

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tresuvi 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 1 mg treprostinil, som treprostinilnatrium.

Hvert 10 ml hetteglass med oppløsning inneholder 10 mg treprostinil som treprostinilnatrium.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Natrium: maksimalt 36,8 mg (1,6 mmol) per 10 ml hetteglass

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning:

Klar fargeløs til svakt gul, isoton oppløsning, uten synlige partikler, med pH-verdi mellom 6,0 og 7,2.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av idiopatisk eller arvelig pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) for å forbedre treningstoleranse og symptomer på sykdommen hos pasienter klassifisert som New York Heart Association (NYHA)-funksjonsklasse III.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tresuvi administreres ved kontinuerlig subkutan eller intravenøs infusjon. På grunn av risikoene forbundet med kronisk innsatt sentrale venekatetre, inkludert alvorlige infeksjoner i blodomløpet, er subkutan infusjon (ufortynnet) foretrukket administrasjonsmåte. Kontinuerlig intravenøs infusjon skal beholdes pasienter stabilisert med subkutan infusjon av treprostinil og som blir intolerante for subkutan administrasjon, og der disse risikoene anses som akseptable.

Behandlingen skal kun igangsettes og overvåkes av leger som har erfaring med behandlingen av pulmonal hypertensjon.

Hos voksne

Oppstart av behandling av pasienter som ikke tidligere har mottatt prostasyklin-behandling

Behandlingen skal igangsettes under nøye medisinsk overvåkning ved en medisinsk institusjon som kan gi intensivbehandling.

Den anbefalte innledende infusjonshastigheten er 1,25 ng/kg/min. Ved dårlig toleranse for denne startdosen, skal infusjonshastigheten reduseres til 0,625 ng/kg/min.

Dosejusteringer

Infusjonshastigheten skal økes under medisinsk tilsyn i trinn på 1,25 ng/kg/min per uke i de fire første ukene av behandlingen, og deretter 2,5 ng/kg/min per uke.

Dosen skal justeres på individuell basis og under medisinsk tilsyn for å oppnå en vedlikeholdsdose der symptomene forbedres og som tolereres av pasienten.

Effekt i de sentrale 12 uker lange studiene ble bare opprettholdt hvis dosen ble økt gjennomsnittlig 3–4 ganger per måned. Målet med kontinuerlige dosejusteringer er å etablere en dose der symptomene på PAH forbedres, samtidig som kraftige farmakologiske effekter av treprostinil minimeres.

Bivirkninger, for eksempel rødme, hodepine, hypotensjon, kvalme, brekninger og diaré, avhenger generelt av treprostinil-dosen som administreres. De kan forsvinne etter hvert som behandlingen fortsetter, men om de vedvarer eller blir uutholdelige for pasienten, kan infusjonshastigheten reduseres for å redusere intensiteten.

Under oppfølgingsfaser i kliniske studier var gjennomsnittsdosen som ble nådd etter 12 måneder 26 ng/kg/min, etter 24 måneder 36 ng/kg/min, og etter 48 måneder 42 ng/kg/min.

For pasienter med overvekt (som veier ≥ 30 % mer enn ideell kroppsvekt) må første dose og påfølgende doseøkninger baseres på ideell kroppsvekt.

Brå seponering eller plutselige markante reduksjoner i treprostinil-dosen kan forårsake tilbakefall av pulmonal arteriell hypertensjon. Det anbefales derfor at avbrudd i treprostinil-behandling unngås, og at infusjonen startes opp igjen så snart som mulig etter en brå utilsiktet dosereduksjon eller brått utilsiktet avbrudd. Den optimale strategien for gjenopptak av treprostinil-infusjon må fastsettes fra ett tilfelle til et annet av medisinsk kvalifisert personell. Etter et avbrudd på noen få timer, kan i de fleste tilfeller ny oppstart av treprostinil-infusjonen utføres ved bruk av samme dosering. Avbrudd i lengre perioder kan kreve ny titrering av treprostinil-dosen.

Hos eldre pasienter

Kliniske studier av treprostinil inkluderte ikke tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og over til å fastsette om de reagerer forskjellig fra yngre pasienter. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse (PK) ble plasmaclearance av treprostinil redusert med 20 %. Generelt bør man være varsom ved dosevalg for en eldre pasient, og reflektere den høyere frekvensen av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon og av samtidig sykdom eller annen legemiddelbehandling.

Pediatrisk populasjon

Det er få data for pasienter som er yngre enn 18 år. Tilgjengelige kliniske studier fastslår ikke om effekten og sikkerheten av det anbefalte doseringsregimet for voksne, kan ekstrapoleres til barn og ungdom.

Risikopopulasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Plasmaeksponering for treprostinil (område under tidskurven for plasmakonsentrasjonen, AUC) øker med 260 % til 510 % ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon, henholdsvis Child-Pugh-klasse A og B. Plasmaclearance av treprostinil ble redusert med opptil 80 % hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det anbefales varsomhet ved behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dette skyldes risikoen for en økning i systemisk eksponering, som kan redusere toleranse og føre til en økning i doseavhengige bivirkninger.

Den første dosen med treprostinil skal reduseres til 0,625 ng/kg/min og trinnvise doseøkninger skal utføres med forsiktighet.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering kreves for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Treprostinil fjernes ikke ved dialyse [se Farmakokinetiske egenskaper (5.2)].

Fremgangsmåte for overgang til intravenøs epoprostenol-behandling

Når overgang til intravenøs epoprostenol er nødvendig, skal overgangsfasen utføres under strengt medisinsk tilsyn. Som en veiledning kan følgende overgangsregime være nyttig: Treprostinil-infusjoner skal først reduseres langsomt med 2,5 ng/kg/min. Etter minst 1 time med den nye treprostinil-dosen, kan epoprostenol-behandlingen startes med en maksimal dose på 2 ng/kg/min. Treprostinil-dosen skal deretter reduseres ved påfølgende intervaller på minst 2 timer, og samtidig økes epoprostenol-dosen gradvis etter at den første dosen har vært opprettholdt i minst én time.

