

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Treprostiniil Tillomed 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg treprostiniil som treprostiniilnatrium

Varje 20 ml-injektionsflaska med infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg treprostiniil (natriumsalt som bildas in situ under beredningen av den slutliga produkten).

Hjälpämne med känd effekt:

Det här läkemedlet innehåller 74,16 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

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

pH: 6,0–7,2

Osmolalitet: 220–320 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

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

4.2. Dosering och administreringsätt

Treprostiniil Tillomed ges som kontinuerlig subkutan eller intravenös infusion.

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

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

Vuxna

Inledande behandling för patienter som inte behandlats med prostacyclin förut

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

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

Dosjusteringar

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

Dosen bör anpassas individuellt och under medicinsk övervakning för att uppnå en underhållsdos som förbättrar symtomen och som tolereras av patienten. Den maximala dosen som kan administreras är beroende av patientens kliniska tillstånd och eventuella komorbiditeter.

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 treprostiniil minimeras.

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

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

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

Plötsligt avbrott i behandlingen med treprostiniil eller plötsliga betydande dosminskningar kan leda till en reboundeffekt av pulmonell arteriell hypertension. Därför rekommenderas att behandlingen med treprostiniil 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 treprostiniilinfusionen individuellt för varje enskild patient. Efter ett avbrott på några timmar kan treprostiniilinfusionen i de flesta fall inledas på nytt med samma dos. Längre avbrott kan kräva återtitrering av dosen.

Äldre

I de kliniska studierna av treprostiniil 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 treprostiniil reducerad med 20 %. I allmänhet ska dosbestämningen för äldre göras med försiktighet och det ska spegla den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion samt av åtföljande sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling.

Barn och ungdomar

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

Särskilda populationer

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 treprostiniil reducerades med upp till 80 % hos försökspersoner med lindrig till måttlig nedsättning av leverfunktionen. På grund av risken för ökad systemisk exponering bör försiktighet därför iakttas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion, då detta kan reducera tolerabiliteten och leda till en ökning av dosberoende biverkningar.

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga fastställda behandlingsrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom inga kliniska studier har genomförts på denna patientgrupp. Eftersom treprostiniil och dess metaboliter i huvudsak utsöndras via urinvägarna rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion för att förhindra skadliga konsekvenser relaterade till en eventuellt ökad systemisk exponering.

Tillvägagångssätt vid övergång till behandling med intravenöst epoprostenol

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

Treprostiniil Tillomed 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 infusionssats finnas tillgänglig som reserv till patienten om administreringsutrustningen skulle drabbas av ett tillfälligt tekniskt fel.

Den infusionspump som används för att administrera utspädd Treprostiniil Tillomed 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 +/- 6 % av den programmerade infusionshastigheten
- 5) vara övertrycksdriven (kontinuerligt eller pulserande)

Reservoaren måste vara tillverkad av polyvinylklorid, polypropen eller glas.

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

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

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

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

D = ordinerad dos uttryckt som ng/kg/min

W = patientens kroppsvikt uttryckt i kg

Treprostiniil Tillomed finns i följande koncentrationer: 1, 2,5, 5 respektive 10 mg/ml.

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

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

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

Exempel på beräkningar för **subkutana infusioner**:

Exempel 1:

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

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

Exempel 2:

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

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

Tabell 1 anger riktlinjer beträffande **subkutan** infusionshastighet för Treprostinil Tillomed 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 Treprostinil Tillomed vid en treprostinilkoncentration av 1 mg/ml

Patientens vikt (kg)

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

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

Administrering som kontinuerlig intravenös infusion

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

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

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

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

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

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

Steg 1

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

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

Steg 2

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

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

Exempel på beräkningar för *intravenösa infusioner*:

Exempel 3:

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

Steg 1

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

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

Steg 2

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

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

Exempel 4:

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

Steg 1

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

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

Steg 2

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

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

Tabell 2 anger riktlinjer för hur mycket Treprostinil Tillomed 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 på 0,4; 1 respektive 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 treprostinil 1,0 mg/ml som ska spädas ut i kassetter eller sprutor																
20 ml (infusionshastighet 0,4 ml/timme), 50 ml (infusionshastighet 1 ml/timme), 100 ml kassett (infusionshastighet 2 ml/timme)																
Dos (ng/kg/ min)	Patientens vikt (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
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

