1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trepulmix 1 mg/ml Infusionslösung
Trepulmix 2,5 mg/ml Infusionslösung
Trepulmix 5 mg/ml Infusionslösung
Trepulmix 10 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Trepulmix 1 mg/ml Infusionslösung

Ein ml Lösung enthält 1 mg Treprostinil (als Natriumsalz).
Jede 10-ml-Durchstechflasche mit Lösung enthält 10 mg Treprostinil (als Natriumsalz).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 36,8 mg (1,60 mmol) Natrium.

Trepulmix 2,5 mg/ml Infusionslösung

Ein ml Lösung enthält 2,5 mg Treprostinil (als Natriumsalz).
Jede 10-ml-Durchstechflasche mit Lösung enthält 25 mg Treprostinil (als Natriumsalz).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 37,3 mg (1,62 mmol) Natrium.

Trepulmix 5 mg/ml Infusionslösung

Ein ml Lösung enthält 5 mg Treprostinil (als Natriumsalz).
Jede 10-ml-Durchstechflasche mit Lösung enthält 50 mg Treprostinil (als Natriumsalz).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 39,1 mg (1,70 mmol) Natrium.

Trepulmix 10 mg/ml Infusionslösung

Ein ml Lösung enthält 10 mg Treprostinil (als Natriumsalz).
Jede 10-ml-Durchstechflasche mit Lösung enthält 100 mg Treprostinil (als Natriumsalz).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 37,4 mg (1,63 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln, mit einem pH-Wert von 6,0 bis 7,2 und einer Osmolalität zwischen 253 mOsm/kg und 284 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trepulmix wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit WHO-Funktionsklasse (FK) III oder IV und:
- inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) oder
- persistenter oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung

zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Trepulmix darf nur von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Behandlung der pulmonalen Hypertonie haben. Die Behandlung ist unter engmaschiger medizinischer Überwachung in einem medizinischen Umfeld einzuleiten, in dem intensivmedizinische Behandlungsmaßnahmen ergriffen werden können.

Dosierung

Die empfohlene anfängliche Infusionsrate beträgt 1,25 ng/kg/min. Wenn diese Anfangsdosis schlecht vertragen wird, ist die Infusionsrate auf 0,625 ng/kg/min zu reduzieren.

Dosisanpassungen
Die Infusionsrate ist unter medizinischer Überwachung in Schritten von bis zu 1,25 ng/kg/min pro Woche während der ersten vier Wochen der Behandlung und anschließend in Schritten von bis zu 2,5 ng/kg/min pro Woche zu erhöhen.

Die Dosis ist auf individueller Basis und unter medizinischer Überwachung anzupassen, um eine Erhaltungsdosis zu erreichen, bei der sich die Symptome bessern und die vom Patienten vertragen wird.

Während der Nachbeobachtungsphase einer klinischen Prüfung bei CTEPH-Patienten betrugen die mittleren erreichten Dosen nach 12 Monaten 31 ng/kg/min, nach 24 Monaten 33 ng/kg/min und nach 48 Monaten 39 ng/kg/min. Die jeweiligen in der klinischen Prüfung beobachteten Höchstdosen betrugen 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min bzw. 50 ng/kg/min.

Ein abruptes Absetzen oder plötzliche erhebliche Reduzierungen der Treprostinil-Dosis können zu einem Rebound der Symptome der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie führen. Daher wird empfohlen, eine Unterbrechung der Treprostinil-Therapie zu vermeiden und die Infusion nach einer versehentlichen abrupten Dosisreduzierung oder Unterbrechung schnellstmöglich wiederaufzunehmen. Die optimale Strategie für die Wiederaufnahme der Treprostinil-Infusion muss von Fall zu Fall individuell von medizinisch qualifiziertem Fachpersonal bestimmt werden. In den meisten Fällen kann die Wiederaufnahme der Treprostinil-Infusion nach einer Unterbrechung von bis zu 4 Stunden mit derselben Dosierung erfolgen; bei Unterbrechungen von bis zu 24 Stunden kann eine Dosisreduzierung um bis zu 50 % der zuletzt gegebenen Dosis mit einer anschließenden Auftitrierung auf die klinisch wirksame Dosis erforderlich sein. Längere Unterbrechungsphasen können eine erneute Titrierung der Treprostinil-Dosis ausgehend von noch niedrigeren Flussraten erfordern. In jedem Fall muss die Wiederaufnahme von Treprostinil unter medizinischer Überwachung erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung
Die Anfangsdosis von Trepulmix ist auf 0,625 ng/kg/min zu reduzieren, und schrittweise Dosiserhöhungen sind unter Vorsicht durchzuführen (siehe Abschnitt 5.2). Die Schritte könnten auf 0,625 ng/kg/min pro Dosiserhöhung reduziert werden; die endgültige Entscheidung zu den Dosisschritten liegt im Ermessen des überwachenden Arztes.
Es gilt zu beachten, dass „Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C)“ als Gegenanzeige für die Anwendung von Treprostinil aufgeführt ist, siehe Abschnitt 4.3.

