheuttaa rebound-ilmionä pulmonaalihypertension pahenemisen (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla ilmenee keuhkopöhö treprostiinilihoidon aikana, keuhkolaskimoita ahtauttavan taudin mahdollisuus on otettava huomioon. Hoito tulee keskeyttää.

Lihavilla potilailla (painoindeksi yli 30 kg/m²) treprostiinili poistuu elimistöstä hitaammin.

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

Treprostiinilihoidon tehon ja turvallisuuden suhdetta ei ole tutkittu sydämen vasemmalta oikealle suuntautuvaan oikovirtaukseen, porttilaskimon hypertensioon tai HIV-infektioon liittyvän pulmonaalihypertension yhteydessä.

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

Varovaisuutta kehotetaan noudattamaan sellaisissa tiloissa, joissa treprostiinili saattaa aiheuttaa lisääntyneen vuotoriskin ehkäisemällä verihiutaleiden aggregaatiota.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 36,8 mg natriumia per 10 ml:n injektio-pullo, joka vastaa 1,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Sytokromi P450 (CYP)2C8 -entsyymien estäjien (esim. gemfibrotsiilin) samanaikainen antaminen voi lisätä treprostiiniliälistusta (sekä C_{max}- että AUC-arvoja). Lisääntynyt altistus lisää todennäköisesti treprostiinilin antamiseen liittyviä haittatapahtumia. Treprostiinilin annostuksen pienentämistä on harkittava (ks. kohta 4.5).

CYP2C8-entsyymien indusoijan (esim. rifampisiinin) samanaikainen antaminen voi vähentää treprostiiniliälistusta. Vähentynyt altistus vähentää todennäköisesti kliinistä tehokkuutta. Treprostiinilin annostuksen suurentamista on harkittava (ks. kohta 4.5).

Laskimonsisäiseen lääkkeenantojärjestelmään liittyvät haittatapahtumat

Laskimonsisäistä treprostinili-infuusiohoitoa saavilla potilailla on raportoitu keskuslaskimokatetriin liittyviä verenkierron infektiota ja sepsistä. Nämä riskit ovat yhdistettävissä lääkkeenantojärjestelmään. Yhdysvaltain tartuntatautiviraston CDC:n retrospektiivisessä tutkimuksessa oli mukana seitsemän Yhdysvalloissa sijaitsevaa tutkimuskeskusta, joissa annettiin laskimonsisäistä treprostinilihoitoa pulmonaalihypertension hoitoon käyttämällä ulkoista mukana kannettavaa pumpppua. Tutkimuksessa todettiin katetreihin liittyvien verenkierron infektioiden ilmaantuvuudeksi 1,10 tapahtumaa 1 000:ta katetripäivää kohti. Kliinikoiden tulee olla tietoisia erilaisista gramnegatiivisista ja grampositiivisista mikrobeista, jotka voivat keskuslaskimokatetrin pitkäaikaiskäytössä aiheuttaa potilaille infektiota. Jatkuva ihonalainen hoito laimentamattomalla Treposa-valmisteella on sen vuoksi suositeltava antotapa.

Infektoriski, mukaan lukien verenkierron infektoriski, on merkittävästi pienempi kehoon täysin implantoitun pumpun kuin ulkoisen mukana kannettavan pumpun käytössä.

Hoidosta vastaavan henkilökunnan on varmistettava, että potilas on saanut kaiken asianmukaisen opastuksen ja osaa käyttää valittua infuusiolaitteistoa (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomioitavat yhteisvaikutukset

+ Diureetit, verenpaine lääkkeet tai muut vasodilatoivat valmisteet

Treprostinilin samanaikainen käyttö diureettien, verenpaine lääkkeiden tai muiden vasodilatoivien valmisteiden kanssa lisää systeemisen hypotension vaaraa.

+ Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet, mukaan lukien tulehduskipulääkkeet ja antikoagulantit

Treprostinili saattaa estää verihiutaleiden toimintaa. Treprostinilin samanaikainen käyttö verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkeaineiden kanssa saattaa lisätä verenvuotovaaraa. Näitä valmisteita ovat mm. tulehduskipulääkkeet (NSAIDit), typpioksidin luovuttajat ja antikoagulantit. Antikoagulantteja käyttävien potilaiden valvonnasta tulee huolehtia tarkoin tällaisten hoitojen tavanomaisten lääketieteellisten seurantasuosistusten mukaisesti. Samanaikaista muiden verihiutaleiden toimintaa ehkäisevien valmisteiden käyttöä tulee välttää potilailla, jotka käyttävät antikoagulantteja. Jatkuva ihonalainen treprostinili-infuusio ei vaikuttanut varfariinin yksittäisannoksen (25 mg) farmakodynamiikkaan tai farmakokinetiikkaan. Treprostinilin ja typpioksidin luovuttajien samanaikaisen käytön aiheuttamista verenvuotoriskiä lisäävistä mahdollisista yhteisvaikutuksista ei ole saatavilla tietoa.

+ Furosemiidi

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

+ Sytokromi P450 (CYP)2C8 -entsyymien indusoijat/estäjät

Gemfibrotsiili – Ihmisten farmakokineettiset tutkimukset suun kautta otettavalla treprostinilidiolamiinilla osoittivat, että sytokromi P450 (CYP)2C8 -entsyymien estäjän, gemfibrotsiilin, samanaikainen antaminen kaksinkertaistaa treprostinililistuksen (sekä C_{max} - että AUC-arvot). Ei ole määritetty, muuttavatko CYP2C8:n estäjät parenteraalisesti (ihon alle tai laskimoon) annettavan treprostinilin turvallisuutta ja tehoa. Jos CYP2C8:n estäjä (esim. gemfibrotsiili, trimetopriimi ja deferasiroksi) lisätään potilaan lääkitykseen tai poistetaan potilaan lääkityksestä lääkkeen titrausjakson jälkeen, treprostinilin annoksen säätämistä on harkittava.

Rifampisiini – Ihmisten farmakokineettiset tutkimukset suun kautta otettavalla treprostinilidiolamiinilla osoittavat, että CYP2C8-entsyymien indusoijan, rifampisiinin, samanaikainen antaminen vähentää treprostinililistusta (noin 20 %). Ei ole määritetty, muuttaako rifampisiini

parenteraalisesti (ihon alle tai laskimoon) annettavan treprostinilin turvallisuutta ja tehoa. Jos rifampisiini lisätään potilaan lääkitykseen tai poistetaan potilaan lääkityksestä lääkkeen titrausjakson jälkeen, treprostinilin annoksen säätämistä on harkittava.