Instruktion av patienter som får kontinuerlig intravenös infusion

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

Minimering av risken för kateterrelaterade infektioner i blodomloppet

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

Allmänna principer

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

Användningstid för utspädd treprostinillösning

- Den maximala tiden under vilken utspädd treprostinil 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 per dygn samtidigt som infusionsreservoaren byts ut

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

Användning av system med kluven skiljevägg och slutet kateternav

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

Infusionssystemets luer-lockkopplingar

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

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

4.3. Kontraindikationer

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

4.4. Varningar och försiktighet

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

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

Det systemiska blodtrycket och hjärtfrekvensen bör kontrolleras under alla dosförändringar, med anvisningar om att stoppa infusionen om patienten utvecklar symtom på hypotoni eller om det systoliska blodtrycket blir 85 mmHg eller lägre.

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

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

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

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

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

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

Eftersom treprostiniil och dess metaboliter i huvudsak utsöndras via urinvägarna rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion för att förhindra skadliga konsekvenser relaterade till en eventuellt ökad systemisk exponering (se avsnitt 4.2).

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

En 20 ml-injektionsflaska treprostnil 1 mg/ml innehåller 74,16 mg natrium, vilket motsvarar 3,71 % av WHO:s rekommenderade maximala natriumintag per dag för en vuxen (2 g). Detta ska beaktas för patienter som står på en diet med kontrollerat natriumintag.

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

Samtidig administrering av en CYP2C8-enzyminducerare (t.ex. rifampicin) kan minska exponeringen för treprostnil. Minskad exponering minskar sannolikt den kliniska effektiviteten. Höjning av treprostnildosen 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 treprostnil 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 treprostnil för behandling av PAH, visade att incidensen av kateterrelaterade infektioner i blodomloppet var 1,10 fall per 1 000 kateterdygn. Läkare med kliniskt ansvar ska vara medvetna om spektrat av gramnegativa och grampositiva organismer som kan infektera patienter som använder centralvenös kateter under en lång tid. Därför bör treprostnil helst administreras som utspädd lösning i form av kontinuerlig subkutan infusion.

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

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samband som bör övervägas

+ Diuretika, blodtryckssänkande medel eller andra vasodilatatorer

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

+ Trombocyttaggregationshämmande medel, *inklusive NSAID-medel och antikoagulantia*

Treprostnil kan hämma trombocytfunktionen. Samtidig administrering av treprostnil och trombocyttaggregationshämmande medel, inklusive NSAID-medel, läkemedel som verkar via kväveoxidfrisättning eller antikoagulantia kan öka blödningsrisken. Noggrann övervakning av patienter som tar antikoagulantia bör ske enligt gängse medicinska rekommendationer vid kontroll av sådana behandlingar. Undvik samtidig användning av andra trombocyttaggregationshämmande medel till patienter som tar antikoagulantia. Kontinuerlig subkutan infusion av treprostnil 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 treprostnil ordineras samtidigt med läkemedel som verkar via kväveoxidfrisättning.

+ Furosemid

Plasmaclearance för treprostnil 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 treprostinioldiolamin indikerade att samtidig administrering av cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzymhämmaren gemfibrozil fördubblar exponeringen (både C_{max} och AUC) för treprostiniol. Det har inte fastställts om säkerheten och effekten för treprostiniol 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 medicinering efter titreringsperioden bör en justering av treprostinioldosen övervägas.

Rifampicin: Farmakokinetikstudier på människa med oralt treprostinioldiolamin indikerade att samtidig administrering av CYP2C8-enzyminduceraren rifampicin minskar exponeringen för treprostiniol (med cirka 20 %). Det har inte fastställts om säkerheten och effekten för treprostiniol via den parenterala (subkutant eller intravenöst) vägen förändras av rifampicin. Om rifampicin läggs till eller tas bort från patientens medicinering efter titreringsperioden bör en justering av treprostinioldosen övervägas.

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

+ **Bosentan**

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

+ **Sildenafil**

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

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Kvinnor som kan bli gravida

Preventivmedelsanvändning rekommenderas under behandling med treprostiniol.

