

1. LEGEMIDLETS NAVN

Treprostinil Tillomed 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
Treprostinil Tillomed 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
Treprostinil Tillomed 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 mg/ml

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 mg treprostinil som treprostinilnatrium

Hvert 20 ml hetteglass med infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 20 mg treprostinil (som natriumsalt dannet in situ under tilvirkning av ferdig legemiddel).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 74,16 mg natrium per hetteglass.

2,5 mg/ml

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 2,5 mg treprostinil som treprostinilnatrium

Hvert 20 ml hetteglass med infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 50 mg treprostinil (som natriumsalt dannet in situ under tilvirkning av ferdig legemiddel).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 75,08 mg natrium per hetteglass.

5 mg/ml

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 5 mg treprostinil som treprostinilnatrium

Hvert 20 ml hetteglass med infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 100 mg treprostinil (som natriumsalt dannet in situ under tilvirkning av ferdig legemiddel).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 78,16 mg natrium per hetteglass.

10 mg/ml

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg treprostinil som treprostinilnatrium

Hvert 20 ml hetteglass med infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 200 mg treprostinil (natriumsalt dannet in situ under tilvirkning av ferdig legemiddel).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 75 mg natrium per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning, praktisk talt fri for synlige partikler.

pH: 6,0–7,2

Osmolalitet: 220–320 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjon(er)

Behandling av idiopatisk eller arvelig pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) for å bedre evnen til fysisk aktivitet og symptomer på sykdommen hos pasienter klassifisert etter New York Heart Association (NYHA) funksjonsklasse III.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Treprostinil Tillomed gis via kontinuerlig subkutan eller intravenøs infusjon.

På grunn av risikoene forbundet med kronisk innsatte sentralvenøse katetre, inkludert alvorlige blodbaneinfeksjoner, er subkutan infusjon (ufortynnet) den foretrukne administrasjonsmåten. Kontinuerlig intravenøs infusjon skal forbeholdes pasienter som er stabilisert med treprostinil subkutan infusjon, og som blir intolerante for den subkutane administrasjonen, og der disse risikoene anses som akseptable.

Behandlingen bør bare startes opp og overvåkes av klinikere med erfaring fra behandling av pulmonal hypertensjon.

Hos voksne

Oppstart av behandling for pasienter som ikke tidligere er behandlet med prostasykliner

Behandling skal bare startes opp under nøye medisinsk overvåkning og under medisinske forhold der det er mulig å gi intensivbehandling.

Anbefalt infusjonshastighet ved oppstart av behandling er 1,25 ng/kg/min. Hvis denne dosen tolereres dårlig, skal infusjonshastigheten reduseres til 0,625 ng/kg/min.

Dosejustering

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

Dosen skal justeres på individuelt grunnlag og under medisinsk overvåkning for å oppnå en vedlikeholdsdose som tolereres av pasienten og forbedrer symptomene. Hvilken dose som maksimalt skal gis, avhenger av pasientens kliniske tilstand og forskjellige samtidige sykdommer.

I de sentrale 12 ukers utprøvingene ble effekten kun opprettholdt hvis dosen ble økt i gjennomsnitt 3–4 ganger per måned. Målet med kontinuerlige dosejusteringer er å etablere en dose der PAH-symptomene forbedres samtidig som de unødvendige farmakologiske effektene av treprostinil minimaliseres.

Generelt er bivirkninger som rødming, hodepine, hypotensjon, kvalme, oppkast og diaré, doseavhengig for treprostinil. De kan forsvinne etter hvert som behandlingen fortsettes, men hvis de vedvarer eller ikke tolereres av pasienten, kan infusjonshastigheten settes ned for å redusere styrke på bivirkningene.

I oppfølgingsfaser i kliniske utprøvinger var gjennomsnittsdosene som ble nådd etter 12 måneder, 26 ng/kg/min. Etter 24 måneder var de 36 ng/kg/min, og etter 48 måneder var de 42 ng/kg/min.

For overvektige pasienter (vekt \geq 30 % mer enn ideal kroppsvekt) skal den initiale dosen og påfølgende dosejusteringer baseres på idealvekt.

Brå seponering eller brå markerte reduksjoner i dosen av treprostinil kan føre til tilbakefall i pulmonal arteriell hypertensjon. Det anbefales derfor at avbrudd i treprostinilbehandling unngås og at infusjonen

startes på nytt så snart det er mulig etter en brå utilsiktet dosereduksjon eller avbrudd. Den optimale strategien for gjenintroduksjon av treprostiniinfusjon må avgjøres for hvert enkelt tilfelle av medisinsk kvalifisert personell. I de fleste situasjonene, etter avbrudd på noen få timer, kan infusjon av treprostini startes på nytt med samme dose. Avbrudd over lengre perioder kan kreve at dosen med treprostini titreres på nytt.

Eldre

Kliniske studier med treprostini omfattet ikke et tilstrekkelig antall pasienter på 65 år og eldre til å kunne påvise om de responderer annerledes enn yngre pasienter. I en farmakokinetisk (PK) populasjonsanalyse, ble plasmaclearance av treprostini redusert med 20 %. Generelt bør dosevalg for eldre pasienter foretas med forsiktighet. Det bør tas hensyn til økt hyppighet av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon, av samtidig sykdommer og samtidig behandling av andre legemidler.

Hos barn og ungdom

Det foreligger ikke tilstrekkelig med data for pasienter under 18 år. Tilgjengelige data fra kliniske studier kan ikke fastslå om effekt og sikkerhet ved anbefalt dosering for voksne kan overføres til barn og ungdom.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Plasmaeksposeringen for treprostini (området under plasmakonsentrasjons-tidskurven; AUC) øker med 260 % til 510 % ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon, henholdsvis Child-Pugh-klasse A og B. Plasmaclearance for treprostini ble redusert med opptil 80 % hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet anbefales derfor ved behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dette skyldes risikoen for økt systemisk eksponering som kan redusere tolerabiliteten og føre til en økning i doseavhengige bivirkninger.

Oppstartsdosen med treprostini bør reduseres til 0,625 ng/kg/min, og trinnvise doseøkninger må foretas med forsiktighet.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført kliniske studier av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og behandlingsanbefalinger for pasienter med nedsatt nyrefunksjon er derfor ikke etablert. Siden treprostini og dets metabolitter hovedsakelig utskilles via nyrene, må det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon for å hindre skadelige virkninger på grunn av den mulige økningen i systemisk eksponering.