CYP2C8:n indusojat (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) voivat vähentää treprostinilialtistusta. Jos CYP2C8:n indusojia lisätään potilaan lääkitykseen tai poistetaan potilaan lääkityksestä lääkkeen titrausjakson jälkeen, treprostinilin annoksen säätämistä on harkittava.

+ Bosentaani

Bosentaanilla (250 mg/vrk) ja treprostinilidiolamiinilla (suun kautta 2 mg/vrk) suoritetussa ihmisä koskevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu treprostinilin ja bosentaanin välisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

+ Sildenafilii

Sildenafililla (60 mg/vrk) ja treprostinilidiolamiinilla (suun kautta 2 mg/vrk) suoritetussa ihmisä koskevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu treprostinilin ja sildenafiliilin välisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja treprostinilin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskauteen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmiselle aiheutuvaa riskiä ei tunneta. Treprostinilia tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos mahdollinen hyöty äidille oikeuttaa sikiölle aiheutuvan mahdollisen riskin.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Treprostinilihoidon aikana suositellaan raskaudenehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö treprostinili ihmisen rintamaitoon. Imettäviä, treprostinilihoitoa saavia naisia on kehoitettava lopettamaan imettäminen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hoidon aloittamiseen tai annostuksen muutoksiin saattaa liittyä haittavaikutuksia, kuten oireista systeemistä hypotensiota tai heitehuimausta, jotka voivat heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut treprostinilin 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).

Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmän luokka	Haittavaikutus	Yleisyysluokka
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Yleinen
Verisuonisto	Vasodilataatio, punehtuminen	Hyvin yleinen
	Hypotensio	Yleinen
	Verenvuototapahtuma [§]	Yleinen

	Tromboflebiitti*	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	Hyvin yleinen
	Kutina	Yleinen
	Yleistyneet ihottumat (luonteeltaan makulaarisia tai papulaarisia)	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Leukakipu	Hyvin yleinen
	Lhaskipu, nivelkipu	Yleinen
	Raajakipu	Yleinen
	Luukipu	Tuntematon
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan reaktio, verenvuoto tai hematooma	Hyvin yleinen
	Turvotus	Yleinen
Veri ja imukudos	Trombosytopenia	Tuntematon
Infektiot	Keskuslaskimokatetriin liittyvä verenkierron infektio, sepsis, bakteremia**	Tuntematon
	Infuusiokohdan infektio, infuusiokohdan ihonalainen absessi	Tuntematon
	Selluliitti	Tuntematon
Sydän	Sydämen suureen minuuttitilavuuteen liittyvä vajaatoiminta	Tuntematon

* Perifeeriseen laskimoinfuusioon liittyviä tromboflebiittitapauksia on raportoitu.

** **Hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.**

§ Katso kohta ”Valikoitujen haittatapahtumien kuvaus”

Valikoitujen haittatapahtumien kuvaus

Verenvuototapahtumat

Verenvuototapahtumat olivat yleisiä, kuten oli odotettua potilasryhmässä, josta suuri osa sai antikoagulanttihoitoa. Koska treprostiniililla on vaikutuksia verihiutaleiden aggregaatioon, se saattaa lisätä verenvuotovaaraa; kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin nenäverenvuotojen ja maha-suolikanavan verenvuotojen (mukaan lukien maha-suolikanavan, peräsuolen ja ikenien verenvuotojen ja veriulosteen) ilmaantuvuuden lisääntymistä. Myös veriysköksiä, verioksennuksia ja verivirtsaisuutta raportoitiin, mutta niiden esiintymistiheys oli sama tai harvempi kuin lumelääkettä saaneen ryhmän.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 todennäköisesti rajoittavat vaikutukset. Näitä ovat punetuminen, päänsärky, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Yliannostusoireiden ilmetessä potilaan on oireiden vaikeusasteen mukaan välittömästi joko pienennettävä treprostiniiliannostaan tai keskeytettävä hoito siihen saakka,

kunnes yliannostusoireet väistyvät. Uudelleenannostelu on aloitettava varovaisesti lääkärin valvonnassa ja potilasta on seurattava tarkkaan epätoivottujen oireiden uusiutumisen varalta.

Tunnettua antidoottia ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: AGGREGAATION ESTÄJÄT LUKUUN OTTAMATTA
HEPARIINIA

ATC-koodi: B01AC21

Vaikutusmekanismi:

Treprostinili on prostasykliniagonisti.

Sillä on suora verisuonia laajentava vaikutus keuhkojen ja elimistön valtimoverenkierrossa, ja se estää verihitaleiden aggregaatiota.

Eläimillä tällaiset verisuonia laajentavat vaikutukset vähentävät oikean ja vasemman kammion jälkikuormitusta ja lisäävät sydämen minuuttitilavuutta ja iskuvoimaa. Treprostinilin vaikutus eläinten sydämen sykkeeseen vaihtelee annostuksen mukaan. Merkittäviä sydämen johtumiseen kohdistuvia vaikutuksia ei ole havaittu.

Tiedot tehosta pulmonaalihypertensiota sairastavilla aikuisilla:

Ihonalaisesti annosteltua treprostinilia koskevat tutkimukset

Jatkuvana ihonalaisena infuusiona annettuna treprostinililla 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 (treprostiniliryhmä = 134 potilasta, lumelääkeryhmä = 136 potilasta), 90 potilasta sairasti sidekudossairauteen (pääasiassa skleroderma) liittyvää pulmonaalihypertensiota (treprostiniliryhmä = 41 potilasta, lumelääkeryhmä = 49 potilasta), ja 109 potilasta sairasti synnynnäisestä sydänsairaudesta johtuvaa vasemmalta oikealle suuntautuvaan oikovirtaukseen liittyvää pulmonaalihypertensiota (treprostinili = 58 potilasta, lumelääke = 51 potilasta). Alkutilanteessa 6 minuutin kävelytestin keskimääräinen tulos oli 326 ± 5 metriä treprostinilia ihonalaisena infuusiona saaneessa ryhmässä ja 327 ± 6 metriä lumelääkettä saaneessa ryhmässä. Kummankin verrattavana olevan hoidon annostusta lisättiin asteittain tutkimuksen aikana pulmonaalihypertension oireiden ja hoidon kliinisen siedettävyyden perusteella. 12 viikon jälkeen saavutettu annostus oli keskimäärin 9,3 ng/kg/min treprostiniliryhmässä 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 treprostinilia saaneilla potilailla ja $-21,8$ metriä $\pm 6,18$ metriä lumelääkeryhmässä. Nämä tulokset kuvastivat hoidon keskimääräistä tehoa 6 minuutin kävelytestin tuloksella 19,7 metriä ($p = 0,0064$) verrattuna lumelääkkeeseen kummankin tutkimuksen kokonaispopulaation osalta. Keskimääräiset muutokset verrattuna alkutilanteen hemodynaamisiin muuttujiin (keskimääräinen keuhkovaltimopaine [PAPm], oikea eteisaine [RAP], keuhkoverenkierron vastus [PVR], sydämen minuutti-indeksi [CI] ja laskimoiden happikylläisyys [SvO_2]) osoittivat treprostinilin paremmuuden verrattuna lumelääkkeeseen. Pulmonaalihypertension merkit ja oireet (pyörtyminen, huimaus, rintakipu, väsymys ja hengenahdistus) lievittyivät tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$). Lisäksi treprostinilihoitoa saaneiden potilaiden hengenahdistusta ja väsymystä mittaava luokitus ja Borgin hengenahdistusta mittaava pisteytys paranivat 12 viikon jälkeen ($p < 0,0001$). Treprostinilille vasteen saaneiden tutkittavien määräksi osoitettiin 15,9 % (37/233) ja lumelääkkeelle vasteen saaneiden tutkittavien määräksi osoitettiin 3,4 % (8/236) analyysissa, jossa yhdistettiin seuraavat kriteerit: fyysisen suorituskyvyn (6 minuutin kävelytesti) paraneminen vähintään 10 % 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 kokonaispopulaatioissa ilmoitettu kuolemia ennen viikkoa 12. Kokonaispopulaation alaryhmäanalyysi osoitti treprostitiilin hoitovaikutuksen olevan tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen 6 minuutin kävelytestissä niiden tutkittavien alaryhmässä, joilla oli idiopaattinen tai perinnöllinen pulmonaalihypertensio ($p = 0,043$), mutta ei niiden tutkittavien alaryhmässä, joilla oli sklerodermaan tai synnynnäiseen sydänsairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio.

Havaittu vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan (ts. muutos 6 minuutin kävelytestissä 12 viikon hoidon jälkeen) oli pienempi kuin aiemmissa vertailututkimuksissa bosentaanilla, iloprostilla ja epoprostenolilla.

Treprostitiilin ja epoprostenolin laskimoon annettavien infuusioiden suoraa vertailevaa tutkimusta ei ole tehty.

Pulmonaalihypertensiota sairastavilla lapsilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia.

Kliinisistä tutkimuksista, joissa pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla käytettäisiin aktiivista lääkettä vertailuaineena, ei ole tietoja.

5.2 Farmakokineetiikka

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

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

Eliminaation keskimääräinen näennäinen puoliintumisaika 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. Treprostitiilin keskimääräinen jakautumistilavuus oli 1,11–1,22 l/kg ja puhdistuma plasmasta 586,2–646,9 ml/kg/h. Lihavilla potilailla (painoindeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$) puhdistuma on pienentynyt.

Terveillä vapaaehtoisilla ^{14}C -leimatulla radioaktiivisella treprostitiilillä 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 %:iin annetusta annoksesta. Nämä viisi metaboliittia yhdessä käsittivät kaikkiaan 64,4 %. Näistä kolme on muodostunut 3-hydroksyylioktyyli-sivuketjun hapettumisen tuotteena, yksi on glukuronidikonjugaattijohdos (treprostitiiliglukuronidi) ja yksi on tunnistamaton. Vain 3,7 % annoksesta mitattiin virtsasta muuttumattomana kanta-aineena.

Seitsemän päivän mittaisessa 14 terveellä vapaaehtoisella tehdyssä pitkäkestoisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa treprostitiilia annettiin ihonalaisena infuusiona 2,5–15 ng/kg/min, treprostitiilin 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 treprostitiili ei estä ihmisen maksan mikrosomaalisia sytokromi P450 -isoentsyymejä (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A).

Treprostitiilihoito ei myöskään vaikuttanut indusoivasti maksan mikrosomaaliseen proteiiniin, P450-sytokromin kokonaissisältöön (CYP) tai CYP1A-, CYP2B- ja CYP3A-isoentsyymien aktiivisuuteen.

Parasetamolilla (4 g/vrk) ja varfariinilla (25 mg/vrk) on tehty lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia terveillä tutkittavilla. Näissä tutkimuksissa eivät osoitettu kliinisesti merkittävää farmakokineettistä vaikutusta treprostiniiliin farmakokinetikkaan. Varfariinilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu ilmeistä farmakodynaamista tai farmakokineettistä yhteisvaikutusta treprostiniiliin ja varfariinin välillä.

Treprostiniilin metabolia liittyy pääasiassa CYP2C8:aan.

Erityisryhmät

Heikentynyt maksan toiminta:

Porttilaskimon hypertensioon liittyvää pulmonaalihypertensiota ja lievää (n = 4) tai keskivaikeaa (n = 5) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla treprostiniilihoito ihonalaisesti annoksella 10 ng/kg/min 150 minuutin ajan tuotti $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvon, joka oli 260–510 % korkeampi terveisiin tutkittaviin verrattuna. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuma heikkeni jopa 80 % verrattuna terveisiin aikuisiin (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta:

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka tarvitsivat dialyysihoidoa (n = 8), suun kautta ennen dialyysia ja sen jälkeen annetun 1 mg:n treprostiniilikerta-annoksen jälkeinen $AUC_{0-\infty}$ -arvo ei poikennut merkittävästi terveiden tutkittavien arvosta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

13 ja 26 viikon pituisissa eläinkokeissa jatkuvat ihonalaiset treprostiniilinatruuminfuusiot aiheuttivat infuusiokohdan reaktioita rotille ja koirille (turvotusta/punoitusta, patteja/turpoamista, kipua/kosketusarkuutta). Koirilla todettiin vaikeita kliinisiä vaikutuksia (hypoaktiivisuus, oksentelu, löysä uloste ja infuusiokohdan turvotus) ja kuolemantapauksia (liittyen suolentuppeumiin ja peräsuolen esiinluiskahdukseen) niillä eläimillä, jotka saivat hoitoa ≥ 300 ng/kg/min. Näillä eläimillä mitattu keskimääräinen plasman vakaan tilan treprostiniilipitoisuus oli 7,85 ng/ml. Tämän tasoiset plasman pitoisuudet ihmisillä voidaan saavuttaa, kun treprostiniili-infuusioita annetaan annoksilla > 50 ng/kg/min.