Nierenfunktionsstörung
Da keine klinischen Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt wurden, gibt es keine etablierten Behandlungsempfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Da Treprostinil und seine Metaboliten hauptsächlich über den Harn ausgeschieden werden, ist Vorsicht geboten, wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörung behandelt werden, um schädliche Folgen im Zusammenhang mit der möglichen Erhöhung der systemischen Exposition zu vermeiden.

Ältere Patienten
Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zur Anwendung von Treprostinil bei älteren Personen vor. Bei der Behandlung von älteren Patienten ist aufgrund der höheren Inzidenz von Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen Vorsicht geboten.

Adipöse Patienten
Die Therapie adipöser Patienten (Gewicht ≥ 30 % über dem Idealgewicht) ist mit Dosen einzuleiten und zu erhöhen, die basierend auf dem Idealgewicht der Patienten berechnet wurden. Weitere Informationen sind Abschnitt 5.2 zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keine relevante Anwendung von Treprostinil bei Kindern und Jugendlichen für die Indikation der CTEPH.

Art der Anwendung

Trepulmix ist subkutan anzuwenden. Es wird unverdünnt mittels kontinuierlicher Infusion über einen subkutanen Katheter unter Verwendung einer tragbaren Infusionspumpe angewendet.

Der für die Therapie verantwortliche Arzt muss sicherstellen, dass der Patient in der Verwendung des gewählten Infusionsgeräts vollständig unterwiesen wird und uneingeschränkt fähig ist, dieses zu verwenden. Alle Patienten müssen in der Vorbereitung des Treprostinil-Infusionsbehälters und in der Spülung der Infusionsschläuche und -anschlüsse unterwiesen werden. Dem Patienten muss eine schriftliche Anleitung, die entweder vom Pumpenhersteller stammt oder in Form von speziell angefertigten Anweisungen des verordnenden Arztes vorliegt, zur Verfügung gestellt werden. Dies beinhaltet die erforderlichen normalen Maßnahmen zur Verabreichung des Arzneimittels, Anweisungen zur Beseitigung von Verstopfungen und zu anderen von der Pumpe ausgegebenen Warnungen sowie Informationen bezüglich der Frage, wer in Notfällen zu kontaktieren ist.

Um Unterbrechungen bei der Verabreichung des Arzneimittels zu vermeiden, muss der Patient Zugang zu einer Reserve-Infusionspumpe und zu Reservebestecken für die subkutane Infusion haben, für den Fall, dass die Verabreichungsausrüstung eine Funktionsstörung aufweist.

Die tragbare Infusionspumpe, die zur subkutanen Verabreichung von unverdünntem Trepulmix verwendet wird, sollte:

- klein und leicht sein,
- in der Lage sein, Infusionsraten in Schritten von 0,002 ml/h oder weniger anzupassen,
- mit Warnfunktionen für Verstopfungen, niedrigen Akkuladestand, Programmierungsfehler und Motorfehlfunktionen ausgestattet sein,
- innerhalb von +/–6 % der programmierten Infusionsrate akkurat arbeiten,
- mit Überdruck betrieben werden (kontinuierlich oder pulsierend).

Der Behälter muss aus Polypropylen oder Glas bestehen.

Patienten müssen in der Verwendung und Programmierung der Pumpe sowie im Anschließen und in der Pflege des Infusionsbestecks sorgfältig unterwiesen werden.

Wird die Infusionsleitung gespült, während sie an den Patienten angeschlossen ist, kann dies zu einer versehentlichen Überdosierung führen. Weitere Informationen zu den Symptomen und der Behandlung einer Überdosierung sind Abschnitt 4.9 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

Trepulmix ist in Konzentrationen von 1, 2,5, 5 und 10 mg/ml erhältlich.

Für die subkutane Infusion wird Trepulmix ohne weitere Verdünnung mit einer berechneten subkutanen Infusionsrate (ml/h) verabreicht, die auf der Dosis des Patienten (ng/kg/min), dem Gewicht (kg) des Patienten und der verwendeten Durchstechflaschenstärke (mg/ml) von Trepulmix basiert. Während der Anwendung kann ein einzelner Behälter (Spritze) mit unverdünntem Trepulmix bis zu 72 Stunden lang bei 37 °C verabreicht werden.