Overgang til intravenøs behandling med epoprostenol

Når overgang til intravenøs behandling med epoprostenol er nødvendig, skal overgangen skje under nøye medisinsk overvåkning. Som en veiledning kan følgende anbefalte overgangsregime være nyttig: Treprostini infusjonene skal først reduseres gradvis med 2,5 ng/kg/min. Etter minst 1 time med den nye treprostini-dosen, kan behandling med epoprostenol initieres med en maksimal dose på 2 ng/kg/min. Treprostini-dosen reduseres deretter i etterfølgende intervaller på minst 2 timer, samtidig som epoprostenoldosen økes gradvis etter at den initiale dosen er opprettholdt i minst 1 time.

Administrasjonsmåte

Administrasjon via kontinuerlig subkutan infusjon

Treprostini Tillomed gis 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 subkutane infusjonssett i tilfelle utstyret skulle slutte å fungere på en tilfredsstillende måte.

Den bærbare infusjonspumpen som brukes til å tilføre uforynnet Treprostinil Tillomed subkutant, skal være:

- 1) liten og lett
- 2) i stand til å justere infusjonshastighetene i trinn på cirka 0,002 ml/t
- 3) utstyrt med alarmfunksjon ved okklusjon, svakt batteri, programmeringsfeil og motorfeil
- 4) nøyaktig til innenfor +/- 6 % av den programmerte tilførselshastigheten
- 5) drevet med positivt trykk (kontinuerlig eller pulserende)

Beholderen må være laget av polyvinylklorid, polypropylen eller glass.

Pasienten må få grundig opplæring i bruk og programmering av pumpen samt tilkobling og vedlikehold av infusjonssettet.

Hvis infusjonsslangen skylles mens den er koblet til pasienten, kan det føre til en utilsiktet overdose. Infusjonshastigheter ∇ (ml/t) beregnes ved hjelp av følgende formel:

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

D = foreskrevet dose uttrykt i ng/kg/min

W = pasientens kroppsvekt uttrykt i kg

Treprostinil Tillomed fås i følgende konsentrasjoner: 1, 2,5, 5 og 10 mg/ml.

Ved subkutan infusjon administreres Treprostinil Tillomed **uten ytterligere fortykning** ved en kalkulert subkutan infusjonshastighet (ml/t) basert på en pasients dose (ng/kg/min), vekt (kg) og hetteglasstyrken (mg/ml) av Treprostinil Tillomed som brukes. Under bruk, kan én beholder (sprøyte) med uforynnet Treprostinil Tillomed administreres over opptil 72 timer ved 37 °C. Den subkutane infusjonshastigheten beregnes ved hjelp av følgende formel:

$$\text{Subkutan infusjonshastighet (ml/t)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{vekt (kg)} \times \mathbf{0,00006^*}}{\text{Hetteglasstyrken av treprostinil (mg/ml)}}$$

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

Eksempler på beregning av *subkutan infusjon*:

Eksempel 1:

For en person som veier 60 kg, ved den anbefalte oppstartsdosen på 1,25 ng/kg/min og ved bruk av hetteglass med styrke 1 mg/ml treprostinil beregnes infusjonshastigheten slik:

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

Eksempel 2:

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

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

Infusjonshastigheter for 1 mg/ml

Tabell 1 inneholder retningslinjer for **subkutane** infusjonshastigheter for **Treprostinil Tillomed 1 mg/ml** for pasienter med ulike kroppsvekt tilsvarende doser opptil 42,5 ng/kg/min.

Tabell 1

Innstillinger for infusjonshastighet for subkutan pumpe (ml/t) for Treprostinil Tillomed ved en treprostinilkonsentrasjon på 1 mg/ml
Pasientvekt (kg)

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

Skyggelagte områder angir høyeste infusjonshastighet for en sprøyte som skiftes hver tredje dag.

Infusjonshastigheter for 2,5 mg/ml

Tabell 1 inneholder retningslinjer for **subkutane** infusjonshastigheter for Treprostinil Tillomed 2,5 mg/ml for pasienter med ulike kroppsvekt tilsvarende doser opptil 42,5 ng/kg/min.

Tabell 2

Innstillinger for infusjonshastighet for subkutan pumpe (ml/t) for Treprostinil Tillomed ved en treprostinilkonsentrasjon på 2,5 mg/ml

Pasientvekt (kg)

Dose (ng/kg/min)	Pasientvekt (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

Skyggelagte områder angir høyeste infusjonshastighet for en sprøyte som skiftes hver tredje dag.

Infusjonshastigheter for 5 mg/ml

Tabell 1 inneholder retningslinjer for **subkutane** infusjonshastigheter for Treprostinil Tillomed 5 mg/ml for pasienter med ulike kroppsvekt tilsvarende doser opptil 80 ng/kg/min.

Tabell 3

Innstillinger for infusjonshastighet for subkutan pumpe (ml/t) for Treprostinil Tillomed ved en treprostinilkonsentrasjon på 5 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Pasientvekt (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		
2.0	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		

Infusjonshastigheter for 10 mg/ml

Tabell 1 inneholder retningslinjer for **subkutane** infusjonshastigheter for Treprostinil Tillomed 10 mg/ml for pasienter med ulike kroppsvekt tilsvarende doser opptil 155 ng/kg/min.

Tabell 4

Innstillinger for infusjonshastighet for subkutan pumpe (ml/t) for Treprostinil Tillomed ved en treprostinilkonsentrasjon på 10 mg/ml
Pasientvekt (kg)

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

Skjuggelagte områder angir høyeste infusjonshastighet for en sprøyte som skiftes hver tredje dag.

Administrasjon via kontinuerlig intravenøs infusjon

Treprostinil Tillomed administreres via kontinuerlig intravenøs infusjon via et sentralt venekateter med bærbar infusjonspumpe. Det kan også administreres midlertidig via en perifer venøs kanyule, helst satt i en stor vene. Hvis perifer infusjon brukes lenger enn noen få timer, kan det forbindes med økt risiko for tromboflebitt (se pkt. 4.8).

For å unngå potensielle avbrudd i administreringen av legemidlet, må pasienten ha tilgang til en reserveinfusjonspumpe og infusjonssett ved eventuell funksjonssvikt i administrasjonsutstyret.

Den bærbare infusjonspumpen som brukes for å administrere fortynnet Treprostinil Tillomed intravenøst, bør være:

- 1) liten og lett
- 2) i stand til å justere infusjonshastighetene i trinn på cirka 0,05 ml/t. Typiske strømningshastigheter skal være mellom 0,4 ml og 2 ml per time
- 3) stand til å avgi alarmer ved okklusjon/infusjonsstopp, lavt batteri, programmeringsfeil og motorsvikt
- 4) i stand til å levere med en nøyaktighet på ± 6 % eller bedre av dose per time
- 5) drevet av positivt trykk. Beholderen bør være laget av polyvinylklorid, polypropylen eller glass.

Treprostinil Tillomed skal fortynnes med enten sterilt vann for injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % (w/v)), injeksjonsvæske, oppløsning og administreres intravenøst

med kontinuerlig infusjon via et kirurgisk innsatt sentralt venekateter, eller midlertidig via en perifer venøs kanyle, ved hjelp av infusjonspumpe designet for intravenøs administrering av legemidlet.