Koska jatkuvasti riittävää treprostiniilialtistusta ei ole osoitettu millään annostuksella rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, nämä tutkimukset saattavat olla riittämättömiä koskien mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen sekä sikiön syntymää edeltävään ja syntymän jälkeiseen kehitykseen.

Pitkäaikaisia eläinkokeita treprostiniilin karsinogeenisuuden arvioimista varten ei ole toteutettu. *In vitro*- ja *in vivo*-genotoksisuustutkimuksissa treprostiniililla ei osoitettu olevan mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia.

Yhteenvetona voidaan todeta, että farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Kloorivetyhappo, konsentraatti pH:n säätämiseen
Metakresoli
Natriumhydroksidi
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä tai 0,9-prosenttista (w/v) natriumkloridi-injektioliuosta lukuun ottamatta (ks. kohta 6.6).

6.3 Kesto aika

Myyntipakkauksessa olevan lääkevalmisteen kesto aika: 3 vuotta

Kesto aika injektio pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 vuorokautta 30 °C:ssa

Kesto aika jatkuvan ihonalaisen infuusion aikana

Ihonalaisena infuusiona annettavaa laimentamatonta treprostiinia sisältävän yksittäisen säiliön (ruiskun) on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti, fysikaalisesti ja mikrobiologisesti stabiilina enintään 72 tuntia 37 °C:ssa. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kesto aika jatkuvan laskimonsisäisen infuusion aikana käytettäessä ulkoista mukana kannettavaa pumppua

Laskimonsisäisenä infuusiona annettavaa laimennettua treprostiiniliuosta sisältävän yksittäisen polyvinyylikloridi-, polypropeeni- tai lasisäiliön (ruiskun) on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti, fysikaalisesti ja mikrobiologisesti stabiilina enintään 48 tuntia 37 °C:ssa (jopa niin alhaisella kuin 0,004 mg:n/ml vahvuudella). Verenkierron infektoriskin minimoimiseksi laimennettu treprostiini tulee käyttää 24 tunnin kuluessa. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kesto aika laskimonsisäisen annon aikana käytettäessä implantoitavaa pumppua, joka on tarkoitettu Treposa-valmisteen laskimonsisäiseen antoon

Laskimoon infuusiona annettavan laimennetun tai laimentamattoman Treposa-liuoksen on osoitettu pysyvän implantoitavassa pumpussa käytön aikana kemiallisesti, fysikaalisesti ja mikrobiologisesti stabiilina enintään 30 päivän ajan 37 °C:ssa 0,5 mg/ml:n pitoisuutena (alin pitoisuus). Muut säilytysajat ja -olosuhteet käytön aikana ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita (käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet, ks. kohta 6.3).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

10 millilitraa 10 ml:n tyyppi I kirkkaasta lasista valmistetussa injektio pullossa, joka on sinetöity teflonpäällysteisellä kumitulpalla ja varustettu keltaisella korkilla; yhden injektio pullon pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Treposa-valmistetta käytetään **laimentamattomana**, mikäli se annetaan jatkuvana ihonalaisena infuusiona (ks. kohta 4.2).

Mikäli Treposa annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona, se **tulee laimentaa** steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä tai 0,9-prosenttisella (paino/tilavuus) natriumkloridi-injektionesteellä (ks. kohta 4.2).

Mikäli Treposa-liuos annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona kirurgisesti asetetun implantoitavan pumpun avulla, se **tulee laimentaa** 0,9-prosenttisella (paino/tilavuus) natriumkloridi-injektionesteellä (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32155

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.12.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.06.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Treposa 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 1 mg treprostnil som treprostnilnatrium.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 10 mg treprostnil som treprostnilnatrium.

Hjälpämne med känd effekt:

natrium: maximalt 36,8 mg (1,6 mmol) per 10 ml injektionsflaska

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gul isotonisk lösning utan synliga partiklar, pH 6,0–7,2.

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

Treposa 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 (outspädd) som administreringsätt för preparatet. Kontinuerlig intravenös infusion ska reserveras för patienter som stabiliserats med subkutan treprostnilinfusion och som inte längre kan tolerera den subkutana administreringsvägen och vars risknivå anses vara acceptabel.

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

Vuxna

Inledande behandling för vuxna 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 ska infusionshastigheten reduceras till 0,625 ng/kg/min.

Dosjusteringar

Infusionshastigheten bör ökas stegvis under medicinsk övervakning med 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 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 \geq 30 % över idealvikt) skall 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 avbrott på några timmar kan treprostinilinfusionen oftast inledas på nytt med samma dos; längre avbrott kan kräva återtitrering av treprostinildosen.

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 skall dosvalet för äldre göras med försiktighet och det skall spegla den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion, samt av åtföljande sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling.

Pediatrik population

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 iaktas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion, då detta kan reducera tolerabiliteten och leda till en ökning av dosberoende biverkningar.

Den initiala treprostinildosen skall sänkas till 0,625 ng/kg/min och stegvisa dosökningar skall göras försiktigt.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Treprostinil elimineras inte via dialys (se Farmakokinetiska egenskaper [5.2]).

Tillvägagångssätt vid övergång till behandling med intravenöst epoprostenol

När övergång till intravenöst epoprostenol är nödvändig, skall övergångsfasen utföras under noggrann medicinsk övervakning. Följande förslag på behandlingsschema kan fungera som riktlinje vid övergång. Infusion med treprostinil bör först minskas sakta med 2,5 ng/kg/min. Efter minst 1 timme med den nya treprostinildosen kan behandling med epoprostenol inledas med en maximal dos på 2 ng/kg/min. Treprostinildosen 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

Treposa 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 infusionsset finnas tillgänglig som reserv till patienten om administreringsutrustningen skulle drabbas av ett tillfälligt tekniskt fel.

Den infusionspump som används för att administrera utspädd Treposa subkutant 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 $\pm 6\%$ av den programmerade infusionshastigheten
- 5) vara övertrycksdriven (kontinuerligt eller pulserande).

Reservoaren måste vara tillverkad av polyvinylklorid, polypropen eller glas.

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

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

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

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

D = ordinerad dos uttryckt som ng/kg/min

W = patientens kroppsvikt uttryckt i kg

Treposa finns i koncentrationer om 1, 2,5, 5 och 10 mg/ml.