Die subkutane Infusionsrate wird mit der folgenden Formel berechnet:

Siehe Formel

Um Berechnungsfehler aufgrund der komplizierten Formel zu vermeiden, bitte die nachstehenden Dosisberechnungstabellen heranziehen. Für jede Arzneimittelstärke ist eine Dosisberechnungstabelle verfügbar.

Nachstehend finden sich Beispielberechnungen für die ***subkutane Infusion***:

Beispiel 1:

Für eine Person mit einem Gewicht von 60 kg bei der empfohlenen Anfangsdosis von 1,25 ng/kg/min unter Verwendung der Trepulmix-Durchstechflaschenstärke 1 mg/ml würde die Infusionsrate wie folgt berechnet werden:

Siehe Beispiel 1

Beispiel 2:

Für eine Person mit einem Gewicht von 65 kg bei einer Dosis von 40 ng/kg/min unter Verwendung der Trepulmix-Durchstechflaschenstärke 5 mg/ml würde die Infusionsrate wie folgt berechnet werden:

Siehe Beispiel 2

Formel:

$$\textbf{Subkutane Infusionsrate (ml/h)} = \frac{\textbf{Dosis}\ (\text{ng/kg/min}) \times \textbf{Gewicht}\ (\text{kg}) \times \textbf{0,00006*}}{\textbf{Trepulmix-Durchstechflaschenstärke}\ (\text{mg/ml})}$$

* *Umrechnungsfaktor von 0,00006 = 60 min/Stunde × 0,000001 mg/ng*

Beispiel 1:

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

Beispiel 2:

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

Tabelle 1-1 bietet Hilfestellung für die Verabreichungsgeschwindigkeiten bei der subkutanen Infusion von Trepulmix 1 mg/ml für Patienten mit verschiedenem Körpergewicht entsprechend Dosen von bis zu 42,5 ng/kg/min.

Siehe Tabelle 1-1 auf Seite 3

Tabelle 1-2 bietet Hilfestellung für die Verabreichungsgeschwindigkeiten bei der subkutanen Infusion von Trepulmix 2,5 mg/ml für Patienten mit unterschiedlichem Körpergewicht entsprechend Dosen von bis zu 42,5 ng/kg/min.

Siehe Tabelle 1-2 auf Seite 4

Tabelle 1-3 bietet Hilfestellung für die Verabreichungsgeschwindigkeiten bei der subkutanen Infusion von Trepulmix 5 mg/ml für Patienten mit unterschiedlichem Körpergewicht entsprechend Dosen von bis zu 80 ng/kg/min.

Siehe Tabelle 1-3 auf Seite 4

Tabelle 1-4 bietet Hilfestellung für die Verabreichungsgeschwindigkeiten bei der subkutanen Infusion von Trepulmix 10 mg/ml für Patienten mit unterschiedlichem Körpergewicht entsprechend Dosen von bis zu 155 ng/kg/min.

Siehe Tabelle 1-4 auf Seite 5

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Pulmonale Venenverschlusskrankheit.
- Schwere dekompensierte Linksherzinsuffizienz.
- Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).
- Aktives Magen-Darm-Geschwür, intrakranielle Blutung, gastrointestinale Verletzung oder andere gastrointestinale Blutung.
- Kongenitale oder erworbene Herzklappenfehler mit klinisch relevanter myokardialer Funktionsstörung, die nicht mit pulmonaler Hypertonie zusammenhängt.
- Schwere koronare Herzkrankheit oder instabile Angina pectoris.
- Herzinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate.
- Schwere Arrhythmien.
- Zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten drei Monate.
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Prostanoiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Therapie

Bei der Entscheidung für eine Therapie mit Treprostinil ist zu berücksichtigen, dass eine Dauerinfusion mit hoher Wahrscheinlichkeit über längere Zeit hinweg fortgesetzt werden muss. Aus diesem Grund muss die Bereitschaft und Verantwortlichkeit des Patienten für einen Verweilkatheter und ein Infusionsgerät sorgfältig geprüft werden. Das für die Therapie verantwortliche klinische Team muss sicherstellen, dass der Patient in der Verwendung des gewählten Infusionsgeräts vollständig unterwiesen wird und uneingeschränkt fähig ist, dieses zu verwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Treprostinil ist ein starker pulmonaler und systemischer Vasodilatator. Bei Patienten mit geringem systemischem arteriellem Blutdruck kann die Behandlung mit Treprostinil das Risiko einer systemischen Hypotonie erhöhen. Eine Behandlung von Patienten mit einem systolischen arteriellen Blutdruck von weniger als 85 mmHg wird nicht empfohlen. Es wird empfohlen, dass bei einer Änderung der Dosis der systemische Blutdruck und die Herzfrequenz überwacht werden, mit Anweisungen zum Stoppen der Infusion bei Auftreten von Symptomen einer Hypotonie oder eines systolischen Blutdrucks von 85 mmHg oder darunter.