Administrasjonsmåte

Administrasjon via kontinuerlig subkutan infusjon

Tresuvi administreres ved kontinuerlig subkutan infusjon via et subkutan kateter ved bruk av en bærbar infusjonspumpe.

For å unngå potensielle avbrudd i legemiddeltilførselen må pasienten ha tilgang til en reserveinfusjonspumpe og et reservesett til subkutan infusjon i tilfelle det oppstår en utilsiktet svikt i administrasjonsutstyret.

Den bærbare infusjonspumpen som brukes til å administrere ufortynnet Tresuvi subkutan, skal være:

- 1) liten og lett
- 2) i stand til å justere infusjonshastigheter i trinn på ca. 0,002 ml/t
- 3) utstyrt med alarm for okklusjon, lavt batterinivå, programmeringsfeil og motorfeil
- 4) nøyaktig til innenfor +/-6 % av den programmerte tilførselshastigheten
- 5) drevet av positivt trykk (kontinuerlig eller pulserende).

Beholderen må være fremstilt av, polypropylen eller glass.

Pasientene må ha mottatt grundig opplæring i bruk og programmering av pumpen, og tilkobling og vedlikehold av infusjonssettet.

Hvis infusjonsslangen skylles mens den er koblet til pasienten, kan det føre til utilsiktet overdose.

Infusjonshastigheter ∇ (ml/t) beregnes ved bruk av følgende formel:

$\nabla \text{ (ml/t)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times V \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{treprostinil-konsentrasjon (mg/ml)}]$
--

D = foreskrevet dose uttrykt i ng/kg/min

V = kroppsvekten til pasienten uttrykt i kg

Tresuvi finnes i konsentrasjoner på 1, 2,5, 5 og 10 mg/ml.

For subkutan infusjon blir Tresuvi administrert **uten ytterligere fortynning** ved en beregnet subkutan infusjonshastighet (ml/t) basert på pasientens dose (ng/kg/min), vekt (kg) og styrke per hetteglass (mg/ml) av Tresuvi som benyttes. Under bruk kan en enkeltbeholder (sprøyte) med ufortynnet Tresuvi administreres i opptil 14 dager ved 37 °C. Infusjonshastigheten for subkutan infusjon beregnes ved bruk av følgende formel:

$$\text{Subkutan infusjonshastighet (ml/t)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Vekt (kg)} \times 0,00006}{\text{Tresuvi-styrke per hetteglass (mg/ml)}}$$

*Omregningsfaktor på 0,00006 = 60 min/time x 0,000001 mg/ng

Eksempler på beregninger for **subkutan infusjon**, er som følger:

Eksempel 1:

For en person på 60 kg ved anbefalt startdose på 1,25 ng/kg/min ved bruk av Tresuvi hetteglass med styrke 1 mg/ml, beregnes infusjonshastigheten som følger:

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

Eksempel 2:

For en person på 65 kg ved en dose på 40 ng/kg/min ved bruk av Tresuvi hetteglass med styrke 5 mg/ml, beregnes infusjonshastigheten som følger:

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

Tabell 1 gir veiledning for tilførselshastigheter av Tresuvi 1 mg/ml ved **subkutan** infusjon for pasienter med ulik kroppsvekt tilsvarende doser på opptil 42,5 ng/kg/min.

Tabell 1:

Innstilling av infusjonshastighet for subkutan pumpe (ml/t) for Tresuvi ved en treprostinil-konsentrasjon på 1 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Pasientens vekt (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

Administrasjon ved kontinuerlig intravenøs infusjon med en ekstern, bærbar pumpe

Tresuvi administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon via et sentralt venekateter, ved bruk av en ekstern, bærbar infusjonspumpe. Det kan også administreres midlertidig via en perifer venekanyle, fortrinnsvis plassert i en stor vene. Bruk av en perifer infusjon i mer enn noen få timer, kan være forbundet med økt risiko for tromboflebitt (se pkt. 4.8).

For å unngå potensielle avbrudd i tilførselen av legemidlet i tilfelle det oppstår feil på administrasjonsutstyret, må pasienten ha tilgang til en reserveinfusjonspumpe og et reserveinfusjonssett.

Vanligvis må den eksterne, bærbare infusjonspumpen som anvendes til intravenøs administrering av fortynnet Tresuvi:

- 1) være liten og lett
- 2) kunne justere infusjonshastigheter i trinn på ca. 0,05 ml/t. Typiske strømningshastigheter vil være mellom 0,4 ml og 2 ml per time.
- 3) ha alarm for okklusjon/ingen tilførsel, lavt batterinivå, programmeringsfeil og motorfeil
- 4) ha tilførselsnøyaktighet på ± 6 % eller bedre for den timebaserte dosen
- 5) være drevet av positivt trykk. Beholderen skal være fremstilt av polyvinylklorid, polypropylen eller glass.

Tresuvi skal fortynnes med enten sterilt vann til injeksjon eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injeksjon og administreres intravenøst ved kontinuerlig infusjon, via et kirurgisk plassert, fast innsatt sentralt venekateter eller midlertidig via en perifer venekanyle, ved bruk av en infusjonspumpe utformet for intravenøs tilførsel av legemiddel.

Når det brukes en egnet ekstern, bærbar infusjonspumpe og en egnet beholder, skal en forhåndsbestemt infusjonshastighet først velges for å muliggjøre en ønsket infusjonsperiode. Den maksimale varigheten av bruk av fortynnet Tresuvi, skal ikke være mer enn 24 timer (se pkt. 6.3).

