

 20. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Treprostinil "Tillomed", infusionsvæske, opløsning 1 mg/ml**

**0. D.SP.NR.**

32205

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Treprostinil "Tillomed"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 1 mg treprostinil som treprostinilnatrium.

Hvert 20 ml hætteglas med opløsning indeholder 20 mg treprostinil som treprostinilnatrium (natriumsalt dannet *in situ* under fremstilling af det færdige produkt).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 74,16 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til svagt gul opløsning, praktisk talt uden synlige partikler. pH: 6,0 - 7,2

Osmolalitet: 220 - 320 mOsmol/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af idiopatisk eller hereditær pulmonal arteriel hypertension (PAH) for at forbedre arbejdstolerance og symptomer på sygdommen hos patienter, som er klassificeret som New York Heart Association (NYHA) funktionsklasse III.

**4.2 Dosering og administration**

Treprostinil "Tillomed" administreres som kontinuerlig subkutan eller intravenøs infusion. På grund af de risici, der er forbundet med permanent indlagte centrale venekatetre, herunder alvorlige blodbaneinfektioner, er subkutan infusion (ufortyndet) den foretrukne administrations-metode. Kontinuerlig intravenøs infusion bør være forbeholdt patienter, som er blevet stabiliserede med en subkutan infusion af treprostinil og som ikke har kunne tåle subkutan administration, og for hvem disse risici vurderes at være acceptable.

Behandlingen må kun initieres og monitoreres af klinikere med erfaring inden for behandling af pulmonal hypertension.

**Voksne**

Initiering af behandling til patienter, der får prostacyklin for første gang

Behandlingen bør initieres under nøje lægelig supervision på et hospital eller en klinik, hvor der er mulighed for intensivbehandling.

Den anbefalede initiale infusionshastighed er 1,25 ng/kg/min. Hvis denne initialdosis tolereres dårligt, bør infusionshastigheden reduceres til 0,625 ng/kg/min.

Dosisjusteringer

Forhøjelse af infusionshastigheden bør ske under lægelig supervision i trin à 1,25 ng/kg/min om ugen i de første 4 ugers behandling og derefter 2,5 ng/kg/min om ugen.

Dosis bør justeres individuelt og under lægelig supervision, så der opnås en vedligeholdelsesdosis, hvorved symptomerne bedres, og som patienten tåler.

I de 12-ugers hovedstudier blev effekten kun opretholdt, hvis dosen blev forhøjet gennemsnitligt 3-4 gange om måneden. Målet for de stadige dosisjusteringer er at etablere en dosis, hvor PAH-symptomerne bedres, mens de kraftige farmakologiske virkninger af treprostinil minimeres.

Bivirkninger såsom rødme, hovedpine, hypotension, kvalme, opkastning og diarré afhænger generelt af den dosis treprostinil, der er administreret. Bivirkningerne kan forsvinde i takt med den fortsatte behandling, men hvis de varer ved eller bliver utålelige for patienten, kan infusionshastigheden reduceres for at mindske deres styrke.

I de kliniske forsøgs opfølgningsfaser var de gennemsnitlige doser, som blev nået, 26 ng/kg/min efter 12 måneder, 36 ng/kg/min efter 24 måneder og 42 ng/kg/min efter 48 måneder.

Hos adipøse patienter (vejer > 30 % mere end den ideelle legemsvægt) bør initialdosen og de efterfølgende dosisstigninger baseres på den ideelle legemsvægt.

Pludselig seponering eller pludselige markante reduktioner af treprostinil-dosis kan medføre tilbagefald af pulmonal arteriel hypertension. Det anbefales derfor, at det undgås at afbryde behandling med treprostinil, og at infusionen genstartes snarest muligt efter en pludselig utilsigtet dosisreduktion eller afbrydelse af doseringen. Den optimale strategi for reinitiering af infusionen af treprostinil skal af lægeuddannet personale baseres på en vurdering af det enkelte tilfælde. Efter en afbrydelse på nogle få timer kan reinitiering af infusionen af treprostinil i de fleste tilfælde ske med anvendelse af samme doseringshastighed. Afbrydelser i længere tid ad gangen kan nødvendiggøre fornyet titrering af treprostinil-dosen.

**Hos ældre**

Kliniske undersøgelser af treprostinil omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter fra 65 år og derover til at fastlægge, om denne patientpopulation reagerer anderledes end yngre patienter. I en farmakokinetisk (PK) populationsanalyse var plasmaclearancen af treprostinil reduceret med 20 %. Generelt bør der udvises forsigtighed ved valg af dosis til ældre patienter, så det afspejler den øgede hyppighed af svækket lever-, nyre- eller hjertefunktion eller samtidig sygdom eller anden medicinsk behandling.