Wenn sich bei einem Patienten während der Therapie mit Treprostinil ein pulmonales Ödem bildet, sollte die Möglichkeit einer damit einhergehenden pulmonalen Venenverschlusskrankheit in Betracht gezogen werden. Die Behandlung ist in diesem Fall abzubrechen, da eine pulmonale Venenverschlusskrankheit eine Gegenanzeige für die Therapie mit Treprostinil darstellt (siehe Abschnitt 4.3).

In Situationen, in denen Treprostinil das Blutungsrisiko aufgrund einer Hemmung der Thrombozytenaggregation erhöht, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Tabelle 1-1:
Infusionsraten-Einstellung der subkutanen Pumpe (ml/h) für Trepulmix 1 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Patientengewicht (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

Die grau hinterlegten Bereiche kennzeichnen die höchste Infusionsrate, die mit einem Wechsel einer 3-ml-Spritze alle drei Tage möglich ist.

Absetzen

Ein abruptes Absetzen oder plötzliche erhebliche Reduzierungen der Treprostinil-Dosis können zu einem Rebound der Symptome der pulmonalen Hypertonie führen (siehe Abschnitt 4.2).

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörung muss vorsichtig dosiert werden (siehe Abschnitt 4.2).
Da Treprostinil und seine Metaboliten hauptsächlich über den Harn ausgeschieden werden, ist Vorsicht geboten, wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörung behandelt werden, um schädliche Folgen im Zusammenhang mit der möglichen Erhöhung der systemischen Exposition zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Natriumgehalt

Trepulmix 1 mg/ml Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält 36,8 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche mit 1 mg/ml, entsprechend 1,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Trepulmix 2,5 mg/ml Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält 37,3 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche mit 2,5 mg/ml, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Trepulmix 5 mg/ml Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält 39,1 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche mit 5 mg/ml, entsprechend
2,0 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Trepulmix 10 mg/ml Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält 37,4 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche mit 10 mg/ml, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dies ist bei Patienten, die eine natriumarme Ernährung einhalten müssen, zu berücksichtigen.

Begleitarzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzyms 2C8 (CYP2C8) (wie z. B. Gemfibrozil) kann zu einer erhöhten Exposition (sowohl C_{max} als auch AUC) gegenüber Treprostinil führen. Mit einer erhöhten Exposition steigt auch die Wahrscheinlichkeit einer höheren Inzidenz von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Anwendung von Treprostinil. Daher ist eine Dosisreduzierung in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Induktoren des CYP2C8-Isoenzyms (wie z. B. Rifampicin) kann zu einer verminderten Exposition gegenüber Treprostinil führen. Eine verminderte Exposition geht wahrscheinlich mit einer geringeren klinischen Wirksamkeit einher. Daher ist eine höhere Dosis von Treprostinil in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung mit Diuretika, Antihypertensiva oder anderen Vasodilatatoren

Die gleichzeitige Anwendung von Treprostinil mit Diuretika, Antihypertensiva oder anderen Vasodilatatoren erhöht das Risiko einer systemischen Hypotonie.

Gleichzeitige Anwendung mit Thrombozytenaggregationshemmern, *einschließlich NSAR* und Antikoa gulanzien

Treprostinil kann die Thrombozytenfunktion hemmen. Die gleichzeitige Anwendung von Treprostinil mit Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich NSAR, Stickoxidspender oder Antikoagulanzien, können das Blutungsrisiko erhöhen. Patienten, die Antikoagulanzien einnehmen, sind stets engmaschig zu überwachen. Die gleichzeitige

Tabelle 1-2:
Infusionsraten-Einstellung der subkutanen Pumpe (ml/h) für Trepulmix 2,5 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Patientengewicht (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
6,25	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
7,5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
8,75	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
10	0,006	0,007	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
11,25	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
12,5	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
13,75	0,008	0,010	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
15	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
16,25	0,010	0,012	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
17,5	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
18,75	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
20	0,012	0,014	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
21,25	0,013	0,015	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
22,5	0,014	0,016	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
23,75	0,014	0,017	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
25	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
27,5	0,017	0,020	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
30	0,018	0,022	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
32,5	0,020	0,023	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
35	0,021	0,025	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
37,5	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
40	0,024	0,029	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096
42,5	0,026	0,031	0,036	0,041	0,046	0,051	0,056	0,061	0,066	0,071	0,077	0,082	0,087	0,092	0,097	0,102

Die grau hinterlegten Bereiche kennzeichnen die höchste Infusionsrate, die mit einem Wechsel einer 3-ml-Spritze alle drei Tage möglich ist.