Typiske beholdere for intravenøs infusjon har et volum på 20, 50 eller 100 ml. Etter fastsettelse av den nødvendige hastigheten for intravenøs infusjon (ml/t) og pasientens dose (ng/kg/min) og vekt (kg), kan den fortynnede intravenøse treprostinil-konsentrasjonen (mg/ml) beregnes ved bruk av følgende formel:

Trinn 1

$$\text{Fortynnet intravenøs treprostinil-} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Vekt (kg)} \times 0,00006}{\text{}}$$

konsentrasjon
(mg/ml)

Intravenøs infusjonshastighet (ml/t)

Mengden Tresuvi som kreves for å fremstille den fortynnede intravenøse treprostnil-konsentrasjonen for den gitte beholderstørrelsen, kan deretter beregnes ved hjelp av følgende formel:

Trinn 2

$$\text{Mengde Tresuvi (ml)} = \frac{\text{Fortynnet intravenøs treprostnil-konsentrasjon (mg/ml)}}{\text{Styrke på Tresuvi-hetteglass (mg/ml)}} \times \text{Totalt volum fortynnet treprostnil-oppløsning i beholder (ml)}$$

Den beregnede mengden Tresuvi tilsettes deretter beholderen sammen med et tilstrekkelig volum fortynningsmiddel (sterilt vann til injeksjon eller 9 mg/ml natriumklorid til injeksjon) for å oppnå det ønskede totalvolumet i beholderen.

Eksempel på beregninger for *intravenøs infusjon* er som følger:

Eksempel 3:

For en person på 60 kg ved en dose på 5 ng/kg/min, med en forhåndsbestemt intravenøs infusjonshastighet på 1 ml/t og en beholder på 50 ml, beregnes den fortynnede intravenøse treprostnil-konsentrasjonen som følger:

Trinn 1

$$\text{Fortynnet intravenøs treprostnil-konsentrasjon (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/t}} = 0,018 \text{ mg/ml (18,000 ng/ml)}$$

Mengden Tresuvi (ved bruk av hetteglass med styrke 1 mg/ml) som er nødvendig for en total fortynnet treprostnil-konsentrasjon på 0,018 mg/ml og et totalt volum på 50 ml, beregnes som følger:

Trinn 2

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

Den fortynnede intravenøse treprostnil-konsentrasjonen for personen i eksempel 3, tilberedes således ved å tilsette 0,9 ml 1 mg/ml Tresuvi i en egnet beholder sammen med et tilstrekkelig volum fortynningsmiddel for å oppnå et totalt volum på 50 ml i beholderen. Pumpens strømningshastighet for dette eksempelet ville bli stilt til 1 ml/t.

Eksempel 4:

For en person på 75 kg ved en dose på 30 ng/kg/min, med en forhåndsbestemt intravenøs infusjonshastighet på 2 ml/t og en beholder på 100 ml, beregnes konsentrasjonen av den fortynnede intravenøse treprostnil-oppløsningen som følger:

Trinn 1

$$\begin{array}{l} \text{Fortynnet} \\ \text{intravenøs} \\ \text{treprostnil-} \\ \text{konsentrasjon} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/t}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \quad (67,500 \text{ ng/ml})$$

Mengden Tresuvi (ved bruk av hetteglass med styrke 2,5 mg/ml) som kreves for en total fortynnet treprostnil-konsentrasjon på 0,0675 mg/ml og et totalt volum på 100 ml, vil da beregnes som følger:

Trinn 2

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

Den fortynnede intravenøse treprostnil-konsentrasjonen for personen i eksempel 4, tilberedes således ved å tilsette 2,7 ml 2,5 mg/ml Tresuvi i en egnet beholder sammen med et tilstrekkelig volum fortynningsmiddel for å oppnå et totalt volum på 100 ml i beholderen. Pumpens strømningshastighet for dette eksempelet ville bli stilt til 2 ml/t.

Tabell 2 gir veiledning for volumet (ml) av Tresuvi 1 mg/ml som skal fortynnes i beholdere på 20 ml, 50 ml eller 100 ml (infusjonshastigheter på henholdsvis 0,4, 1 eller 2 ml/t) for pasienter med ulik kroppsvekt tilsvarende doser på opptil 42,5 ng/kg/min.

Tabell 2:

Volum (ml) Tresuvi 1.0 mg/ml som skal fortynnes i kassetter eller snrøvter 20 ml (0,4 ml/t infusjonshastighet), 50 ml (1 ml/t infusjonshastighet), 100 ml kassett (2 ml/t infusjonshastighet)																
Dose (ng/ kg/ min)	Pasientens vekt (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

Opplæring for pasienter som mottar kontinuerlig intravenøs infusjon med en ekstern, bærbar pumpe

Det kliniske teamet som er ansvarlig for behandlingen, må sørge for at pasienten er fullt opplært og kompetent til å bruke den valgte infusjonsenheten. En periode med personlig instruksjon og kontroll bør fortsette inntil pasienten anses kompetent til å skifte infusjoner, endre strømningshastigheter/doser som instruert, og kunne håndtere vanlige alarmer fra enheten. Pasienter må være opplært i riktig aseptisk teknikk for klargjøring av treprostinil-infusjonsbeholderen og fylling av tilførselsslangen for infusjonen samt tilkoblingen. Skriftlig veiledning, enten fra pumpeprodusenten eller skreddersydde spesifikke råd fra forskrivende lege, må gjøres tilgjengelig for pasienten. Dette omfatter nødvendige rutiner for legemiddeladministrering, råd om hvordan behandle okklusjons- og pumpealarmer, og opplysninger om hvem de skal kontakte i nødssituasjoner.