För subkutan infusion **levereras Treposa utan ytterligare spädning** med en beräknad subkutan infusionshastighet (ml/timme) baserat på en patients dos (ng/kg/min), vikt (kg) och styrka (mg/ml) av använt Treposa. Under användning kan en enda behållare (spruta) med utspädd Treposa administreras upp till 72 timmar vid 37 °C. Den subkutana infusionshastigheten beräknas med följande formel:

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

*Konverteringsfaktor på 0,00006 = 60 min/timme x 0,00001 mg/ng

Exempel på beräkningar för *subkutan infusion*:

Exempel 1:

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

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

Exempel 2:

För en 65 kg person med en dos på 40 ng/kg/min med 5 mg/ml Treposa beräknas infusionshastigheten på följande sätt:

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

Tabell 1 anger riktlinjer beträffande **subkutan** infusionshastighet för Treposa 1 mg/ml för patienter med olika kroppsvikt motsvarande doser med upp till 42,5 ng/kg/min.

Tabell 1:

Inställning av infusionshastighet med subkutan pump (ml/timme) för Treposa vid en treprostinkoncentration av 1 mg/ml

Dos (ng/kg/min)	Patientens vikt (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	0,034	0,037	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,050	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,095	0,100	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,086	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143
25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,216	0,228	0,240
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255

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

(En infusionshastighet på 0,034 ml/timme under 72 timmar motsvarar en volym på 2,448 ml.)

Administrering som kontinuerlig intravenös infusion med en extern ambulatorisk pump

Treposa administreras som kontinuerlig intravenös infusion via en centralvenös kateter. En extern ambulatorisk infusionspump används. Läkemedlet kan också tillfälligt administreras via en perifer venkanyl, 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 externa ambulatoriska infusionspumpen som används för att administrera utspädd intravenös Treposa ha följande egenskaper:

- 1) den ska vara liten och lätt
- 2) man ska kunna justera infusionshastigheten i steg på cirka 0,05 ml/timme. Typiska flödes hastigheter är mellan 0,4 ml och 2 ml per timme
- 3) den ska ha alarm för tillstockning/administreringsstopp, lågt 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, polypropen eller glas.

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

Typvolymerna för läkemedelsreservoarer som används för intravenösa infusionssystem är 20, 50 eller 100 ml. Sedan 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

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

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

Steg 2

$$\text{Mängd av Treposa (ml)} = \frac{\text{Koncentration för utspädd intravenös treprostinillösning (mg/ml)}}{\text{Styrkan av Treposa i injektionsflaskan (mg/ml)}} \times \text{Total volym för utspädd treprostinillösning i reservoar (ml)}$$

Den beräknade mängden av Treposa 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.

Räkneexempel för *intravenös infusion*:

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 treprostinillösningens koncentration på följande sätt:

Steg 1

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

Mängden Treposa (styrkan av Treposa i injektionsflaskan är 1 mg/ml) som behövs för att treprostinilkoncentrationen ska bli 0,018 mg/ml och volymen 50 ml beräknas på följande sätt:

Steg 2

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

Koncentrationen för utspädd intravenös treprostinillösning för personen i exempel 3 bereds således genom att tillsätta 0,9 ml av 1 mg/ml Treposa i lämplig reservoar tillsammans med en tillräcklig volym utspädningsvätska 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 treprostinillösningens koncentration på följande sätt:

Steg 1

$$\text{Koncentration för utspädd intravenös treprostinillösning (mg/ml)} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/timme}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \quad (67\,500 \text{ ng/ml})$$

Mängden Treposa (styrkan av Treposa i injektionsflaskan är 2,5 mg/ml) som behövs för att treprostini-koncentrationen ska bli 0,0675 mg/ml och volymen 100 ml beräknas på följande sätt:

Steg 2

$$\text{Mängd av Treposa (ml)} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

Koncentrationen för utspädd intravenös treprostini-lösning för personen i exempel 4 bereds således genom att tillsätta 2,7 ml av 2,5 mg/ml Treposa i en lämplig reservoar tillsammans med en tillräcklig volym utspädningsvätska för att uppnå en total volym på 100 ml i reservoaren. Pumpens flöde hastighet ska i detta exempel ställas in på 2 ml/timme.

Tabell 2 anger riktlinjer för hur mycket Treposa 1 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 0,4; 1 och 2 ml/timme) för patienter med olika kroppsvikt, när doser på upp till 42,5 ng/kg/min ska administreras.

Tabell 2:

Volym (ml) av Treposa 1 mg/ml som späds 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
1,25	0,094	0,113	0,131	0,150	0,169	0,188	0,206	0,225	0,244	0,263	0,281	0,300	0,319	0,338	0,356	0,375
2,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
3,75	0,281	0,338	0,394	0,450	0,506	0,563	0,619	0,675	0,731	0,788	0,844	0,900	0,956	1,013	1,069	1,125
5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
6,25	0,469	0,563	0,656	0,750	0,844	0,938	1,031	1,125	1,219	1,313	1,406	1,500	1,594	1,688	1,781	1,875
7,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
8,75	0,656	0,788	0,919	1,050	1,181	1,313	1,444	1,575	1,706	1,838	1,969	2,100	2,231	2,363	2,494	2,625
10	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
11,25	0,844	1,013	1,181	1,350	1,519	1,688	1,856	2,025	2,194	2,363	2,531	2,700	2,869	3,038	3,206	3,375
12,5	0,938	1,125	1,313	1,500	1,688	1,875	2,063	2,250	2,438	2,625	2,813	3,000	3,188	3,375	3,563	3,750
13,75	1,031	1,238	1,444	1,650	1,856	2,063	2,269	2,475	2,681	2,888	3,094	3,300	3,506	3,713	3,919	4,125
15	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
16,25	1,219	1,463	1,706	1,950	2,194	2,438	2,681	2,925	3,169	3,413	3,656	3,900	4,144	4,388	4,631	4,875
17,5	1,313	1,575	1,838	2,100	2,363	2,625	2,888	3,150	3,413	3,675	3,938	4,200	4,463	4,725	4,988	5,250
18,75	1,406	1,688	1,969	2,250	2,531	2,813	3,094	3,375	3,656	3,938	4,219	4,500	4,781	5,063	5,344	5,625
20	1,500	1,800	2,100	2,400	2,700	3,000	3,300	3,600	3,900	4,200	4,500	4,800	5,100	5,400	5,700	6,000
21,25	1,594	1,913	2,231	2,550	2,869	3,188	3,506	3,825	4,144	4,463	4,781	5,100	5,419	5,738	6,056	6,375
22,5	1,688	2,025	2,363	2,700	3,038	3,375	3,713	4,050	4,388	4,725	5,063	5,400	5,738	6,075	6,413	6,750
23,75	1,781	2,138	2,494	2,850	3,206	3,563	3,919	4,275	4,631	4,988	5,344	5,700	6,056	6,413	6,769	7,125
25	1,875	2,250	2,625	3,000	3,375	3,750	4,125	4,500	4,875	5,250	5,625	6,000	6,375	6,750	7,125	7,500
27,5	2,063	2,475	2,888	3,300	3,713	4,125	4,538	4,950	5,363	5,775	6,188	6,600	7,013	7,425	7,838	8,250
30	2,250	2,700	3,150	3,600	4,050	4,500	4,950	5,400	5,850	6,300	6,750	7,200	7,650	8,100	8,550	9,000
32,5	2,438	2,925	3,413	3,900	4,388	4,875	5,363	5,850	6,338	6,825	7,313	7,800	8,288	8,775	9,263	9,750
35	2,625	3,150	3,675	4,200	4,725	5,250	5,775	6,300	6,825	7,350	7,875	8,400	8,925	9,450	9,975	10,500
37,5	2,813	3,375	3,938	4,500	5,063	5,625	6,188	6,750	7,313	7,875	8,438	9,000	9,563	10,125	10,688	11,250
40	3,000	3,600	4,200	4,800	5,400	6,000	6,600	7,200	7,800	8,400	9,000	9,600	10,200	10,800	11,400	12,000