Tabelle 1-3:
Infusionsraten-Einstellung der subkutanen Pumpe (ml/h) für Trepulmix 5 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Patientengewicht (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
12,5	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
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
17,5	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
20	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
25	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
27,5	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
30	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
32,5	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
35	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
37,5	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
40	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
42,5	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
45	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
47,5	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
50	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
55	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
60	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
65	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
70	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
75	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
80	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096

Die grau hinterlegten Bereiche kennzeichnen die höchste Infusionsrate, die mit einem Wechsel einer 3-ml-Spritze alle drei Tage möglich ist.

Tabelle 1-4:
Infusionsraten-Einstellung der subkutanen Pumpe (ml/h) für Trepulmix 10 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Patientengewicht (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
55	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
60	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
65	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
70	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
75	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
80	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
85	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
90	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
95	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
100	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063
110	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069
120	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
125	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
130	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081
140	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087
150	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
155	0,033	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093

Die grau hinterlegten Bereiche kennzeichnen die höchste Infusionsrate, die mit einem Wechsel einer 3-ml-Spritze alle drei Tage möglich ist.

Anwendung anderer Thrombozytenaggregationshemmer ist bei Patienten, die Antikoagulanzien einnehmen, zu vermeiden.

Gleichzeitige Anwendung mit Induktoren/Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzyms 2C8 (CYP2C8)

Gemfibrozil – und andere CYP2C8-Inhibitoren
Pharmakokinetikstudien am Menschen mit oralem Treprostinil-Diolamin zeigten, dass die Exposition gegenüber Treprostinil (sowohl C_{max} als AUC) auf das Doppelte ansteigt, wenn gleichzeitig der Cytochrom-P450-Isoenzym-CYP2C8-Inhibitor Gemfibrozil angewendet wird. Wenn ein CYP2C8- Inhibitor (z. B. Gemfibrozil, Trimethoprim und Deferasirox) nach der Titrationsphase zur Behandlung des Patienten hinzugefügt oder abgesetzt wird, muss eine entsprechende Dosisanpassung von Treprostinil erwogen werden.

Rifampicin – und andere CYP2C8-Induktoren
Pharmakokinetikstudien am Menschen mit oralem Treprostinil-Diolamin zeigten, dass die Exposition gegenüber Treprostinil sinkt (um etwa 20 %), wenn gleichzeitig der CYP2C8-Isoenzym-Induktor Rifampicin angewendet wird. Wenn Rifampicin nach der Titrationsphase der Behandlung des Patienten hinzugefügt oder abgesetzt wird, muss eine entsprechende Dosisanpassung für Treprostinil erwogen werden.

Auch andere CYP2C8-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut) können die Exposition gegenüber Treprostinil vermindern. Wenn ein CYP2C8-Inhibitor nach der Titrationsphase zur Behandlung des Patienten hinzugefügt oder abgesetzt entfernt wird, muss eine entsprechende Dosisanpassung von Treprostinil erwogen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit Bosentan

In einer Pharmakokinetikstudie am Menschen, in der Bosentan (250 mg/Tag) und Treprostinil- Diolamin (orale Dosis von 2 mg/Tag) gleichzeitig angewendet wurden, wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Treprostinil und Bosentan beobachtet.

Gleichzeitige Anwendung mit Sildenafil

In einer Pharmakokinetikstudie am Menschen, in der Sildenafil (60 mg/Tag) und Treprostinil- Diolamin (orale Dosis von 2 mg/Tag) gleichzeitig angewendet wurden, wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Treprostinil und Sildenafil beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Treprostinil bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien bezüglich der Auswirkungen auf die Schwangerschaft vor (siehe Abschnitt 5.3). Treprostinil ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Gebärfähige Frauen

Während der Behandlung mit Treprostinil wird die Anwendung schwangerschaftsverhütender Maßnahmen empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Treprostinil in die Muttermilch übergeht. Stillende Frauen, die mit Treprostinil behandelt werden, sind anzuweisen, das Stillen zu unterbrechen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Behandlungsbeginn oder bei Dosisanpassungen hat Treprostinil einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es können unerwünschte Wirkungen wie symptomatische systemische Hypotonie oder Schwindelgefühl auftreten, welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zusätzlich zu den lokalen Auswirkungen, die durch die Anwendung von Treprostinil durch subkutane Infusion entstehen, wie z. B. Schmerzen und Reaktionen an der Infusionsstelle, stehen Nebenwirkungen von Treprostinil im Zusammenhang mit den pharmakologischen Eigenschaften von Prostacyclinen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind als bevorzugte Begriffe nach MedDRA unter der jeweiligen