**Børn og unge**

Der foreligger få data vedrørende anvendelse til patienter under 18 år. De tilgængelige kliniske studier fastslår ikke, om virkning og sikkerhed af den anbefalede doseringsplan kan ekstrapoleres til børn og unge.

**Risikogrupper**

Leverinsufficiens

Eksponeringen for treprostinil i plasma (area under the plasma concentration-time curve, AUC) stiger med 260 % til 510 % ved let til moderat leverinsufficiens (henholdsvis Child-Pugh-klasse A og B). Plasmaclearancen af treprostinil blev reduceret med op til 80 % hos patienter, som havde let til moderat leverinsufficiens. Der tilrådes derfor til forsigtighed ved behandling af patienter med leverinsufficiens på grund af risikoen for en stigning i den systemiske eksponering, som kan mindske tolerabiliteten og føre til en stigning i dosisafhængige bivirkninger.

Initialdosis af treprostinil bør reduceres til 0,625 ng/kg/min, og dosisstigninger i trin bør foretages med forsigtighed.

Nyreinsufficiens

Der kræves ingen dosisjustering til patienter med nyreinsufficiens. Treprostinil fjernes ikke ved dialyse [se Farmakokinetiske egenskaber (5.2)].

**Metode til skift til intravenøs epoprostenol-behandling**

Ved behov for skift til intravenøst epoprostenol skal overgangsfasen gennemføres under nøje lægelig supervision. Som vejledning kan det være nyttigt at bemærke følgende forslag til plan for behandlingsskift: Infusionerne af treprostinil skal først reduceres langsomt med 2,5 ng/kg/min. Efter mindst 1 time med den nye treprostinil-dosis kan behandling med epoprostenol initieres med en maksimumdosis på 2 ng/kg/min. Treprostinil-dosen skal derefter reduceres med efterfølgende intervaller på mindst 2 timer, og samtidig forhøjes epoprostenol-dosen gradvis, efter at initialdosen er opretholdt i mindst 1 time.

**Administration**

**Administration som en kontinuerlig subkutan infusion**

Treprostinil "Tillomed" administreres som en kontinuerlig subkutan infusion via et subkutant kateter og med anvendelse af en ambulant infusionspumpe.

For at undgå potentielle afbrydelser i tilførslen af medicin skal patienten have adgang til en ekstra infusionspumpe og ekstra subkutane infusionssæt i det tilfælde, at der opstår fejl i administrationsudstyret.

Den ambulante infusionspumpe, der bruges til at administrere ufortyndet Treprostinil "Tillomed", bør:

1. være lille og let,
2. have mulighed for justering af infusionshastighederne i trin à cirka 0,002 ml/t,
3. være forsynet med alarmer for okklusion, lavt batteriniveau, programmeringsfejl og motorfejl,
4. have en nøjagtighed inden for ± 6 % af den programmerede tilførselshastighed
5. være overtryksdrevet (kontinuerlig drift eller pulsdrift).

Beholderen skal være fremstillet af polyvinylchlorid, polypropylen eller glas.

Patienterne skal trænes grundigt i anvendelse og programmering af pumpen samt tilslutning og behandling af infusionssættet.

Skylning af infusionsslangen, mens den er forbundet til patienten, kan føre til utilsigtet overdosering.

 Infusionshastighederne ∇ (ml/t) beregnes med anvendelse af følgende formel:

|  |
| --- |
| ∇ (ml/t) = D (ng/kg/min) x V (kg) x [0,00006/ treprostinil-koncentration (mg/ml)] |

D = ordineret dosis udtrykt i ng/kg/min

V = patientens legemsvægt udtrykt i kg

Treprostinil "Tillomed" findes i koncentrationer med 1, 2,5, 5 og 10 mg/ml.

Ved subkutan infusion tilføres Treprostinil "Tillomed" **uden yderligere fortynding** ved en beregnet subkutan infusionshastighed (ml/t) baseret på patientens dosis (ng/kg/min), vægt (kg) samt den styrke af Treprostinil "Tillomed" i hætteglasset (mg/ml), der bruges. Under anvendelse kan en enkelt beholder (sprøjte) med ufortyndet Treprostinil "Tillomed" administreres i op til 72 timer ved 37 °C. Den subkutane infusionshastighed beregnes ved hjælp af følgende formel:

|  |  |
| --- | --- |
| **Subkutan infusionshastighed (ml/t)** = | **Dosis** (ng/kg/min) **x Vægt** (kg) **x 0,00006\*** |
| **treprostinil styrke i hætteglas** (mg/ml) |

\* En omregningsfaktor på 0,00006 = 60 min/timen x 0,000001 mg/ng

Nogle eksempler på beregninger til **subkutan infusion**:

**Eksempel 1:**

For en person på 60 kg, der får den anbefalede initialdosis på 1,25 ng/kg/min med styrken 1 mg/ml Treprostinil "Tillomed" i hætteglasset, beregnes infusionshastigheden således:

|  |  |
| --- | --- |
| **Subkutan infusionshastighed (ml/t)** = | **1,25** ng/kg/min **x 60** kg **x 0,00006 = 0,005 ml/t** |
| **1** mg/ml |

**Eksempel 2:**

For en person på 65 kg, der får dosen på 40 ng/kg/min med styrken 5 mg/ml Treprostinil "Tillomed" i hætteglasset, beregnes infusionshastigheden således:

|  |  |
| --- | --- |
| **Subkutan infusionshastighed (ml/t)** = | **40** ng/kg/min **x 65** kg **x 0,00006 = 0,031 ml/t** |
| **5** mg/ml |

Tabel 1 kan bruges som vejledning til beregning af infusionshastighederne ved **subkutan** infusion af Treprostinil "Tillomed" 1 mg/ml til forskellige legemsvægte svarende til doser på op til 42,5 ng/kg/min.

**Tabel 1**

**Indstilling af infusionshastighed på subkutan pumpe (ml/t) til Treprostinil "Tillomed" i en treprostinil-koncentration på 1 mg/ml**

**Patientens vægt (kg)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Dosis (ng/kg/min)** | **25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100** |
| **1,25****2,5****3,75****5****6,25****7,5****8,75****10****11,25****12,5****13,75****15****16,25****17,5****18,75****20****21,25****22,5****23,75****25****27,5****30****32,5****35****37,5****40****42,5** | 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 0,0080,004 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 0,0150,006 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 0,0230,008 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 0,0300,009 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 0,0380,011 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 0,0450,013 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 0,0530,015 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 0,0600,017 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 0,0680,019 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 0,0750,021 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 0,0830,023 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 0,0900,024 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 0,0980,026 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 0,1050,028 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 0,1130,030 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 0,1200,032 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 0,1280,034 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 0,1350,036 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 0,1430,038 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 0,1500,041 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 0,1650,045 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 0,1800,049 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,l76 0,185 0,1950,053 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 0,2100,056 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 0,2250,060 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 0,2400,064 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 |

**De skraverede områder viser den højeste infusionshastighed, som understøttes af én sprøjte, der skiftes hver 3. dag.**

**Administration som en kontinuerlig intravenøs infusion** **med en ambulant pumpe**

Treprostinil "Tillomed" administreres som en kontinuerlig intravenøs infusion via et centralt venekateter og med anvendelse af en ambulant infusionspumpe. Det kan også administreres midlertidigt via en perifer venøs kanyle, der helst skal indføres i en stor vene. Anvendelse af en perifer infusion i mere end nogle få timer kan være forbundet med forhøjet risiko for tromboflebitis (se pkt. 4.8).

For at undgå potentielle afbrydelser i tilførslen af medicin skal patienten have adgang til en ekstra infusionspumpe og ekstra infusionssæt i det tilfælde, at der opstår fejl i administrationsudstyret.

Den ambulante infusionspumpe, der bruges til at administrere fortyndet Treprostinil "Tillomed" intravenøst, bør generelt:

1. være lille og let
2. have mulighed for justering af infusionshastighederne i trin à cirka 0,05 ml/t. De typiske flowhastigheder vil være mellem 0,4 ml og 2 ml i timen.
3. være forsynet med alarmer for okklusion/ingen tilførsel, lavt batteriniveau, programmeringsfejl og motorfejl
4. have en tilførselsnøjagtighed på mindst ± 6 % af dosis pr. time
5. være overtryksdrevet Beholderen skal være fremstillet af polyvinylchlorid, polypropylen eller glas.

**Treprostinil "Tillomed" skal fortyndes med enten sterilt vand til injektionsvæsker eller 0,9 % (w/v) natriumchlorid til injektionsvæsker** og administreres intravenøst som en kontinuerlig infusion via et kirurgisk indlagt centralt venekateter eller midlertidigt via en perifer venøs kanyle og med anvendelse af en infusionspumpe, der er udviklet til intravenøs tilførsel af medicin.

Når en egnet ambulant infusionspumpe og beholder anvendes, skal der først vælges en forudbestemt intravenøs infusionshastighed for at opnå den ønskede infusionstid. Den maksimale varighed for anvendelse af fortyndet Treprostinil "Tillomed" bør ikke overstige 24 timer (se pkt. 6.3).