Minimere risikoen for kateterrelaterte infeksjoner i blodomløpet under bruk av en ekstern, bærbar pumpe

Det følgende må vies særlig oppmerksomhet for å minimere risikoen for kateterrelaterte infeksjoner i blodomløpet hos pasienter som mottar treprostinil via intravenøs infusjon under bruk av en ekstern, bærbar pumpe (se pkt. 4.4). Disse rådene er i samsvar med de nåværende retningslinjene for anbefalt praksis for forebygging av kateterrelaterte infeksjoner i blodomløpet, og inkluderer:

Generelle prinsipper

- Bruk av et sentralvenøst kateter (CVK) med krage og tunnel, og med et minimum antall porter.
- innsetting av CVK ved bruk av sterile barriereteknikker.
- bruk av riktig håndhygiene og korrekte aseptiske teknikker når kateteret settes inn, skiftes ut, åpnes eller repareres, eller når innsettingsstedet for kateteret undersøkes og/eller det legges på bandasje.
- et sterilt gasbind (skiftes ut annenhver dag) eller steril, gjennomiktig, halvgjennomtrengelig bandasje (skiftes ut minst hver sjuende dag) skal brukes for å dekke til innsettingsstedet for kateteret.
- bandasjen skal skiftes ut når den blir fuktig, løsner eller er tilsmusset, eller etter undersøkelse av stedet
- Topikale antibiotikasalver eller -kremer skal ikke anvendes, da de kan fremme soppinfeksjoner og antimikrobiellresistente bakterier.

Varighet for bruk av fortynnet Tresuvi-oppløsning

- den maksimale varigheten for bruk av det fortynnede produktet skal være høyst 24 timer.

Bruk av 0,2 mikron in-line filter

- et 0,2 mikron filter må plasseres mellom infusjonsslangen og hoveddelen av kateteret og skiftes ut hver 24. time på tidspunktet for utskifting av infusjonsbeholderen

To andre anbefalinger som potensielt er viktig for forebygging av vannbårne gramnegative infeksjoner i blodomløpet, gjelder håndteringen av kateterets hoveddel. Disse inkluderer:

Bruk av et splittet septum-lukket hoveddelsystem

- bruk av et lukket system (fortrinnsvis et splittet septum i stedet for en mekanisk ventilenhet), sikrer at kateterlumen forsegles hver gang infusjonssystemet kobles fra. Dette avverger risiko for eksponering for mikrobiell kontaminering.
- enheten med splittet septum-lukket enhet skal skiftes ut hver 7. dag.

Infusjonssystemets luerlåskoblinger

Risikoen for kontaminering med vannbårne gramnegative organismer vil sannsynligvis øke hvis en luerlåskobling er våt på tidspunktet for utskifting av enten infusjonsslangen eller den lukkede hoveddelen.

Derfor:

- bør ikke infusjonssystemet senkes i vann der det er koblet til hoveddelen av kateteret
- bør ikke vann være synlig i luerlåskoblingens gjengene ved utskifting av lukket hoveddel
- bør infusjonsslangen kun kobles fra den lukkede delen én gang hver 24. time ved tidspunktet for utskifting.

Administrasjon ved kontinuerlig intravenøs infusjon med en fullstendig innvendig implanterbar pumpe tiltenkt for bruk til intravenøs administrasjon av Tresuvi

Tresuvi kan administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon via et sentralt venekateter ved bruk av en kirurgisk plassert, fullstendig innvendig implanterbar infusjonspumpe tiltenkt for bruk til intravenøs administrasjon av Tresuvi, utstyrt med en alarm (innebygd varsling for okklusjon og lavt batterinivå), og et innvendig 0,22 mikrometer filter for å begrense risikoen for infeksjon i blodomløpet. Implanterbare pumper med fast strømningshastighet er tilgjengelig med forskjellige alternativer for beholdervolum/modeller, for å muliggjøre infusjon av riktige individuelle doser og unngå situasjoner med overdosering og underdosering. Levetiden til septum skal være minimum 500 punksjoner for påfyllingsporten og 250 punksjoner for kateterporten.

Det er svært viktig å konsultere bruksanvisningen fra produsenten av pumpen for spesifikke instruksjoner angående klargjøring, implantering, overvåkning og påfylling av pumpen.

Basert på de tilgjengelige eksperimentelle dataene for stabilitet skal det, hvis mulig, fortrinnsvis brukes en konsentrasjon som er høyere enn 0,5 mg/ml for å fylle beholderen til den implanterbare pumpen (se pkt. 6.3). Utfyllende detaljer for beregning med hensyn til vekt og pumpens egenskaper finnes i bruksanvisningen fra produsenten av pumpen.

Kontinuerlig intravenøs infusjon med implanterbar pumpe bør forbeholdes utvalgte pasienter som er i stand til å tåle selve prosedyren og allerede har vist at de tolererer treprostnil, som er stabilisert med infusjon av treprostnil, og som har blitt intolerante for, ikke er egnet for eller avviser subkutan eller intravenøs ekstern administrasjon.

Den første dosen med den implanterbare pumpen er den samme som den stabile dosen administrert med eksterne infusjonspumper på tidspunktet for overgangen. Den implanterbare pumpen er ikke utformet for justering av den første dosen.

Infusjonspumpen skal kun implanteres av kvalifiserte leger som har fått opplæring i håndtering og bruk av infusjonssystemet.

Pumpen skal kun etterfylles på sykehus av kvalifisert helsepersonell som har fått opplæring i håndtering og bruk av infusjonssystemet i henhold til bruksanvisningen fra produsenten, og som er forberedt på å håndtere komplikasjoner som kan oppstå i tilfelle utilsiktet injeksjon eller lekkasje av treprostini inn i det subkutane rommet som omgir pumpen.

Den faste strømningshastigheten for implanterbare infusjonspumper kan vise avvik fra infusjonshastigheten i løpet av bruken. Trygg klinisk bruk av den implanterbare pumpen sikres ved sammenligning av de faktiske kliniske strømningshastighetene som måles av helsepersonell som er kjent med bruken av pumpen ved hver etterfylling, idet de tar hensyn til gjenværende legemiddelvolum i pumpen. Bruksanvisningen fra produsenten av pumpen må følges ved hver etterfylling for å bestemme riktig fremgangsmåte.