MedDRA- Systemorganklasse aufgeführt. Der Inzidenz der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1,000); sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungsereignisse

Aufgrund seiner Wirkungen auf die Thrombozytenaggregation kann Treprostinil das Blutungsrisiko erhöhen; dies wurde anhand einer erhöhten Inzidenz von Nasenbluten und Blutungen des Magen- Darm-Trakts (einschließlich gastrointestinaler Hämorrhagie, rektaler Blutung, Zahnfleischblutung und Meläna) in kontrollierten klinischen Studien zu PAH beobachtet.

Ereignisse, die im Rahmen der klinischen Praxis beobachtet wurden:

Zusätzlich zu den im Rahmen klinischer Studien an PAH-Patienten berichteten Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Anwendung nach der Marktzulassung von Treprostinil in anderen Indikationen die folgenden Ereignisse identifiziert. Da die Ereignisse auf freiwilliger Basis durch eine Population unbekannter Größe berichtet wurden, sind keine Abschätzungen der Häufigkeit möglich. Die folgenden Ereignisse wurden berichtet: Infektion an der Infusionsstelle, Bildung eines Abszesses an der Stelle der subkutanen Infusion, Thrombozytopenie und Knochenschmerzen.
Zusätzlich wurden selten generalisierte Ausschläge, manchmal makulös oder papulös, sowie Cellulitis berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung mit Treprostinil sind unter anderem Hitzegefühl/ Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Patienten, bei denen Symptome einer Überdosierung auftreten, sollten nach Rücksprache mit ihrem Arzt und in Abhängigkeit von der Schwere der Symptome unverzüglich ihre Treprostinil-Dosis reduzieren, bis die Symptome der Überdosierung abgeklungen sind. Die Dosisgabe ist mit Vorsicht und unter ärztlicher Kontrolle zu empfehlen, und Patienten sind engmaschig auf das Wiederauftreten unerwünschter Symptome zu überwachen.

Ein Antidot ist nicht bekannt.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Inzidenz
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
Augenerkrankungen	Augenlidödem	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Vasodilatation	Sehr häufig
	Hypotonie	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Dyspepsie	Gelegentlich
	Erbrechen	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Häufig
	Pruritus	Gelegentlich
	Exanthem	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Kieferschmerzen	Sehr häufig
	Myalgie, Arthralgie	Häufig
	Schmerzen in den Gliedmaßen	Häufig
	Rückenschmerzen	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Infusionsstelle, Reaktion an der Infusionsstelle, Blutung oder Hämatom	Sehr häufig
	Ödem	Häufig
	Hitzegefühl/Gesichtsrötung	Häufig
	Verminderter Appetit	Gelegentlich
	Ermüdung	Gelegentlich