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

Det kliniska teamet som ansvarar för behandlingen ska säkerställa att patienten är utförligt instruerad och kan använda den valda infusionsapparaten. Patienten ska instrueras individuellt och övervakas tills patienten kan byta infusion, ändra flödes hastighet/dos enligt anvisningar och åtgärda apparatens vanliga alarm. Patienten måste instrueras i rätt aseptisk teknik för beredningen av treprostini-infusionsreservoaren 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 ordinerade läkaren gjort upp. Dessa anvisningar ska omfatta instruktioner för rutinmässig läkemedelsadministrering, råd för hur stockningar och andra pumpalarm ska hanteras samt kontaktuppgifter för nödfall.

Minimering av risken för kateterrelaterade infektioner i blodomloppet vid användning av en extern 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 treprostini som intravenös infusion vid användning av en extern 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 tunnlerad 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, repareras eller när insättningsstället undersöks och/eller omläggs.
- använd steril gasväv (som byts ut varannan dag) eller sterilt genomskinligt semipermeabelt förband (som byts ut var sjunde dag) för att täcka stället där katetern anläggs.
- förbandet ska bytas ut alltid då det blir fuktigt, löst eller smutsigt och efter undersökning av inläggningsstället.
- lokala antibiotiska salvor eller krämer får inte appliceras, då dessa kan främja svampinfektioner och bakterier som är resistenta mot antimikrober.

Användningstiden för utspädd Treposa-lösning

- den maximala tiden under vilken utspädd produkt används får inte överstiga 24 timmar.

Användning av in-line 0,2 mikrometer filter

- ett 0,2 mikrometer filter måste placeras mellan infusions slangen och kateternavet och bytas ut en gång om dygnet samtidigt som infusionsreservoaren byts ut.

Ytterligare två rekommendationer som kan vara viktiga för att förebygga vattenburna gramnegativa infektioner i blodomloppet har samband med 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 av. Detta förebygger risken för mikrobkontamination.
- aggregatet med kluven skiljevägg och slutet kateternav ska bytas ut var 7:e dag.

Infusionssystemets luer-lockkopplingar

Risken för kontamination med vattenburna gramnegativa organismer ökar troligen om en luer-lockkoppling är våt när infusionsslangen eller det slutna kateternavet byts ut. Därför ska:

- patienten avrådas från att simma och väta infusionssystemet på stället där det ansluts till kateternavet.
- inget vatten vara synligt i gängorna i luer-lockkopplingarna när apparaten med slutet kateternav byts ut.
- infusionsslangen bör kopplas loss från aggregatet med slutet kateternav bara en gång om dygnet när den byts ut.

Administrering genom kontinuerlig intravenös infusion med en helt intern implanterbar pump avsedd för intravenös administrering av Treposa

Treposa kan administreras genom kontinuerlig intravenös infusion via en central venkateter med användning av en kirurgiskt placerad helt intern implanterbar infusionspump avsedd för intravenös administrering av Treposa, utrustad med ett larm (integrerat larm för ocklusion och lågt batteri) och ett internt 0,22 µm filter för att begränsa risken för infektioner i blodomloppet. Implanterbara pumpar med fast flödes hastighet finns med olika alternativ/modeller för reservoarvolym för att tillåta infusion av lämpliga individuella doser och undvika överdosering eller underdosering. Septumets livslängd bör vara minst 500 punkteringar för påfyllningsport, 250 punkteringar för kateterport.

Se pumptillverkarens bruksanvisning för specifika instruktioner om förberedelse, implantering, övervakning och påfyllning av pumpen.

Baserat på tillgängliga experimentella data avseende stabilitet bör man helst, om möjligt, använda högre koncentrationer än 0,5 mg/ml för att fylla reservoaren på den implanterbara pumpen (se avsnitt 6.3). Fullständig information för beräkningar med hänsyn till vikt och pumpegenskaper finns i pumptillverkarens bruksanvisning.

Kontinuerlig intravenös infusion med implanterbar pump bör endast användas till utvalda patienter som kan tolerera själva proceduren, som redan visat sig tolerera treprostini, som är stabiliserade med treprostiniinfusion och som blir intoleranta mot, inte lämpar sig för eller vägrar subkutan väg eller intravenös extern administrering.

Den initiala dosen med den implanterbara pumpen är densamma som den stabila dosen som administreras med extern infusionspump vid tidpunkten för övergången. Den implanterbara pumpen är inte avsedd för initial dosjustering.

Infusionspumpen bör endast implanteras av kvalificerade läkare som är utbildade i drift och användning av infusionssystemet.

Pumpen ska endast fyllas på sjukhus av kvalificerad sjukvårdspersonal som är utbildad i drift och användning av infusionssystemet enligt tillverkarens bruksanvisning och som är beredda att hantera de komplikationer som kan uppstå vid oavsiktlig injektion eller läckage av treprostini i det subkutana utrymmet som omger pumpen.