Ved bruk av egnet infusjonspumpe og beholder skal en forhåndsbestemt intravenøs infusjonshastighet først velges for å oppnå ønsket infusjonsperiode. Fortynnet treprostinil skal ikke brukes i mer enn 24 timer (se pkt. 6.3).

Typiske volum for intravenøse infusjonssystembeholdere er 20, 50 eller 100 ml. Etter bestemmelse av den nødvendige intravenøse infusjonshastigheten (ml/t) og pasientens dose (ng/kg/min) og vekt (kg), kan fortynnet intravenøs konsentrasjon av treprostinil (mg/ml) beregnes med følgende formel:

Punkt 1

$$\text{Fortynnet intravenøs konsentrasjon av treprostinil (mg/ml)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{vekt (kg)} \times 0,00006}{\text{Intravenøs infusjonshastighet (ml/t)}}$$

Mengden av treprostinil som trengs for å oppnå nødvendig konsentrasjon av fortynnet intravenøs treprostinil for gitt beholderstørrelsen kan deretter beregnes med følgende formel:

Punkt 2

$$\text{Mengde treprostinil (ml)} = \frac{\text{Fortynnet intravenøs konsentrasjon av treprostinil (mg/ml)}}{\text{Hetteglasstyrken av treprostinil (mg/ml)}} \times \text{Totalt volum av fortynnet treprostiniloppløsning i beholderen (ml)}$$

Den beregnede mengden med Treprostinil Tillomed blir så tilsatt beholderen sammen med tilstrekkelig med fortynningsvæske (sterilt vann for injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml natriumkloridinjeksjonsvæske, oppløsning) for å oppnå ønsket totalvolum i beholderen.

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

Eksempel 3:

For en person på 60 kg med en dose på 5 ng/kg/min, med en forhåndsbestemt intravenøs infusjonshastighet på 1 ml/t og en 50 ml beholder, beregnes konsentrasjonen av fortynnet intravenøs treprostiniloppløsning på følgende måte:

Punkt 1

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

Mengden med Treprostinil Tillomed (med 1 mg/ml hetteglasstyrke) som trengs for en total konsentrasjon av fortynnet Treprostinil Tillomed på 0,018 mg/ml og et totalt volum på 50 ml vil bli beregnet på følgende måte:

Punkt 2

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

Konsentrasjonen av fortynnet intravenøs Treprostinil Tillomed for personen i eksempel 3 vil dermed klargjøres ved å tilsette 0,9 ml av 1 mg/ml Treprostinil Tillomed til en egnet beholder, sammen med

tilstrekkelig mengde av fortynningsvæske for å oppnå totalvolum på 50 ml i beholderen. Pumpens strømningshastighet for dette eksempelet vil bli satt til 1 ml/t.

Eksempel 4:

For en person som veier 75 kg ved en dose på 30 ng/kg/min, med forhåndsbestemt intravenøs infusjonshastighet på 2 ml/t og en 100 ml beholder, beregnes konsentrasjonen av fortynnet intravenøs treprostinioppløsning som følger:

Punkt 1

$$\begin{array}{l} \text{Fortynnet} \\ \text{Intravenøs} \\ \text{konsentrasjon av} \\ \text{treprostiniil} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = \begin{array}{l} 0,0675 \text{ mg/ml} \\ (67\,500 \text{ ng/ml}) \end{array}$$

Mengden med treprostiniil (med 2,5 mg/ml hetteglasstyrke) som trengs for en totalkonsentrasjon av fortynnet treprostiniil på 0,0675 mg/ml og totalt volum på 100 ml beregnes som følger:

Punkt 2

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

Konsentrasjonen av fortynnet intravenøs treprostiniil for personen i eksempel 4 vil derfor klargjøres ved å tilsette 2,7 ml av 2,5 mg/ml treprostiniil til en egnet beholder, sammen med tilstrekkelig volum av fortynningsvæske for å oppnå et totalt volum på 100 ml i beholderen. Pumpens strømningshastighet for dette eksemplet vil bli satt til 2 ml/t.

Fortynningsvolum for styrke treprostiniil 1 mg/ml

Tabell 5 gir veiledning for Treprostiniil Tillomed 1 mg/ml for volum (ml) av treprostiniil som skal fortynnes i beholdere på 20 ml, 50 ml eller 100 ml (infusjonshastighet på henholdsvis 0,4, 1 eller 2 ml/t) for pasienter med forskjellig kroppsvekt som tilsvarer doser på opptil 42,5 ng/kg/min.

Tabell 5

Volum (ml) av treprostiniil 1,0 mg/ml som skal fortynnes i kassetter eller sprøyter 20 ml (infusjonshastighet på 0,4 ml/t), 50 ml (infusjonshastighet på 1 ml/t), 100 ml kassett (infusjonshastighet på 2 ml/t)																
Dose (ng/ kg/ min)	Pasientvekt (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

Fortynningsvolum for styrke treprostinil 2,5 mg/ml

Tabell 6 gir veiledning for Treprostinil Tillomed 2,5 mg/ml for volum (ml) av treprostinil som skal fortynnes i beholdere på 20 ml, 50 ml eller 100 ml (infusjonshastighet på henholdsvis 0,4, 1 eller 2 ml/t) for pasienter med forskjellig kroppsvekt som tilsvarer doser på opptil 42,5 ng/kg/min.