Pasienten skal informeres om umiddelbart å kontakte det behandlende sykehuset hvis det utløses en okklusjonsalarm.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pulmonal arteriell hypertensjon relatert til venookklusiv sykdom.
- Kongestiv hjertesvikt på grunn av alvorlig dysfunksjon i venstre ventrikel.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C).
- Aktivt magesår, intrakraniell blødning, skade eller annen blødningstilstand.
- Medfødte eller ervervede hjerteklaffdefekter med klinisk relevant myokarddysfunksjon, som ikke er forbundet med pulmonal hypertensjon.
- Alvorlig koronar hjertesykdom eller ustabil angina, hjerteinfarkt i løpet av de siste seks månedene, dekompenstert hjertesvikt uten nøy medisinisk tilsyn, alvorlige arytmier, cerebrovaskulære hendelser (f.eks. forbigående iskemisk anfall, hjerneslag) i løpet av de siste tre månedene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Beslutningen om å iverksette behandling med treprostini bør ta hensyn til den høye sannsynligheten for at en kontinuerlig infusjon må fortsette i lang tid. Derfor bør pasientens evne til å akseptere og ta ansvar for et permanent kateter og infusjonsenhet vurderes nøye.

Treprostini er en potent pulmonal og systemisk vasodilator. Hos pasienter med lavt systemisk arterielt trykk, kan behandling med treprostini øke risikoen for systemisk hypotensjon. Behandling anbefales ikke for pasienter med systolisk arterielt trykk på mindre enn 85 mmHg.

Det anbefales å overvåke systemisk blodtrykk og hjerterefrekvens ved enhver endring i dosen, med instruksjoner om å stoppe infusjonen hvis symptomer på hypotensjon utvikles eller det oppdages et systolisk blodtrykk på 85 mmHg eller lavere.

Brå seponering eller plutselige, markante reduksjoner i treprostini-dosen kan forårsake tilbakefall av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.2).

Hvis en pasient utvikler lungeødem under treprostini-behandling, bør muligheten for en tilknyttet pulmonal venookklusiv sykdom vurderes. Behandlingen skal stoppes.

Hos overvektige pasienter (KMI større enn 30 kg/m²) fjernes treprostini langsommere.

Fordelen med subkutan treprostnil-behandling hos pasienter med mer alvorlig pulmonal arteriell hypertensjon (NYHA-funksjonsklasse IV) har ikke blitt fastslått.

Forholdet mellom effekt og sikkerhet for treprostnil har ikke blitt studert ved pulmonal arteriell hypertensjon forbundet med venstre-høyre hjerteshunt, portal hypertensjon eller hiv-infeksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal doseres med varsomhet (se pkt. 4.2).

Varsomhet tilrådes i situasjoner der treprostnil kan øke risikoen for blødning ved hemming av blodplateaggregasjon.

Dette legemidlet inneholder maksimalt 36,8 mg natrium per 10 ml hetteglass. Dette tilsvarer 1,8 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Samtidig administrasjon av en cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzymhemmer (f.eks. gemfibrozil) kan øke eksponering (både C_{maks} og AUC) for treprostnil. Økt eksponering vil sannsynligvis øke bivirkninger forbundet med administrasjon av treprostnil. Reduksjon av treprostnil-dosen bør vurderes (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av en CYP2C8-enzyminduser (f.eks. rifampicin) kan redusere eksponeringen for treprostnil. Redusert eksponering vil sannsynligvis redusere klinisk effekt. Økning av treprostnil-dosen bør vurderes (se pkt. 4.5).

Bivirkninger som tilskrives legemidlets intravenøse tilførselssystem

Infeksjoner i blodomløpet og sepsis forbundet med sentralvenøst kateter har blitt rapportert hos pasienter som får treprostnil ved intravenøs infusjon. Disse risikoene tilskrives tilførselssystemet for legemidlet. En retrospektiv studie utført av Centers for Disease Control ved sju sentre i USA som anvendte intravenøs treprostnil med en ekstern, bærbar pumpe i behandling av PAH, påviste en frekvens av kateterrelaterte infeksjoner i blodomløpet på 1,10 hendelser per 1000 kateterdager. Leger bør være oppmerksomme på omfanget av mulige gramnegative og grampositive organismer som kan infisere pasienter med langsiktige sentralvenøse katetere. Kontinuerlig subkutan infusjon av ufortynnet Tresuvi er derfor den foretrukne administrasjonsmåten.

Risikoen for infeksjoner, inkludert infeksjoner i blodomløpet, er signifikant lavere med den fullstendig innvendige implanterbare pumpen, enn med den eksterne, bærbare pumpen.

Det kliniske teamet ansvarlig for behandlingen, må sørge for at pasienten er fullt opplært og kompetent til å bruke den valgte infusjonsenheten (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forbindelser som bør vurderes

+ Diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer

Samtidig administrasjon av treprostnil med diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer øker risikoen for systemisk hypotensjon.

+ Blodplateaggregasjonshemmere, inkludert NSAIDs og antikoagulantia

Treprostnil kan hemme blodplatefunksjon. Samtidig administrasjon av treprostnil med blodplateaggregasjonshemmere, inkludert NSAID-er, nitrogenoksiddonorer eller antikoagulantia, kan øke risikoen for blødning. Pasienter som tar antikoagulantia bør overvåkes nøye i henhold til vanlig medisinsk praksis for slike behandlinger. Samtidig bruk av andre blodplatehemmere bør unngås hos pasienter som tar antikoagulantia. Kontinuerlig subkutan infusjon av treprostnil hadde ingen effekt på farmakodynamikken og farmakokinetikken for en enkeltdose (25 mg) warfarin. Det er ingen

tilgjengelige data om den potensielle interaksjonen som fører til økt risiko for blødning hvis treprostnil foreskrives samtidig med nitrogenoksidatorer.

+ Furosemid

Plasmaclearance av treprostnil kan reduseres noe hos pasienter som behandles med furosemid. Denne interaksjonen skyldes sannsynligvis enkelte vanlige metabolske egenskaper som deles av begge forbindelser (karboksylgruppe glukuronidkonjugering).

+ Cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzymindusere/-hemmere

Gemfibrozil – Farmakokinetiske studier i mennesker med oral treprostnil-diolamin indikerte at samtidig administrasjon av cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzymhemmeren gemfibrozil doubler eksponeringen (både C_{maks} og AUC) for treprostnil. Det har ikke blitt fastslått om sikkerheten og effekten av treprostnil ved parenteral (subkutan eller intravenøs) administrasjon endres av CYP2C8-hemmere. Hvis en CYP2C8-hemmer (f.eks. gemfibrozil, trimetoprim og deferasiroks) legges til eller trekkes fra pasientens medikamenter etter titreringsperioden, skal justering av treprostnildosen vurderes.

Rifampicin – Farmakokinetiske studier i mennesker med oral treprostnil-diolamin indikerte at samtidig administrasjon av CYP2C8-enzyminduseren rifampicin reduserer eksponeringen for treprostnil (med ca. 20 %). Det har ikke blitt fastslått om sikkerheten og effekten av treprostnil ved parenteral (subkutan eller intravenøs) administrasjon endres av rifampicin. Hvis rifampicin legges til eller trekkes fra pasientens medikamenter etter titreringsperioden, skal justering av treprostnil-dosen vurderes.

CYP2C8-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og johannesurt) kan redusere eksponeringen for treprostnil. Hvis en CYP2C8-induser legges til eller trekkes fra pasientens medikamenter etter titreringsperioden, skal justering av treprostnil-dosen vurderes.

+ Bosentan

I en farmakokinetisk studie av mennesker utført med bosentan (250 mg/dag) og treprostnil-diolamin (oral dose 2 mg/dag), ble ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom treprostnil og bosentan observert.

+ Sildenafil

I en farmakokinetisk studie i mennesker utført med sildenafil (60 mg/dag) og treprostnil-diolamin (oral dose 2 mg/dag), ble det ikke observert noen farmakokinetiske interaksjoner mellom treprostnil og sildenafil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av treprostnil hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige med hensyn på effekter på graviditet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Treprostnil bør kun brukes under graviditet hvis den potensielle fordelen for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Kvinner som kan bli gravide

Prevensjon anbefales under treprostnil-behandling.

Amming

Det er ukjent om treprostnil blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ammende kvinner som bruker treprostnil bør rådes til å stoppe ammingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Initiering av behandling eller dosejusteringer kan ledsages av uønskede effekter, for eksempel symptomatisk systemisk hypotensjon eller svimmelhet, som kan svekke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger observert i placebokontrollerte studier og ved erfaring med treprostinil etter markedsføring, rangeres i henhold til frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell med bivirkninger

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
Karsykdommer	Vasodilatasjon, rødme	Svært vanlige
	Hypotensjon	Vanlige
	Blødningshendelse [§]	Vanlige
	Tromboflebitt*	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme	Svært vanlige
	Brekninger	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Svært vanlige
	Pruritt	Vanlige
	Generelt utslett (makulært eller papuløst)	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i kjeven	Svært vanlige
	Myalgi, artralgi	Vanlige
	Smerter i ekstremiteter	Vanlige
	Smerter i skjelett	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på infusjonsstedet, reaksjon på infusjonsstedet, blødning eller hematom.	Svært vanlige
	Ødem	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske systemer	Trombocytopeni	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sentralt venekateter-forbundet infeksjon i blodomløpet, sepsis, bakteriemi**	Ikke kjent
	Infeksjon på infusjonsstedet, dannelse av abscess på subkutan infusjonssted	Ikke kjent
	Cellulitt	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Hjertesvikt ved høyt minuttvolum	Ikke kjent

* Tilfeller av tromboflebitt knyttet til perifer intravenøs infusjon har blitt rapportert

** Livstruende tilfeller og dødsfall har blitt rapportert

§ Se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger»

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødningshendelser

Blødningshendelser var vanlig som forventet i denne pasientpopulasjonen med en høy andel av pasienter behandlet med antikoagulasjonsmidler. På grunn av dets virkning på blodplateaggregasjon, kan treprostinil øke risikoen for blødninger, som observert ved økt forekomst av neseblødning og gastrointestinal (GI) blødning (inkludert gastrointestinal blødning, rektal blødning, tannkjøttblødning

og melena) i kontrollerte kliniske studier. Det forekom også rapporter om hemoptyse, hematemese og hematuri, men disse oppsto med samme eller lavere frekvens enn i placebo-gruppen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er i viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering av treprostinil ligner de effektene som sannsynligvis vil begrense doseøkninger, de inkluderer rødme, hodepine, hypotensjon, kvalme, brekninger og diaré. Pasienter som opplever symptomer på overdosering, skal umiddelbart redusere eller avslutte sin dose treprostinil, avhengig av alvorlighetsgraden på symptomene, frem til symptomene på overdosering er forsvunnet. Det anbefales at dosering foretas med forsiktighet under medisinsk tilsyn, og pasienter skal overvåkes nøye for tilbakevendende, uønskede symptomer.

Ingen motgift er kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin, ATC-kode: B01A C21

Virkningsmekanisme:

Treprostinil er en prostasyklinanalog.

Den utøver en direkte vasodilasjonseffekt på sirkulasjon i lungearterier og systemiske arterier og hemmer blodplateaggregasjon.

Hos dyr vil vasodilasjonseffektene redusere afterload i høyre og venstre ventrikkle og øke hjertets minuttvolum og slagvolum. Effekten av treprostinil på hjertefrekvens hos dyr, varierer med dosen. Det er ikke observert noen større innvirkning på hjertets ledningsevne.