De implanterbara infusionspumparna med fast flödes hastighet kan uppvisa avvikelser ifrån infusionshastigheten under användningen. Säker klinisk användning av den implanterade pumpen säkerställs genom att jämföra den faktiska kliniska flödes hastigheten uppmätt av sjukvårdspersonal som är bekant med användning av pumpen vid varje påfyllning med beaktande av kvarvarande läkemedelsvolym i pumpen. Pumptillverkarens bruksanvisning måste beaktas vid varje påfyllning för att avgöra vilken åtgärd som ska utföras.

Patienten ska informeras att omedelbart kontakta behandlande avdelning om ett ocklusionslarm avges.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- 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 arteriell hypertension.
- Svår kranskärllsjukdom 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 treprostinil 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 övervägas noggrant.

Treprostinil är en potent pulmonell och systemisk vasodilatator. Hos personer med lågt systemiskt blodtryck kan treprostinilbehandling 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 förändringar av dosen med anvisningar om att stoppa infusionen om det utvecklas symtom på hypotoni, eller om patienten uppvisar ett systoliskt blodtryck på 85 mmHg eller lägre.

Abrupt utsättande eller plötsliga markanta sänkningar av treprostinil-dosen kan orsaka en rekyleffekt med avseende på lungartärtrycket (se avsnitt 4.2).

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

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

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion skall doseras försiktigt (se avsnitt 4.2).

Försiktighet tillråds även i situationer där treprostinil kan öka risken för blödning genom att hämma trombocytaggregationen.

Detta läkemedel innehåller maximalt 36,8 mg natrium per 10 ml injektionsflaska, motsvarande 1,8 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

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

Samtidig administrering av en CYP2C8-enzyminducerare (t.ex. rifampicin) kan minska exponeringen för treprostiniil. Minskad exponering minskar sannolikt klinisk effektivitet. Höjning av treprostiniildosen 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 treprostiniil 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 treprostiniil med en extern ambulatorisk pump för behandling av PAH, visade att frekvensen av kateterrelaterade infektioner i blodomloppet var 1,10 fall per 1 000 kateterdygn. Läkare med kliniskt ansvar för dessa patienter ska vara medvetna om spektret av gramnegativa och grampositiva organismer som kan infektera patienter som använder centralvenös kateter under en lång tid. Därför ska man helst administrera Treposa som utspädd lösning i form av kontinuerlig subkutan infusion.

Risken för infektioner, inklusive infektioner i blodomloppet, är betydligt lägre med den helt interna implanterbara pumpen än med den externa ambulatoriska pumpen.

Det kliniska teamet som ansvarar för behandlingen ska säkerställa att patienten är utförligt instruerad och kan använda det valda infusionsaggregatet (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som bör övervägas

+ Diuretika, blodtryckssänkande medel eller andra vasodilatatorer

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

+ Trombocyttaggregationshämmande medel, inklusive NSAID-medel och antikoagulantia

Treprostiniil kan hämma trombocytfunktionen. Samtidig administrering med treprostiniil och trombocyttaggregationshämmande medel, inklusive NSAID-medel, läkemedel som verkar via kväveoxidfrisättning och 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 treprostiniil 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 treprostiniil ordinerats samtidigt med läkemedel som verkar via kväveoxidfrisättning.

+ Furosemid

Plasmaclearance för treprostiniil 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 treprostiniildiolamin indicerade att samtidig administrering av cytokrom P450 (CYP)2C8-enzymhämmaren gemfibrozil fördubblar exponeringen (både C_{max} och AUC) för treprostiniil. Det har inte fastställts om säkerheten och effekten för treprostiniil via den parenterala (subkutant eller intravenöst) vägen förändras av CYP2C8-hämmare. Om en CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil, trimetoprim och deferasirox) läggs till eller tas bort från patientens medicineringsplan efter titreringsperioden bör en justering av treprostiniildosen övervägas.

Rifampicin - Farmakokinetikstudier på människa med oralt treprostiniildiolamin indicerade att samtidig administrering av CYP2C8-enzyminduceraren rifampicin minskar exponeringen för treprostiniil (med cirka 20 %). Det har inte fastställts om säkerheten och effekten för treprostiniil 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 från användning av treprostinil i gravida kvinnor saknas. Djurstudier är otillräckliga med avseende på graviditet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Treprostinil skall användas under graviditet endast då 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 okänt om treprostinil utsöndras i bröstmjolk. Ammande kvinnor som tar treprostinil skall rådas att avbryta amningen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inledning av behandling eller dosjusteringar kan leda till biverkningar som symtomatisk systemisk hypotoni eller yrsel, vilka kan leda till försämrade 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell över biverkningar

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanlig
	Yrsel	Vanlig
Blodkärl	Vasodilatation, vallningar	Mycket vanlig
	Hypotoni	Vanlig
	Blödning ^s	Vanlig
	Tromboflebit*	Ingen känd frekvens

Magtarmkanalen	Diarré, illamående	Mycket vanlig
	Kräkningar	Vanlig
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Mycket vanlig
	Klåda	Vanlig
	Generaliserat hudutslag (makulärt eller papulärt)	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i käken	Mycket vanlig
	Myalgi, artralgi	Vanlig
	Smärta i arm eller ben	Vanlig
	Smärta i skelettet	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och eller symtom vid administreringsstället	Smärta på infusionsstället, reaktion på infusionsstället, blödning eller hematom	Mycket vanlig
	Ödem	Vanlig
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion i blodet i samband med central venkateter, sepsis, bakteremi**	Ingen känd frekvens
	Infektion på infusionsstället, subkutan abscess på infusionsstället	Ingen känd frekvens
	Cellulit	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Hjärtsvikt med hög hjärtminutvolym	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

Blödningar

Blödningar var vanliga vilket kunde förutses i denna patientpopulation med en hög andel patienter som behandlades med antikoagulantia. På grund av dess effekter på trombocyttaggregation kan treprostinil öka risken för blödning, vilket bekräftats genom en ökad incidens av näsblödningar och gastrointestinala blödningar (mag-tarmblödningar, rektala blödningar, tandkötsblödningar och melena) i kontrollerade kliniska prövningar. Det fanns även rapporter om hemoptys, 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom vid överdosering med treprostinil liknar de effekter som vanligtvis begränsar dosökningar; rodnad, huvudvärk, hypotoni, illamående, kräkning och diarré. Patienter som får symtom på överdos skall genast minska eller avbryta dosen av treprostinil beroende på hur allvarliga symtomen är, tills

symtomen på överdos har gått tillbaka. Dosering skall rekommenderas med försiktighet under medicinsk kontroll och patienter skall monitoreras noga i det fall 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:

Treprostinil är en prostacyclinanalog.