Tabell 6

Volum (ml) av treprostinil 2,5 mg/ml som skal fortynnes kassetter eller sprøyter 20 ml (infusjonshastighet på 0,4 ml/t), 50 ml (infusjonshastighet på 1 ml/t), 100 ml kassett (infusjonshastighet på 2 ml/t)																
Dose (ng/kg/min)	Patientvekt (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0.150	0.180	0.210	0.240	0.270	0.300	0.330	0.360	0.390	0.420	0.450	0.480	0.510	0.540	0.570	0.60
6.25	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	0.725	0.75
7.5	0.225	0.270	0.315	0.360	0.405	0.450	0.495	0.540	0.585	0.630	0.675	0.720	0.765	0.810	0.855	0.900
8.75	0.263	0.315	0.368	0.420	0.473	0.525	0.578	0.630	0.683	0.735	0.788	0.840	0.893	0.945	0.998	1.050
10	0.300	0.360	0.420	0.480	0.540	0.600	0.660	0.720	0.780	0.840	0.900	0.960	1.020	1.080	1.140	1.200
11.25	0.334	0.405	0.473	0.540	0.608	0.675	0.743	0.810	0.878	0.945	1.013	1.080	1.148	1.215	1.283	1.350
12.5	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
13.75	0.413	0.495	0.578	0.660	0.743	0.825	0.908	0.990	1.073	1.155	1.238	1.320	1.403	1.485	1.568	1.650
15	0.450	0.540	0.630	0.720	0.810	0.900	0.990	1.080	1.170	1.260	1.350	1.440	1.530	1.620	1.710	1.800
16.25	0.488	0.585	0.683	0.780	0.878	0.975	1.073	1.170	1.268	1.365	1.463	1.560	1.658	1.755	1.853	1.950
17.5	0.525	0.630	0.735	0.840	0.945	1.050	1.155	1.260	1.365	1.470	1.575	1.680	1.785	1.890	1.995	2.100
18.75	0.563	0.675	0.788	0.900	1.013	1.125	1.238	1.350	1.463	1.575	1.688	1.800	1.913	2.025	2.138	2.250
20	0.600	0.720	0.840	0.960	1.080	1.200	1.320	1.440	1.560	1.680	1.800	1.920	2.040	2.160	2.280	2.400
21.25	0.638	0.765	0.893	1.020	1.148	1.275	1.403	1.530	1.658	1.785	1.913	2.040	2.168	2.295	2.423	2.550
22.5	0.675	0.810	0.945	1.080	1.215	1.350	1.485	1.620	1.755	1.890	2.025	2.160	2.295	2.430	2.565	2.700
23.75	0.713	0.855	0.998	1.140	1.283	1.425	1.568	1.710	1.853	1.995	2.138	2.280	2.423	2.565	2.708	2.850
25	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
27.5	0.825	0.990	1.155	1.320	1.485	1.650	1.815	1.980	2.145	2.310	2.475	2.640	2.805	2.970	3.135	3.300
30	0.900	1.080	1.260	1.440	1.620	1.800	1.980	2.160	2.340	2.520	2.700	2.880	3.060	3.240	3.420	3.600
32.5	0.975	1.170	1.365	1.560	1.755	1.950	2.145	2.340	2.535	2.730	2.925	3.120	3.315	3.510	3.705	3.900
35	1.050	1.260	1.470	1.680	1.890	2.100	2.310	2.520	2.730	2.940	3.150	3.360	3.570	3.780	3.990	4.200
37.5	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
40	1.200	1.440	1.680	1.920	2.160	2.400	2.640	2.880	3.120	3.360	3.600	3.840	4.080	4.320	4.560	4.800
42.5	1.275	1.530	1.785	2.040	2.295	2.550	2.805	3.060	3.315	3.570	3.825	4.080	4.335	4.590	4.845	5.100

Tabell 7 gir veiledning for Treprostinil Tillomed 5 mg/ml for volum (ml) av treprostinil som skal fortynnes i beholdere på 20 ml, 50 ml eller 100 ml (infusjonshastighet på henholdsvis 0,4, 1 eller 2 ml/t) for pasienter med forskjellig kroppsvekt som tilsvarer doser på opptil 80 ng/kg/min.

Tabell 7

Volum (ml) av treprostinil 5,0 mg/ml som skal fortynnes i kassetter eller sprøyter 20 ml (infusjonshastighet på 0,4 ml/t), 50 ml (infusjonshastighet på 1 ml/t), 100 ml kassett (infusjonshastighet på 2 ml/t)																
Dose (ng/kg/min)	Patientvekt (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0.150	0.180	0.210	0.240	0.270	0.300	0.330	0.360	0.390	0.420	0.450	0.480	0.510	0.540	0.570	0.600
12.5	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
15	0.225	0.270	0.315	0.360	0.405	0.450	0.495	0.540	0.585	0.630	0.675	0.720	0.765	0.810	0.855	0.900

17.5	0.225	0.270	0.315	0.360	0.405	0.450	0.495	0.540	0.585	0.630	0.675	0.720	0.765	0.810	0.855	0.900
2.0	0.263	0.315	0.368	0.420	0.473	0.525	0.578	0.630	0.683	0.735	0.788	0.840	0.893	0.945	0.998	1.050
22.5	0.300	0.360	0.420	0.480	0.540	0.600	0.660	0.720	0.780	0.840	0.900	0.960	1.020	1.080	1.140	1.200
25	0.338	0.405	0.473	0.540	0.608	0.675	0.743	0.810	0.878	0.945	1.013	1.080	1.148	1.215	1.283	1.350
27.5	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
30	0.413	0.495	0.578	0.660	0.743	0.825	0.908	0.990	1.073	1.155	1.238	1.320	1.403	1.485	1.568	1.650
32.5	0.450	0.540	0.630	0.720	0.810	0.900	0.990	1.080	1.170	1.260	1.350	1.440	1.530	1.620	1.710	1.800
35	0.488	0.585	0.683	0.780	0.878	0.975	1.073	1.170	1.268	1.365	1.463	1.560	1.658	1.755	1.853	1.950
37.5	0.525	0.630	0.735	0.840	0.945	1.050	1.155	1.260	1.365	1.470	1.575	1.680	1.785	1.890	1.995	2.100
40	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
42.5	0.600	0.720	0.840	0.960	1.080	1.200	1.320	1.440	1.560	1.680	1.800	1.920	2.040	2.160	2.280	2.400
45	0.638	0.765	0.893	1.020	1.148	1.275	1.403	1.530	1.658	1.785	1.913	2.040	2.168	2.295	2.423	2.550
47.5	0.675	0.810	0.945	1.080	1.215	1.350	1.485	1.620	1.755	1.890	2.025	2.160	2.295	2.430	2.565	2.700
50	0.713	0.855	0.998	1.140	1.283	1.425	1.568	1.710	1.853	1.995	2.138	2.280	2.423	2.565	2.708	2.850
55	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
60	0.825	0.990	1.155	1.320	1.485	1.650	1.815	1.980	2.145	2.310	2.475	2.640	2.805	2.970	3.135	3.300
65	0.900	1.080	1.260	1.440	1.620	1.800	1.980	2.160	2.340	2.520	2.700	2.880	3.060	3.240	3.420	3.600
70	0.975	1.170	1.365	1.560	1.755	1.950	2.145	2.340	2.535	2.730	2.925	3.120	3.315	3.510	3.705	3.900
75	1.050	1.260	1.470	1.680	1.890	2.100	2.310	2.520	2.730	2.940	3.150	3.360	3.570	3.780	3.990	4.200
80	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
	1.200	1.440	1.680	1.920	2.160	2.400	2.640	2.880	3.120	3.360	3.600	3.840	4.080	4.320	4.560	4.800

Tabell 8 gir veiledning for Treprostinil Tillomed 10 mg/ml for volum (ml) av treprostinil som skal fortyndes i beholdere på 20 ml, 50 ml eller 100 ml (infusjonshastighet på henholdsvis 0,4, 1 eller 2 ml/t) for pasienter med forskjellig kroppsvekt som tilsvarer doser på opptil 100 ng/kg/min.