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin
ATC-Code: B01AC21

Wirkmechanismus

Treprostinil ist ein Prostazyklin-Analogon. Es wirkt in Form einer Vasodilatation direkt auf die pulmonale und systemische arterielle Zirkulation und hemmt die Thrombozytenaggregation.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten klinischen Prüfung wurden insgesamt 105 männliche (53,3 %) und weibliche (46,7 %) erwachsene Patienten mit inoperabler CTEPH oder persistenter bzw. rezidivierender CTEPH nach pulmonaler Endarterektomie (Alter: 18 bis 88 Jahre, im Mittel 64 Jahre) behandelt. Die Patienten mussten eine als schwer eingestufte CTEPH aufweisen, definiert als ein 6-Minuten-Gehtest (6MGT) ohne Ermutigung über eine Strecke zwischen 150 m und 400 m und eine Einstufung in die Funktionsklasse III oder IV der Weltgesundheitsorganisation/New York Heart Association (WHO/NYHA). Die Patienten wurden in zwei Treprostinil- Behandlungsgruppen aufgeteilt (53 Patienten mit hoher Dosis und 52 Patienten mit niedriger Dosis, die insgesamt 24 Wochen lang mittels subkutaner Infusion behandelt wurden). In der mit hoher Dosis behandelten Gruppe wurde Patienten in den ersten 12 Wochen eine subkutane Dosis mittels Infusionspumpe verabreicht, die von etwa 1auf eine Zieldosis von etwa 30 ng/kg/min erhöht wurde, gefolgt von 12 Wochen stabiler Perfusion; in der mit niedriger Dosis behandelten Gruppe betrug die Zieldosis etwa 3 ng/kg/min unter Einhaltung desselben Behandlungsschemas.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf der individuellen Differenz zwischen den 6MGT-Daten bei Baseline und nach 24 Wochen. Treprostinil verbesserte die 6-Minuten-Gehstrecke (6MGT, 6- Minuten-Gehtest: Baseline gegenüber 24-wöchiger Behandlung) im Mittel um 45,43 m in der mit hoher Dosis behandelten Gruppe, im Vergleich zu 3,83 m in der mit niedriger Dosis behandelten Gruppe ($p < 0,05$, ANCOVA). Explorative sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (niedrige gegenüber hoher Dosis) zeigten nach 24-wöchiger Behandlung signifikante Verbesserungen der Funktionsklasse der New York Heart Association (NYHA), der hämodynamischen Parameter (mittlerer pulmonalvaskulärer Widerstand, pulmonalarterieller Mitteldruck, mittleres Herzzeitvolumen und mittlerer Herzindex) und der medianen pro-BNP-Werte (B-Typ Natriuretisches Peptid) zugunsten der mit hoher Dosis behandelten Gruppe. Zwischen den beiden Testgruppen wurden hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die eine „klinische Verschlechterung“ zeigten, welche definiert war als eine Reduzierung der 6MGS um 20 % im Vergleich zur Baseline, eine Verschlechterung der NYHA- Funktionsklasse und/oder eine Hospitalisierung aufgrund der CTEPH mit Notwendigkeit einer zusätzlichen auf die pulmonale Hypertonie abzielenden Behandlung, keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Hoch dosiertes

Treprostinil zeigte keine signifikanten Veränderungen beim Borg-Dyspnoe-Score (gemessen während des 6MGT) oder beim summierten Lebensqualität-Score bei Beurteilung anhand des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Beim Menschen werden Steady-State-Plasmakonzentrationen in der Regel innerhalb von 15 bis 18 Stunden nach Beginn der subkutanen oder der intravenösen Treprostinil-Infusion erreicht. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Treprostinil verhalten sich proportional zur Dosis bei Infusionsraten von 2,5 ng/kg/min bis zu 125 ng/kg/min.

Die mittlere apparente Eliminationshalbwertszeit nach einer subkutanen Anwendung reichte von 1,32 bis 1,42 Stunden nach Infusionen über einen Zeitraum von 6 Stunden, 4,61 Stunden nach Infusionen über einen Zeitraum von 72 Stunden und 2,93 Stunden nach Infusionen, die mindestens drei Wochen lang durchgeführt wurden. Das mittlere Verteilungsvolumen für Treprostinil reichte von 1,11 l/kg bis 1,22 l/kg, und die Plasma-Clearance von 586,2 ml/kg/h bis 646,9 ml/kg/h. Die Clearance bei adipösen Patienten (BMI > 30 kg/m^2) ist niedriger.

Bei einer nicht unterbrochenen pharmakokinetischen 7-Tage-Studie an 14 gesunden Probanden mit Treprostinil-Dosen von 2,5 ng/kg/min bis 15 ng/kg/min, die mittels subkutaner Infusion verabreicht wurden, erreichten die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Treprostinil zweimal Höchstwerte (um 01.00 Uhr und um 10.00 Uhr) und zweimal Talwerte (um 07.00 Uhr und um 16.00 Uhr). Die Spitzenkonzentrationen waren etwa 20 % bis 30 % höher als die Talkonzentrationen.

Elimination

In einer bei gesunden Probanden durchgeführten Studie unter Anwendung von [^{14}C] radioaktiv- markiertem Treprostinil wurden 78,6 % der subkutan verabreichten radioaktiven Dosis über einen Zeitraum von 224 Stunden hinweg im Urin und 13,4 % im Stuhl wiedergefunden. Es wurde kein einzelner Hauptmetabolit beobachtet. Fünf Metaboliten im Umfang von 10,2 % bis 15,5 % der verabreichten Dosis wurden im Urin nachgewiesen. Diese fünf Metaboliten machten insgesamt 64,4 % aus. Drei von ihnen sind das Ergebnis einer Oxidation der 3-Hydroxyoctyl-Seitenkette, einer ist ein Glucurokonjugatderivat (Treprostinil-Glucuronid) und einer konnte nicht identifiziert werden. Nur 3,7 % der Dosis wurden als unveränderte Ausgangssubstanz im Urin wiedergefunden.