Data på effekt hos voksne med pulmonal arteriell hypertensjon:

Studier med subkutan administrert treprostinil

To fase III, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier har blitt utført med treprostinil administrert ved kontinuerlig subkutan infusjon hos pasienter med stabil pulmonal arteriell hypertensjon. Totalt 469 voksne var inkludert i de to studiene: 270 presenterte med idiopatisk eller arvelig pulmonal arteriell hypertensjon (treprostinil-gruppe = 134 pasienter; placebo-gruppe = 136 pasienter), 90 pasienter presenterte med pulmonal arteriell hypertensjon forbundet med bindevevssykdom (hovedsakelig sklerodermi) (treprostinil-gruppe = 41 pasienter; placebo-gruppe = 49 pasienter) og 109 pasienter presenterte med pulmonal arteriell hypertensjon forbundet med kongenital kardiopati med venstre-høyre shunt (treprostinil = 58 pasienter, placebo = 51 pasienter). Ved baseline var gjennomsnittlig 6 minutters gåtest-avstand 326 meter ± 5 i gruppen som mottok treprostinil ved subkutan infusjon og 327 meter ± 6 i gruppen som mottok placebo. Dosen ved begge behandlingene som ble sammenlignet, ble økt gradvis i løpet av studien i henhold til symptomene på pulmonal arteriell hypertensjon og klinisk toleranse. Gjennomsnittsdosen oppnådd etter 12 uker var 9,3 ng/kg/min i treprostinil-gruppen og 19,1 ng/kg/min i placebo-gruppen. Etter 12 uker med behandling var gjennomsnittlig variasjon i den 6 minutter lange gåtesten sammenlignet med baseline, beregnet for den globale populasjonen fra begge forsøkene, -2 meter $\pm 6,61$ meter hos pasientene som

mottok treprostnil og -21,8 meter $\pm$ 6,18 meter i placebo-gruppen. Disse resultatene reflekterte en gjennomsnittlig behandlingseffekt vurdert ved 6-minutters gåtesten på 19,7 meter ($p = 0,0064$) sammenlignet med placebo for den globale populasjonen fra begge studiene. Gjennomsnittlige endringer sammenlignet med baselineverdier i hemodynamiske parametere (gjennomsnittlig pulmonalt arterietrykk (PAPm), høyre arterietrykk (RAP), pulmonal vaskulær motstand (PVR), herteindeks (CI) og venøs oksygenmetning (SvO₂)) viste at treprostnil er bedre enn placebo. Forbedringen i tegn og symptomer på pulmonal hypertensjon (synkope, svimmelhet, brystmerter, fatigue og dyspné) var statistisk signifikant ($p < 0,0001$). I tillegg ble dyspné-fatigue-rangeringen og Borg dyspné-resultatet etter 12 uker ($p < 0,0001$) forbedret hos pasienter som ble behandlet med treprostnil. Analyse av et kombinert kriterium som forbinder forbedringen av treningskapasiteten (6-minutters gåtest) på minst 10 % sammenlignet med baseline etter 12 uker, en forbedring på minst én NYHA-klasse sammenlignet med baseline etter 12 uker og fravær av forverring i pulmonal hypertensjon sammen med fravær av død rapportert før uke 12 for den globale populasjonen i begge studiene, viste at antall personer som responderte på treprostnil var 15,9 % (37/233), mens 3,4 % (8/236) av pasientene i placebo-gruppen responderte. Undergruppeanalyse av den globale populasjonen viste en statistisk signifikant behandlingseffekt av treprostnil sammenlignet med placebo på 6-minutters gåtesten hos underpopulasjonen pasienter med idiopatisk eller arvelig pulmonal arteriell hypertensjon ($p=0,043$), men ikke hos underpopulasjonen pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon forbundet med sklerodermi eller kongenital hjertesykdom.

Effekten observert ved det primære endepunktet (dvs. endring i seks-minutters gåavstand etter 12 ukers behandling), var mindre enn det som er observert i historiske kontroller med bosentan, iloprost og epoprostenol.

Det har ikke vært gjennomført noen studie som direkte sammenligner intravenøs infusjon av treprostnil og epoprostenol.

Det er ikke utført noen spesifikk studie hos barn med PAH.

Det finnes ingen data fra kliniske studier utført med aktiv komparator hos pasienter med PAH.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos mennesker oppnås steady-state plasmakonsentrasjoner vanligvis innen 15 til 18 timer etter oppstart av enten subkutan eller intravenøs infusjon av treprostnil. Steady-state plasmakonsentrasjoner av treprostnil er doseproporsjonale ved infusjonshastigheter på 2,5 opptil 125 ng/kg/min.

Subkutan og intravenøs administrasjon av treprostnil viste bioekvivalens ved steady-state ved en dose på 10 ng/kg/min.

Den gjennomsnittlige, tilsynelatende eliminasjonshalveringstiden etter subkutan administrasjon varierte fra 1,32 til 1,42 timer etter infusjoner over 6 timer, 4,61 timer etter infusjoner over 72 timer og 2,93 timer etter infusjoner som varte i minst tre uker. Gjennomsnittsvolumet for distribusjon for treprostnil varierte fra 1,11 til 1,22 l/kg, og plasmaclearance varierte fra 586,2 til 646,9 ml/kg/t. Clearance er lavere hos overvektige pasienter ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$).

I en studie utført på friske frivillige som brukte [¹⁴C] radioaktiv treprostnil, ble 78,6 % og 13,4 % av den subkutane radioaktive dosen gjenvunnet i henholdsvis urinen og avføringen over en periode på 224 timer. Ingen enkelt hovedmetabolitt ble observert. Det ble oppdaget fem metabolitter i urinen, i et område fra 10,2 % til 15,5 % av den administrerte dosen. Disse fem metabolittene representerte en total sum på 64,4 %. Tre er produkter fra oksidasjon av 3-hydroksyloktyl-sidekjeden, ett er et glukuronidkonjugert derivat (treprostnil-glukuronid) og ett er uidentifisert. Kun 3,7 % av dosen ble gjenvunnet fra urinen som uendret modersubstans.