Tabell 8

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

Opplæring for pasienter som får kontinuerlig intravenøs infusjon

Det kliniske teamet som er ansvarlig for behandlingen må sikre seg om at pasienten er fullstendig opplært og kompetent til å bruke det valgte infusjonsutstyret. En periode med personlig opplæring og tilsyn bør fortsette til pasienten anses som i stand til å bytte infusjoner, endre infusjonshastigheter/doser iht til instruksjoner, og være i stand til å håndtere de vanligste alarmene på utstyret. Pasienter må læres opp i riktig aseptisk teknikk ved klargjøring av beholderen med treprostinilinfusjon og fylling av infusjonstilføringsslangene og koblingen. Skriftlig veiledning, enten fra pumpeprodusenten eller spesialtilpassede råd gitt av foreskrivende lege, må gjøres tilgjengelig for pasienten. Dette inkluderer normal, nødvendig administrering av legemidlet, råd om hvordan okklusjoner og andre pumpealarmer skal unngås og detaljer om hvem som skal kontaktes i en nødsituasjon.

Minimere risikoen for kateterrelaterte blodbaneinfeksjoner

Følgende må vises særlig oppmerksomhet for å bidra til å minimere risikoen for kateterrelaterte blodbaneinfeksjoner hos pasienter som mottar treprostinil via intravenøs infusjon (se pkt. 4.4). Dette rådet er i samsvar med gjeldende veiledning for best praksis for å unngå kateterrelaterte blodbaneinfeksjoner, og inkluderer:

Generelle prinsipper

- bruk av et sentralt venekateter med krage og tunnel (SVK) med minst to porter

- innsetting av SVK med sterile barriereteknikker
- bruk av riktige håndhygiene- og aseptiske teknikker når kateteret settes inn, byttes, repareres eller når stedet der kateter er innsatt skal undersøkes og/eller behandles
- sterilt gasbind (skiftes annenhver dag) eller steril, gjennomsiktig, semipermeabel bandasje (skiftes minst en gang i uken) skal brukes til å dekke kateterinnsettingsstedet
- bandasjen skal skiftes når den blir fuktig, løsner eller blir skitten eller etter at stedet er undersøkt
- lokale antibiotiske salver eller kremer skal ikke påføres, da de kan føre til soppinfeksjoner og antimikrobe-resistente bakterier.

Varighet av bruken av fortynt treprostiniloppløsning

- Det fortynnede legemidlet skal ikke brukes lenger enn 24 timer.

Bruk av in-line 0,2-mikronfilter

- Et 0,2-mikronfilter må plasseres mellom infusjonsslangen og koblingen mot infusjonssystemet, og byttes hver 24. time samtidig som at infusjonsbeholderen byttes.

To andre anbefalinger som er potensielt viktige for å forebygge vannbårne gramnegative blodbaneinfeksjoner, gjelder håndtering av koblingen mot infusjonssystemet. Dette omfatter:

Bruk av et lukket system av typen «split-septum»

- Bruken av et lukket system (helst av typen «split-septum» i stedet for en mekanisk ventilinnretning) sikrer at kateterlumen forsegles hver gang infusjonssystemet kobles fra. Dette forhindrer risiko for eksponering til mikrobiell kontaminering.
- Den lukkede koblingen (av typen «split-septum») skal byttes ut 1 gang i uken.

Infusjonssystemets luerlås-koblinger

Risikoen for kontaminering med vannbårne gramnegative organismer vil sannsynligvis økes hvis en luerlås-kobling er våt ved utskifting av enten infusjonsslangen eller den lukkede hoveddelen. Derfor:

- Det er ikke anbefalt å bade eller senke delen av infusjonssystemet som er koblet til kateteret, under vann.
- Luerlås-koblingsgjengene bør ikke være våte ved utskifting av lukket hoveddel
- Infusjonsledningen bør kun kobles fra den lukkede koblingsenheten én gang hver 24. time ved tidspunktet for utskifting.

4.3. Kontraindikasjoner

- kjent overfølsomhet overfor treprostinil eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1
- pulmonal arteriell hypertensjon relatert til veneokklusiv sykdom
- kongestiv hjertesvikt på grunn av alvorlig venstre ventrikkeldysfunksjon
- alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C)
- aktivt gastrointestinalt sår, intrakraniell blødning, skade eller annen blødningslidelse
- kongenitale eller akvireerte valvulære defekter med klinisk relevant hjertedysfunksjonslidelse som ikke er relatert til pulmonal hypertensjon
- alvorlig koronar hjertelidelse eller ustabil angina, hjerteinfarkt innenfor de siste seks månedene, dekompensert hjertesvikt hvis pasienten ikke er under nøye medisinsk tilsyn, alvorlig arytmi, cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, slag) innen de siste tre månedene

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Avgjørelsen om å igangsette behandling med treprostinil skal ta hensyn om det er stor sannsynlighet for at en kontinuerlig infusjon må pågå i en lengre periode. Pasientens evne til å akseptere og ta ansvar for et permanent kateter og infusjonsenhet må overveies nøye.

Treprostinil er en potent pulmonal og systemisk vasodilatator. Hos pasienter med lavt systemisk arterielt trykk kan behandling med treprostinil øke risikoen for systemisk hypotensjon. Behandling anbefales ikke til pasienter med systolisk arterielt trykk under 85 mmHg.

Det anbefales å overvåke det systemiske blodtrykket og hjertefrekvensen under alle endringer av dosen, med instruksjoner om å stanse infusjonen hvis symptomer på hypotensjon utvikler seg, eller hvis det påvises et systolisk blodtrykk på 85 mmHg eller mindre.

Plutselig seponering eller plutselige signifikante reduksjoner i dosen av treprostinil kan føre til tilbakefall av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.2).

Hvis en pasient får lungeødem mens vedkommende får treprostinil, må muligheten for en assosiert pulmonal veno-okklusiv sykdom vurderes. Behandlingen bør da seponeres.

Overvektige pasienter (BMI over 30 kg/m²) utskiller treprostinil langsommere.

Fordelen med subkutan behandling med treprostinil hos pasienter med alvorligere pulmonal arteriell hypertensjon (NYHA-funksjonsklasse IV) er ikke fastslått.

Effekt/sikkerhetsratio for treprostinil er ikke undersøkt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med kardial venstre-høyre-shunting, portalhypertensjon eller hiv-infeksjon.

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon bør doseres med forsiktighet (se pkt. 4.2).

Treprostinil og dets metabolitter utskilles hovedsakelig gjennom urinen, og derfor må en utvise forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon for å unngå skadelige virkninger relatert til den mulige økningen av systemisk eksponering (se pkt. 4.2).

En bør utvise forsiktighet i situasjoner der treprostinil kan øke risikoen for blødninger ved å hemme aggregasjon av blodplater.