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

Hos djur reducerar den vasodilateriska effekten efterbelastningen i vänster och höger kammare, samt ökar hjärtminutvolymen och slagvolymen. Effekten av treprostinil 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 subkutan administrerat treprostinil

Två fas III randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar har genomförts med treprostinil 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 (treprostinilgrupp = 134 patienter; placebogrupp = 136 patienter), 90 patienter hade pulmonell arteriell hypertension associerad med bindvävssjukdom (huvudsakligen skleroderma) (treprostinilgrupp = 41 patienter; placebogrupp = 49 patienter) och 109 patienter hade pulmonell arteriell hypertension associerad med medfödd hjärtsjukdom med höger-vänster-shunt (treprostinil = 58 patienter; placebo = 51 patienter). Vid baslinjen var medelsträckan för 6-minuters gångtest 326 meter \pm 5 i gruppen som fick treprostinil 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 treprostinilgruppen och 19,1 ng/kg/min i placebogruppen. Efter 12 veckors behandling var medelvariationen i 6-minuters gångtest jämfört med baslinje, beräknat på den globala populationen i båda prövningarna, -2 meter \pm 6,61 meter hos de patienter som fick treprostinil 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 de två prövningarnas globala population. Medelförändringar jämfört med baslinjevärden för hemodynamiska parametrar (medeltryck i a. pulmonalis [mPAP], medeltryck i höger förmak [RAP], lungkärlsmotstånd [PVR], hjärtindex [CI] och blandad venös syrgasmättnad [SvO₂]), visade att treprostinil 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 treprostinil 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 innan vecka 12 för den globala populationen i båda studierna, visade att antalet som svarade på treprostinil var 15,9 % (37/233) medan 3,4 % (8/236) av försökspersonerna i placebogruppen svarade. En analys av subgrupper i den globala populationen visade en statistiskt signifikant behandlingseffekt av treprostinil 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 sexminuters gångtest efter 12 veckors behandling) var mindre än den som sågs i historiska kontroller med bosentan, iloprost och epoprostenol.

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

Inga specifika studier har gjorts på barn med PAH.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Den observerade eliminationshalveringstiden efter subkutan administrering varierade från 1,32 till 1,42 timmar efter 6-timmarsinfusioner, 4,61 timmar efter 72-timmarsinfusioner och 2,93 timmar efter infusioner som pågick minst 3 veckor. Distributionsvolymen för treprostinil varierade från 1,11 till 1,22 l/kg, och 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 treprostinil, återfanns 78,6 % respektive 13,4 % av den subkutana radioaktiva dosen i urin respektive feces under en period av 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-hydroxioktylidokedjan, en är ett derivat av glukuronidkonjugattyp (treprostinilglukuronid) och en är oidentifierad. Endast 3,7 % av dosen återfanns i urinen i form av oförändrad modersubstans.

I en farmakokinetisk studie på 14 friska frivilliga försökspersoner med treprostinil-doser på mellan 2,5 till 15 ng/kg/min administrerade som subkutan infusion under sju dagar nådde steady-state treprostinilkoncentrationerna 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 treprostinil beträffande humana mikrosomala cytokrom P450-isoenzymer i levern (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A).

Dessutom hade administreringen av treprostinil 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 treprostinil. I en studie som genomfördes med warfarin fann man ingen märkbar farmakodynamisk eller farmakokinetisk interaktion mellan treprostinil och warfarin.

Metabolismen för treprostinil 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 $AUC_{0-24\text{ h}}$ som ökade med 260 % respektive 510 %, jämfört med friska personer. Hos patienter med nedsatt leverfunktion reducerades clearance med upp till 80 % jämfört med friska vuxna (se avsnitt 4.2)

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion som krävde dialys (n = 8), resulterade administrering av en engångsdos av 1 mg treprostiniil oralt före och efter dialys till en AUC_{0-inf} som inte var signifikant förändrad jämfört med hos friska försökspersoner.

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 treprostiniil-nivåer i plasma på 7,85 ng/ml uppmättes hos dessa djur. Plasmanivåer av denna storlek kan uppnås hos människa vid behandling med treprostiniilinfusioner > 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. Genotoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* påvisade ingen mutagen eller klastogen effekt för treprostiniil.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Saltsyra, koncentrat för justering av pH
Metakresol
Natriumhydroxid
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år

Hållbarhet efter första öppnandet av injektionsflaskan: 30 dagar vid 30 °C

Hållbarhet under kontinuerlig subkutan infusion

En reservoar (spruta) med utspädd treprostnil som administreras subkutan har visats vara kemiskt, fysikaliskt och mikrobiologiskt stabil i upp till 72 timmar vid 37°C. Andra förvaringstider och -förhållanden för användning är på användarens eget ansvar.

Hållbarhet under kontinuerlig intravenös infusion med extern ambulatorisk pump

En reservoar (spruta) med utspädd treprostnilösning som administreras intravenöst har påvisats vara kemiskt, fysikaliskt och mikrobiologiskt stabil i upp till 48 timmar vid 37°C i koncentrationer på minst 0,004 mg/ml i polyvinylklorid, polypropen och glas. För att minimera risken för infektioner i blodomloppet får den maximala användningstiden för utspädd treprostnil dock inte överstiga 24 timmar. Andra förvaringstider och -förhållanden för användning är på användarens eget ansvar.

Hållbarhet under användning vid intravenös administrering med implanterbar pump avsedd för intravenös administrering av Treposa

Kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet vid användning av utspädd och utspädd Treposa-lösning administrerad via intravenös infusion har påvisats i upp till 30 dagar vid 37 °C vid koncentrationer så låga som 0,5 mg/ml i en implanterbar pump. Andra förvaringstider och -förhållanden för användning är på användarens eget ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar (se avsnitt 6.3 för förvaringstider och -förhållanden under användning).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml i genomskinlig 10 ml glasflaska typ I, förseglad med teflonbelagd gummipropp och ett gult lock; kartong om en flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Treposa ska användas **utspädd** när det administreras som kontinuerlig subkutan infusion (se avsnitt 4.2).

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

Treposa-lösning **ska spädas ut** med 0,9 % (w/v) natriumkloridlösning för injektionsvätskor, om det administreras som kontinuerlig intravenös infusion genom en kirurgiskt placerad implanterbar pump (se avsnitt 4.2).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amomed Pharma GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32155

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.12.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.06.2022