Eine In-vitro-Studie zeigte kein hemmendes Potenzial von Treprostinil an Isoenzymen des humanen, hepatischen, mikrosomalen Cytochroms P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A).

Außerdem hatte die Anwendung von Treprostinil keine induzierende Wirkung auf das hepatische, mikrosomale Protein, den Gesamtcytochromgehalt P450 oder auf die Aktivitäten der Isoenzyme CYP1A, CYP2B und CYP3A.

Leb erinsuffizienz

Bei Patienten mit portopulmonaler Hypertonie und leichter (n = 4) oder mäßiger (n = 5) Leberinsuffizienz zeigte Treprostinil bei einer subkutanen Dosis von 10 ng/kg/min über 150 Minuten eine $AUC_{0-24\,h}$, die im Vergleich zu gesunden Patienten um 260 % bzw. 510 % erhöht war. Die Clearance bei Patienten mit Leberinsuffizienz war im Vergleich zu gesunden Erwachsenen um bis zu 80 % reduziert (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

In einer multivarianten Analyse gepoolter Studien wiesen Patienten in der Altersgruppe ab 65 eine kleine Verringerung der Plasma-Clearance von Treprostinil auf. Die meisten Veröffentlichungen berücksichtigten jedoch entweder gesunde Freiwillige oder Patienten mit PAH. CTEPH-Patienten wurden selten beschrieben. In keiner Veröffentlichung wurde eine Altersschichtung vorgenommen. Da nur wenige Studien von pharmakokinetischen Parametern berichteten und keine Studie von einer CTEPH-Indikation und pharmakokinetischen Daten, sind keine Informationen zur Pharmakokinetik von Treprostinil bei älteren Patienten verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In 13- und 26-wöchigen Studien verursachten subkutane Dauerinfusionen mit Treprostinil-Natrium Reaktionen an der Infusionsstelle bei Ratten und Hunden (Ödem/Erythem, Raumforderungen/Schwellungen, Schmerzen/Berührungsempfindlichkeit). Bei Hunden wurden schwere klinische Wirkungen (Hypoaktivität, Erbrechen, weicher Stuhl und Ödem an der Infusionsstelle) und Todesfälle (im Zusammenhang mit Darminvagination und Rektumprolaps) bei Tieren beobachtet, denen eine Dosis von ≥ 300 ng/kg/min verabreicht wurde. Bei diesen Tieren wurden im Mittel Plasmakonzentrationen von Treprostinil im Steady-State von 7,85 ng/ml gemessen. Plasmakonzentrationen dieser Größenordnung können bei Menschen erreicht werden, die mit Treprostinil-Infusionen in einer Dosierung von > 50 ng/kg/min behandelt werden.

Da bei keiner der in den Reproduktionsstudien bei Ratten geprüften Dosierungen eine kontinuierlich ausreichende Exposition gegenüber Treprostinil geprüft wurde, sind diese Studien möglicherweise im Hinblick auf die möglichen Auswirkungen auf Fertilität sowie pränatale und postnatale Entwicklung unzureichend.

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Treprostinil durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Salzsäure
Metacresol (Ph. Eur.)
Natriumhydroxid Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Anbruch

30 Tage

Während der Anwendung im Rahmen einer subkutanen Dauerinfusion

Die chemische, physikalische und mikrobielle gebrauchsfertige Haltbarkeit eines Einzelbehälters (Spritze) mit unverdünntem Trepulmix bei subkutaner Anwendung wurde bei 37 °C über einen Zeitraum von 72 Stunden nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich. Gebrauchsfertige Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Trepulmix 1 mg/ml Infusionslösung

Durchsichtige 10-ml-Durchstechflasche aus Glas vom Typ I, verschlossen mit einem teflonbeschichteten Gummistopfen und einem gelben Schnappdeckel.

Trepulmix 2,5 mg/ml Infusionslösung

Durchsichtige 10-ml-Durchstechflasche aus Glas vom Typ I, verschlossen mit einem teflonbeschichteten Gummistopfen und einem blauen Schnappdeckel.

Trepulmix 5 mg/ml Infusionslösung

Durchsichtige 10-ml-Durchstechflasche aus Glas vom Typ I, verschlossen mit einem teflonbeschichteten Gummistopfen und einem grünen Schnappdeckel.

Trepulmix 10 mg/ml Infusionslösung

Durchsichtige 10-ml-Durchstechflasche aus Glas vom Typ I, verschlossen mit einem teflonbeschichteten Gummistopfen und einem roten Schnappdeckel.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1419/001
EU/1/19/1419/002
EU/1/19/1419/003
EU/1/19/1419/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERST-ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03.04.2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

TREC_07_112022_DE