Et 20 ml hetteglass med treprostinil 1 mg/ml inneholder 74,16 mg natrium, tilsvarende 3,71 % av WHO's anbefalte største daglige inntak på 2 g natrium for en voksen. Dette må det tas hensyn til hos pasienter på en natriumfattig diett.

Samtidig administrering av en cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzym-inhibitor (f.eks. gemfibrozil) kan øke eksponering (både C_{max} og AUC) til treprostinil. Økt eksponering vil sannsynligvis øke bivirkningshendelser forbundet med treprostiniladministrasjon. Reduksjon av treprostinildose bør overveies (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av en CYP2C8-enzyminduktor (f.eks. rifampicin) kan minske eksponering til treprostinil. Lavere eksponering vil sannsynligvis redusere klinisk effekt. Det bør vurderes å øke dosen av treprostinil (se pkt. 4.5).

Bivirkninger relatert til det intravenøse tilførselssystemet:

Blodbaneinfeksjoner og sepsis som er assosiert med det sentralvenøse kateteret er rapportert i pasienter som får treprostinil via intravenøs infusjon. Disse risikoene skyldes tilførselssystemet. En retrospektiv undersøkelse foretatt av Centers for Disease Control, av sju sentra i USA som brukte intravenøs treprostinil i behandlingen av PAH fant en forekomst for kateterrelaterte blodbaneinfeksjoner på 1,10 hendelser per 1000 kateterdager. Leger bør være oppmerksom på en rekke mulige gramnegative og grampositive organismer som kan infisere pasienter ved langsiktig behandling med bruk av sentralt venekateter. Derfor er kontinuerlig subkutan infusjon av ufortynnet treprostinil den foretrukne administrasjonsmåten.

Det kliniske teamet ansvarlig for behandlingen må forsikre seg om at pasienten er fullt opplært og i stand til å bruke den valgte infusjonsinnretningen (se pkt. 4.2).

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forhold som bør vurderes

+ **Diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer**

Samtidig administrering av treprostiniil og diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer øker risikoen for systemisk hypotensjon.

+ **Blodplateaggregasjonshemmere, inkludert NSAID-er og antikoagulantia**

Treprostiniil kan hemme blodplatefunksjonen. Samtidig administrering av treprostiniil og blodplateaggregasjonshemmere, inkludert NSAID-er, nitrogenoksidonorer eller antikoagulantia kan øke blødningsrisikoen. Pasienter som tar antikoagulantia, må overvåkes nøye i henhold til vanlig medisinsk praksis. Samtidig bruk av andre blodplatehemmere bør unngås hos pasienter som bruker antikoagulantia. Kontinuerlig subkutan infusjon med treprostiniil hadde ingen effekt på farmakodynamikken og farmakokinetikken til en enkelt dose (25 mg) med warfarin. Det finnes ingen tilgjengelige data om de potensielle interaksjonene som fører til økt blødningsrisiko hvis treprostiniil forskrives samtidig med nitrogenoksidonorer.

+ **Furosemid**

Treprostiniils plasmaclearance kan være noe redusert hos pasienter som behandles med furosemid. Denne interaksjonen skyldes sannsynligvis noen felles metabolske mekanismer begge virkestoffer innehar (karboksylatgruppe-glukurokonjugering).

+ **Cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzyminduktorer/-hemmere**

Gemfibrozil: Farmakokinetiske studier hos mennesker med oral treprostiniildiolumin indikerte at samtidig administrasjon av cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzyminhibitoren gemfibrozil fordobler eksponeringen (både C_{max} og AUC) til treprostiniil. Det er ikke blitt fastslått om sikkerheten og effektiviteten av treprostiniil ved den paternale (subkutane eller intravenøse) ruten blir endret av inhibitorer av CYP2C8. Hvis samtidig behandling med en CYP2C8-inhibitor (f.eks. gemfibrozil, trimetoprim og deferasiroks) blir startet opp eller avsluttet for en pasient etter titeringsperioden, bør justering av treprostiniildosen overveies.

Rifampicin: Farmakokinetiske studier hos mennesker med oral treprostiniildiolumin indikerte at samtidig administrasjon av CYP2C8-enzyminduktoren rifampicin minsket eksponering til treprostiniil (med ca. 20 %). Det er ikke blitt fastslått om sikkerheten og effektiviteten av treprostiniil ved paternal (subkutan eller intravenøs) rute blir endret av rifampicin. Hvis samtidig behandling med rifampicin blir startet opp eller avsluttet for en pasient etter titeringsperioden, bør justering av treprostiniildosen overveies.

CYP2C8-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og johannesurt) kan redusere eksponeringen til treprostiniil. Hvis samtidig behandling med en CYP2C8-induktor blir startet opp eller avsluttet for en pasient etter titeringsperioden, bør justering av treprostiniildosen overveies.

+ **Bosentan**

I en farmakokinetisk undersøkelse hos mennesker med bosentan (250 mg/dag) og treprostiniildiolumin (oral dose 2 mg/dag) ble ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom treprostiniil og bosentan observert.

+ **Sildenafil**

I en farmakokinetisk undersøkelse hos mennesker utført med sildenafil (60 mg/dag) og treprostiniildiolumin (oral dose 2 mg/dag) ble ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom treprostiniil og sildenafil observert.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av treprostiniil på gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å vurdere eventuelle effekter på graviditet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Treprostiniil Tillomed bør kun brukes under graviditet hvis de potensielle fordelene for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Fertile kvinner

Det anbefales å bruke prevensjon under behandling med treprostininil.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt treprostininil skilles ut i morsmelk hos mennesker. Kvinner som ammer og tar Treprostininil Tillomed, skal rådes til å stoppe og amme.

Fertilitet

Det finnes for øyeblikket ingen informasjon om hvordan treprostininil påvirker fertilitet hos mennesker. Eksperimentelle studier på gnagere har imidlertid ikke vist noen effekt på fertilitet eller paringsevne hos hanner med treprostininilnatrium.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oppstart av behandling eller dosejusteringer kan være forbundet med uønskede virkninger som 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 etter markedsføring med treprostininil er rangert etter frekvens ved hjelp 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 ut ifra tilgjengelige data).

Bivirkningstabell

ORGANKLASSESYSTEM	BIVIRKNING	FREKVENNS
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sentralt venekateterassosiert blodbaneinfeksjon, sepsis, bakteremi **	Ikke kjent
	Infeksjon på infusjonsstedet, subkutan abscessdannelse på infusjonsstedet	Ikke kjent
	Cellulitt	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
Hjertesykdommer	Hjertesvikt med høyt minuttvolum	Ikke kjent
Karsykdommer	Vasodilatasjon, flushing	Svært vanlige
	Hypotensjon	Vanlige
	Blødningshendelse [§]	Vanlige
	Tromboflebitt*	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Svært vanlige
	Pruritus	Vanlige
	Generalisert utslett (makuløst eller papuløst av natur)	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Kjevesmerter	Svært vanlige
	Myalgi, artralgi	Vanlige

	Smerter i ekstremitet	Vanlige
	Beinsmerter	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på infusjonsstedet, reaksjon på infusjonsstedet, blødning eller hematom.	Svært vanlige
	Ødem	Vanlige

* Det er rapportert tilfeller av tromboflebitt forbundet med perifer intravenøs infusjon.