Amning

Det är inte känt om treprostiniol utsöndras i bröstmjölk. Ammande kvinnor som tar Treprostiniol Tillomed ska rådas att avbryta amningen.

Fertilitet

I dagsläget finns inga tillgängliga data om effekten av treprostiniol på fertiliteten hos människor. Experimentella studier på gnagare har dock inte visat någon effekt på fertilitet eller parningsparametrar för hanar som fick treprostiniolnatrium.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8. Biverkningar

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

Tabulerad sammanfattning över biverkningar

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

	Skelettsmärta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta på infusionsstället, reaktion på infusionsstället, blödning eller hematom.	Mycket vanliga
	Ödem	Vanliga

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

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

§ Se avsnitt ”Beskrivning av utvalda biverkningar”

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödning

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdoser

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

Det finns ingen känd antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

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

Verkningsmekanism

Treprostinil är en prostacyklinanalog.

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

Hos djur reducerar den vasodilaterande 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 subkutant 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 vänster-höger-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 baslinjen, 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 den globala populationen för båda de två prövningarna. Medelförändringarna jämfört med baslinjevärdena för hemodynamiska parametrar (genomsnittligt pulmonellt arteriellt tryck (mPAP)), medeltryck i höger förmak (RAP), lungkärlsmotstånd (PVR), hjärtindex (CI) och blandad venös syrgasmättnad (SvO₂) visade att 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 före vecka 12 för den globala populationen i båda studierna, visade att andelen av försökspersonerna i treprostinilgruppen som svarade var 15,9 % (37/233), jämfört med 3,4 % (8/236) av försökspersonerna i placebogruppen. En analys av subgrupper i den globala populationen visade en statistiskt signifikant behandlingseffekt av 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 6-minuters gångtest efter 12 veckors behandling) var mindre än den som sågs i historiska kontroller med bosentan, iloprost och epoprostenol.

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

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

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

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

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

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

Dessutom hade administreringen av treprostnil 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 treprostnil. 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 treprostinil vid en subkutan dos på 10 ng/kg/min i 150 minuter en AUC_{0-24h} som ökade med 260 % respektive 510 %, jämfört med friska försökspersoner. Hos patienter med nedsatt leverfunktion reducerades clearance med upp till 80 % jämfört med friska vuxna (se avsnitt 4.2).

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

I 13- och 26-veckorsstudier orsakade kontinuerliga subkutana infusioner av treprostinilnatrium 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 treprostinilnivåer i plasma på 7,85 ng/ml uppmättes hos dessa djur. Plasmanivåer i denna storleksordning kan uppnås hos människa vid behandling med treprostinilinfusioner på > 50 ng/kg/min.

Eftersom en kontinuerlig tillräcklig exponering för treprostinil 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 treprostinils karcinogena potential. Mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* påvisade ingen mutagen eller klastogen effekt för treprostinil.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

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

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

Oöppnat: 3 år

Efter första öppnandet: 30 dagar

Hållbarhet vid kontinuerlig subkutan administrering

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 72 timmar vid 37 °C. Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser.

Vid kontinuerlig subkutan infusion måste en reservoar (spruta) med utspädd Treprostnil Tillomed användas inom 72 timmar.

Hållbarhet vid kontinuerlig i.v.-administrering

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet för utspädd Treprostnil Tillomed har visats för 48 timmar vid 2-8 °C, 20-25 °C och 40 °C. Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart, såvida inte spädningmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om användningen inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser efter öppnande. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Vid kontinuerlig intravenös infusion får den maximala användningstiden för en reservoar (spruta) med utspädd Treprostnil inte överstiga 24 timmar för att minimera risken för infektioner i blodomloppet.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Treprostnil Tillomed 1 mg/ml, infusionsvätska, lösning

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

Injektionsflaskorna är förpackade i en ytterkartong.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Treprostnil Tillomed-lösning ska spädas ut med sterilt vatten för injektionsvätskor eller med 9 mg/ml (0,9 % (w/v)) natriumkloridlösning för injektionsvätskor när det administreras som kontinuerlig intravenös infusion (se avsnitt 4.2).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58610

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-09-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-10-17