I en syv-dagers kontinuerlig farmakokinetisk studie hos 14 friske frivillige, med treprostinil-doser fra 2,5 til 15 ng/kg/min administrert ved subkutan infusjon, nådde steady-state plasmakonsentrasjoner av treprostinil toppnivå to ganger (ved henholdsvis kl. 01.00 og 10.00) og bunnivå to ganger (ved henholdsvis kl. 07.00 og 16.00). Toppkonsentrasjonene var omtrent 20 % til 30 % høyere enn bunnkonsentrasjonene.

En *in vitro*-studie viste ikke noe hemmende potensial for treprostinil på menneskelige hepatiske mikrosomale cytokrom P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A).

Videre hadde administrasjon av treprostinil ingen induserende effekt på hepatisk mikrosomalt protein, total cytokrom (CYP) P 450-innhold eller aktivitetene til isoenzymene CYP1A, CYP2B og CYP3A. Studier av legemiddelinteraksjon har blitt utført med paracetamol (4 g/dag) og warfarin (25 mg/dag) hos friske frivillige. Disse studiene viste ikke en klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til treprostinil. En studie utført med warfarin, fant ingen åpenbar farmakodynamisk eller farmakokinetisk interaksjon mellom treprostinil og warfarin.

Metabolismen for treprostinil involverer hovedsakelig CYP2C8.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon:

Hos pasienter med portopulmonal hypertensjon og lett (n = 4) eller moderat (n = 5) nedsatt leverfunksjon, hadde treprostinil ved en subkutan dose på 10 ng/kg/min i 150 minutter en AUC_{0-24 h}, som økte med henholdsvis 260 % og 510 % sammenlignet med friske personer. Clearance hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ble redusert med opptil 80 % sammenlignet med friske voksne (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse (n=8), hadde administrasjon av en enkeltdose treprostinil på 1 mg administrert oralt før og etter dialyse, et AUC_{0-inf}-resultat som ikke ble signifikant påvirket sammenlignet med friske personer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studier over 13 og 26 uker, forårsaket kontinuerlig subkutan infusjon av treprostinil-natrium reaksjoner på infusjonsstedet hos rotter og hunder (ødem/erytem, masser/hevelser, smerter/følsomhet for berøring). Hos hunder er det observert alvorlige kliniske effekter (hypoaktivitet, emesis, løs avføring og ødem på infusjonsstedet) og død (forbundet med intestinal invaginasjon og endetarmsprolaps) hos dyr som fikk administrert ≥ 300 ng/kg/min. Hos disse dyrene ble det målt gjennomsnittlig steady-state plasmanivå av treprostinil på 7,85 ng/ml. Plasmanivåer i denne størrelsesorden kan oppnås hos mennesker som behandles med treprostinil-infusjoner ved >50 ng/kg/min.

Da en kontinuerlig tilstrekkelig eksponering for treprostinil ikke har blitt påvist for noen dose testet i reproduksjonsstudiene av rotter, kan disse studiene være utilstrekkelige når det gjelder mulige effekter på fertilitet, prenatal og postnatal utvikling.

Ingen langsiktige dyrestudier har blitt utført for å evaluere kreftfremkallende potensial for treprostinil. *In vitro*- og *in vivo*-studier av gentoksisitet viste ikke at treprostinil har noen mutagen eller klastogen effekt.

Konklusjonen er at prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumsitrat
Saltsyre, konsentrat til pH-justering
Metakresol
Natriumhydroksid
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke er gjort studier på uforlikelighet, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn sterilt vann til injeksjon eller 9 mg/ml natriumklorid til injeksjon (se pkt. 6.6).

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for legemidlet i salgpakning: 3 år
Holdbarhet for hetteglass etter anbrudd: 30 dager ved 30 °C

Holdbarhet ved kontinuerlig subkutan infusjon

Den kjemiske, fysiske og mikrobielle stabiliteten under bruk av en enkeltbeholder (sprøyte) med uforynnnet treprostinil administrert via subkutan infusjon, er vist ved 37 °C i opptil 14 dager. Andre oppbevaringstider og -betingelser etter anbrudd er brukerens ansvar.

Holdbarhet under kontinuerlig intravenøs infusjon med ekstern, bærbar pumpe

Den kjemiske, fysiske og mikrobielle stabiliteten under bruk av en enkeltbeholder (sprøyte) med fortynnet treprostinil-oppløsning administrert via intravenøs infusjon, er vist ved 37 °C i opptil 24 t i polyvinylklorid, polypropylen og glass (konsentrasjon så lav som 0,004 mg/ml). For å minimere risikoen for infeksjoner i blodomløpet må maksimumsperioden for bruk av fortynnet treprostinil ikke overstige 24 t. Andre oppbevaringstider og -betingelser etter anbrudd er brukerens ansvar.

Holdbarhet under bruk ved intravenøs administrasjon med implanterbar pumpe med tiltenkt bruk for intravenøs administrasjon av Tresuvi

Kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet under bruk for fortynnet og uforynnnet Tresuvi-oppløsning administrert ved intravenøs infusjon har vært vist i opptil 30 dager ved 37 °C ved konsentrasjoner så lave som 0,5 mg/ml i en implanterbar pumpe. Andre oppbevaringstider og -betingelser under bruk er brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser (for oppbevaringstider og -betingelser i bruk, se pkt. 6.3).

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml i 10 ml type I hetteglass av klart glass, forseglet med en teflonbelagt gummipropp og utstyrt med et gult lokk. Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tresuvi skal brukes **uforynnnet**, hvis det administreres via kontinuerlig subkutan infusjon (se pkt. 4.2).

Tresuvi **skal fortynnes** med enten sterilt vann til injeksjon eller 9 mg/ml natriumklorid til injeksjon, hvis det administreres via kontinuerlig intravenøs infusjon (se pkt. 4.2).

Tresuvi-oppløsning **skal fortynnes** med 9 mg/ml natriumklorid til injeksjon hvis det administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon gjennom en kirurgisk innlagt implanterbar pumpe (se pkt. 4.2).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07. januar 2020

10. OPPDATERINGSDATO

13.03.2024