** **Livstruende og dødelige tilfeller er rapportert.**

§ Se punktet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger»

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Blødninger var vanlig som forventet i denne pasientpopulasjonen, der en høy andel av pasientene blir behandlet med antikoagulantia. På grunn av effektene på blodplateaggregasjonen kan treprostinil øke blødningsrisikoen, som observert ved en økt forekomst av epistaksis og gastrointestinale (GI) blødninger (inkludert gastrointestinal blødning, rektal blødning, blødning i tannkjøttet og melena) i kontrollerte kliniske utprøvinger. Det ble også rapportert om hemoptyse, hematemese og hematuri, men disse forekom med samme eller lavere frekvens enn i placebogruppen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er 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 med treprostinil er tilsvarende symptomene som kan begrense doseøkning, inkludert rødming, hodepine, hypotensjon, kvalme, oppkast og diaré. Pasienter som opplever symptomer på overdose, bør umiddelbart redusere dosen med treprostinil eller avslutte behandlingen med legemidlet, avhengig av alvorlighetsgraden på symptomene, til symptomene på overdose er forsvunnet. Ny dosering må gis med forsiktighet under medisinsk tilsyn, og pasienten må overvåkes nøye for ny forekomst av uønskede symptomer.

Intet antidot er kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

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

Virkningsmekanisme

Treprostinil er en prostacyclinanalog.

Legemidlet utøver en direkte vasodilaterende effekt på den pulmonale og systemiske arterielle sirkulasjonen og hemmer blodplateaggregasjonen.

Hos dyr reduserer de vasodilaterende effektene høyre og venstre ventrikkel-afterload og øker hjertets minuttvolum og slagvolum. Effekten av treprostinil på hjertefrekvensen hos dyr er doseavhengig. Ingen større effekter på hjertets ledningsevne er observert.

Data om effekt hos voksne med pulmonal arteriell hypertensjon:

Studier med subkutan administrasjon av treprostinil

To randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, kliniske fase III-studier ble utført med treprostinil gitt som kontinuerlig subkutan infusjon hos pasienter med stabil pulmonal arteriell hypertensjon. Totalt 469 voksne deltok i de to studiene: 270 hadde idiopatisk eller arvelig pulmonal arteriell hypertensjon (treprostinilgruppe = 134 pasienter, placebogruppe = 136 pasienter), 90 pasienter hadde pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med bindevevssykdom (hovedsakelig sklerodermi) (treprostinilgruppe = 41 pasienter, placebogruppe = 49 pasienter) og 109 pasienter hadde pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med kongenital hjertesykdom med venstre-høyre-shunting (treprostinil = 58 pasienter, placebo = 51 pasienter). Ved baseline var gjennomsnittslengden på en 6-minutters-gåtest 326 meter ± 5 i gruppen som fikk treprostinil via subkutan infusjon, og 327 meter ± 6 i gruppen som fikk placebo. Dosen i begge behandlingene som ble sammenlignet ble økt progressivt i løpet av studien i henhold til symptomene på pulmonal arteriell hypertensjon og klinisk toleranse. Gjennomsnittsdosen som ble nådd etter 12 uker, var 9,3 ng/kg/min i treprostinilgruppen og 19,1 ng/kg/min i placebogruppen. Etter 12 ukers behandling var gjennomsnittsvariasjonen i 6-minutters-gåtesten sammenlignet med utgangspunktet, beregnet ut fra hele populasjonen i begge studier, -2 meter $\pm 6,61$ meter hos pasientene som fikk treprostinil, og -21,8 meter $\pm 6,18$ meter i placebogruppen. Disse resultatene gjenspeilet en gjennomsnittlig behandlingseffekt, vurdert ut fra 6-minutters-gåtesten, på 19,7 meter ($p = 0,0064$) sammenlignet med placebo for hele populasjonen fra begge studier. Gjennomsnittlige endringer sammenlignet med baseline-verdier i hemodynamiske parametere (gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (PAPm), høyre atrietrykk (RAP), pulmonal vaskulær motstand (PVR), kardial indeks (CI) og venøs oksygenmetning (SvO₂)) viste at treprostinil var bedre enn placebo. Forbedringen i tegn og symptomer på pulmonal hypertensjon (synkope, svimmelhet, brystmerter, tretthet og dyspné) var statistisk signifikant ($p < 0,0001$). I tillegg ble Dyspnea-Fatigue Rating og Borg Dyspnea Score forbedret etter 12 uker hos pasientene som ble behandlet med treprostinil ($p < 0,0001$). Analyser av et kombinert kriterium som omfattet bedringen i treningskapasitet (6-minutters-gåtest) på minst 10 % sammenlignet med utgangspunktet etter 12 uker, en bedring med minst én NYHA-klasse sammenlignet med utgangspunktet etter 12 uker og ingen forverring av pulmonal hypertensjon sammen med ingen rapporterte dødsfall før uke 12 for hele populasjonen i begge studier, viste at antall pasienter som responderte på treprostinil var 15,9 % (37/233) mens 3,4 % (8/236) av pasientene i placebogruppen responderte. Analyser av subgrupper av hele populasjonen viste en statistisk signifikant behandlingseffekt av treprostinil sammenlignet med placebo på 6-minutters-gåtesten i subpopulasjonen av pasienter med idiopatisk eller arvelig pulmonal arteriell hypertensjon ($p = 0,043$), men ikke i subpopulasjonen av pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med sklerodermi eller kongenital hjertesykdom.

Effekten som ble sett på det primære endepunktet (dvs. endringer i 6 minutters gangdistanse etter 12 ukers behandling) var mindre enn det som er sett i historiske kontroller med bosentan, iloprost og epoprostenol.

Det er ikke utført studier som direkte sammenligner intravenøs infusjon av treprostinil og epoprostenol.

Det er ikke utført spesifikke studier av barn med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH).

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

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for treprostinil var i området fra 1,11 til 1,22 l/kg.

Biotransformasjon og eliminasjon

Den gjennomsnittlige tilsynelatende eliminasjonshalveringstiden etter subkutan administrasjon var på mellom 1,32 og 1,42 timer etter infusjon over 6 timer, 4,61 timer etter infusjon over 72 timer og 2,93 timer etter infusjoner som varte minst tre uker, og plasmaclearance var i området 586,2 til 646,9 ml/kg/t. Clearance er lavere hos overvektige personer (BMI > 30 kg/m²).

I en studie av friske frivillige som fikk [¹⁴C] radioaktivt treprostinil, ble 78,6 % og 13,4 % av den subkutane radioaktive dosen gjenfunnet i henholdsvis urin og feces over en periode på 224 timer. Ingen enkelt hovedmetabolitt ble observert. Fem metabolitter ble oppdaget i urinen, i området 10,2 % til 15,5 % av dosen som ble gitt. Disse fem utgjorde totalt 64,4 % av metabolittene. Tre er produkter av oksidering av 3-hydroksyloktyl-sidekjeden, en er et glukurokonjugert derivat (treprostinilglukuronid) og en er uidentifisert. Kun 3,7 % av dosen ble gjenfunnet i urinen som uforandret moderstoff.

I en 7-dagers kontinuerlig farmakokinetisk studie av 14 friske frivillige med treprostinildoser fra 2,5 til 15 ng/kg/min gitt som subkutan infusjon, nådde steady-state plasmakonsentrasjoner av treprostinil toppnivåer to ganger (henholdsvis kl. 01.00 og 10.00) og laveste nivå to ganger (henholdsvis kl. 07.00 og 16.00). Maksimale konsentrasjoner var cirka 20 % til 30 % høyere enn minimumskonsentrasjonene.

En *in vitro*-studie viste at treprostinil ikke hemmer humane hepatiske mikrosomale cytokrom P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A).

Administrasjon av treprostinil hadde ingen induserende effekt på hepatisk mikrosomalt protein, total cytokrom (CYP) P450-innhold eller på aktivitetene til isoenzymene CYP1A, CYP2B og CYP3A. Studier av legemiddelinteraksjoner er utført med paracetamol (4 g/dag) og warfarin (25 mg/dag) hos friske frivillige. Disse studiene viste ingen klinisk signifikante effekter på farmakokinetikken av treprostinil. En studie som ble utført med warfarin, fant ingen åpenbar farmakodynamisk eller farmakokinetisk interaksjon mellom treprostinil og warfarin.

Metabolismen til treprostinil involverer stort sett 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 ble økt henholdsvis 260 % og 510 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Clearance hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ble redusert med opptil 80 % sammenlignet med friske voksne (se pkt. 4.2).

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

I 13- og 26-ukers studier forårsaket kontinuerlige subkutane infusjoner med treprostinilnatrium reaksjoner på infusjonsstedet hos rotter og hunder (ødem/erytem, klumper /hovenhet, smerter/berøringsfølsomhet). Hos hunder ble det observert alvorlige kliniske effekter (hypoaktivitet, emesis, løs avføring og ødem på infusjonsstedet) samt dødsfall (assosiert med intestinal intussuscepsjon og rektal prolaps) hos dyr som fikk ≥ 300 ng/kg/min. Gjennomsnittlige steady state plasma treprostinil-nivåer på 7,85 ng/ml ble målt hos disse dyrene. Plasmanivåer i denne størrelsesordenen kan oppnås hos mennesker som behandles med treprostinilinfusjoner ved > 50 ng/kg/min.

Fordi en kontinuerlig tilstrekkelig eksponering for treprostiniil ikke er påvist for noen dosering testet i reproduksjonsstudier hos rotter, kan disse studiene være utilstrekkelige når det gjelder mulige virkninger på fertilitet, prenatal og postnatal utvikling.

Ingen langtidsstudier hos dyr er utført for å evaluere treprostiniils karsinogene potensial. Studier *in vitro* og *in vivo* viste at treprostiniil verken har mutagen eller klastogen effekt.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpstoffer

Natriumklorid
Metakresol
Natriumsitrat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre, konsentrert (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

Uåpnet: 3 år

Etter første åpning: 30 dager

Holdbarhetstid under bruk med kontinuerlig subkutan administrasjon

Kjemisk og fysisk holdbarhet under bruk har vært demonstrert i 72 timer ved 37 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre det ikke er risiko for mikrobiell kontaminering på grunn av hvordan legemidlet er åpnet. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsbetingelser.

Under kontinuerlig subkutan infusjon, må én enkeltbeholder (sprøyte) med uforytynnet Treprostiniil Tillomed brukes innen 72 timer.

Holdbarhetstid under bruk med kontinuerlig intravenøs administrasjon

Etter fortytning:

Kjemisk og fysisk holdbarhet under bruk for fortyttnet treprostiniil har vært demonstrert i 48 timer ved 2–8 °C, 20–25 °C og 40 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre det ikke er risiko for mikrobiell kontaminering på grunn av hvordan legemidlet er åpnet. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsbetingelser. Dette er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre fortytning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Under kontinuerlig intravenøs infusjon skal én enkeltbeholder (sprøyte) med fortyttnet Treprostiniil Tillomed brukes i maks. 24 timer for å minimere risikoen for blodbaneinfeksjoner.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Treprostinil Tillomed 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Gjennomsiktig hetteglass på 20 ml forseglet med 20 mm mørkegrå bromobutylpropp med fire merker i lik avstand 90 grader fra hverandre og med ring i midten og forseglet med en 20 mm gul, matt hette med avrivningsmekanisme.

Treprostinil Tillomed 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Gjennomsiktig hetteglass på 20 ml forseglet med 20 mm mørkegrå bromobutylpropp med fire merker i lik avstand 90 grader fra hverandre og med ring i midten og forseglet med en 20 mm blå, matt hette med avrivningsmekanisme.

Treprostinil Tillomed 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Gjennomsiktig hetteglass på 20 ml forseglet med 20 mm mørkegrå bromobutylpropp med fire merker i lik avstand 90 grader fra hverandre og med ring i midten og forseglet med en 20 mm grønn, matt hette med avrivningsmekanisme.

Treprostinil Tillomed 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Gjennomsiktig hetteglass på 20 ml forseglet med 20 mm mørkegrå bromobutylpropp med fire merker i lik avstand 90 grader fra hverandre og med ring i midten og forseglet med en 20 mm rød, matt hette med avrivningsmekanisme.

Hetteglassene er pakket i en ytterkartong.

Hver kartong inneholder 1 hetteglass.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Treprostinil Tillomed skal brukes ufortynnet hvis det administreres ved kontinuerlig subkutan infusjon (se pkt. 4.2).

Treprostinil Tillomed-oppløsning skal fortynnes med sterilt vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % ,w/v) injeksjonsvæske, oppløsning hvis det administreres via kontinuerlig intravenøs infusjon (se pkt 4.2).

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg /ml:	18-12605
2,5 mg/ml:	18-12606
5 mg/ml:	18-12607
10 mg/ml:	18-12608

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.01.2021

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

09.09.2022