En typisk beholder til et intravenøst infusionssystem har et volumen på 20, 50 eller 100 ml. Efter fastlæggelse af den nødvendige intravenøse infusionshastighed (ml/t) og patientens dosis (ng/kg/min) samt vægt (kg) kan den fortyndede koncentration af intravenøst treprostinil (mg/ml) beregnes ved hjælp af følgende formel:

**Trin 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Fortyndet koncentration af intravenøst treprostinil** (mg/ml) | = | **Dosis** (ng/kg/min**) x Vægt** (kg) **x 0,00006**  |
| **Intravenøs infusionshastighed** (ml/t) |

Den mængde Treprostinil "Tillomed", der skal bruges for at opnå den nødvendige fortyndede koncentration af intravenøst treprostinil til den givne beholderstørrelse, kan derefter beregnes ved hjælp af følgende formel:

**Trin 2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Mængde af Treprostinil "Tillomed"** (ml) | = | **Fortyndet koncentration af intravenøst treprostinil** (mg/ml) | x | Samlet mængde fortyndet treprostinil-opløsning i beholder (ml) |
| **Treprostinil "Tillomed"-styrke i hætteglas** (mg/ml) |

Den beregnede mængde Treprostinil "Tillomed" tilsættes derefter i beholderen sammen med en tilstrækkelig mængde fortynder (sterilt vand til injektionsvæsker eller 0,9 % natriumchlorid til injektionsvæsker) for at opnå den ønskede samlede mængde i beholderen.

Nogle eksempler på beregninger til ***intravenøs infusion:***

**Eksempel 3:**

For en person på 60 kg, der får en dosis på 5 ng/kg/min med en forudbestemt intravenøs infusionshastighed på 1 ml/t og en beholder på 50 ml, beregnes den fortyndede koncentration af intravenøs treprostinil-opløsning således:

**Trin 1**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Fortyndet koncentration af intravenøst treprostinil (mg/ml) | = | **5** ng/kg/min **x 60** kg **x 0,00006** | = | **0,018** mg/ml(18,000 ng/ml) |
| **1** ml/t |

Den mængde Treprostinil "Tillomed" (med anvendelse af en styrke på 1 mg/ml i hætteglasset), der skal bruges til en samlet fortyndet koncentration af treprostinil på 0,018 mg/ml og en samlet mængde på 50 ml, beregnes som følger:

**Trin 2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Mængde af Treprostinil "Tillomed"** (ml) | = | **0,018** mg/ml | x | **50** ml = **0,9** ml |
| **1** mg/ml |

Den fortyndede koncentration af intravenøst treprostinil til personen i eksempel 3 vil således klargøres ved at tilsætte 0,9 ml af 1 mg/ml Treprostinil "Tillomed"i en passende beholder sammen med en tilstrækkelig mængde fortynder, så der opnås en samlet mængde på 50 ml i beholderen. Pumpens flowhastighed vil i dette eksempel blive indstillet på 1 ml/t.

**Eksempel 4:**

For en person på 75 kg, der får en dosis på 30 ng/kg/min med en forudbestemt intravenøs infusionshastighed på 2 ml/t og en beholder på 100 ml, beregnes den fortyndede koncentration af intravenøs treprostinil-opløsning således:

**Trin 1**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Fortyndet koncentration af intravenøst treprostinil** (mg/ml) | = | **30** ng/kg/min **x 75** kg **x 0,00006** | = | **0,0675** mg/ml(67,500 ng/ml) |
| **2** ml/t |

Den mængde Treprostinil "Tillomed" (med anvendelse af en styrke på 2,5 mg/ml i hætteglasset), der skal bruges til en samlet fortyndet koncentration af treprostinil på 0,0675 mg/ml og en samlet mængde på 100 ml, beregnes som følger:

**Trin 2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Mængde af Treprostinil "Tillomed"** (ml) | = | **0,0675** mg/ml | x | **100** ml = **2,7** ml |
| **2,5** mg/ml |

Den fortyndede koncentration af intravenøst treprostinil til personen i eksempel 4 vil således klargøres ved at tilsætte 2,7 ml af 2,5 mg/ml Treprostinil "Tillomed" i en passende beholder sammen med en tilstrækkelig mængde fortynder, så der opnås en samlet mængde på 100 ml i beholderen. Pumpens flowhastighed vil i dette eksempel blive indstillet på 2 ml/t.

Tabel 2 kan bruges som vejledning til beregning af den mængde (ml) Treprostinil "Tillomed" 1 mg/ml, der skal fortyndes i beholdere på 20 ml, 50 ml eller 100 ml (infusionshastigheder på henholdsvis 0,4; 1 eller 2 ml/t) til patienter med forskellige legemsvægte svarende til doser på op til 42,5 ng/kg/min.

## Tabel 2

|  |
| --- |
| **Mængde (ml) af Treprostinil "Tillomed” 1 mg/ml, der skal fortyndes i kassetter eller sprøjter****20 ml (infusionshastighed 0,4 ml/t), 50 ml (infusionshastighed 1 ml/t), 100 ml kassette** **(infusionshastighed 2 ml/t)** |
| **Dosis** | **Patientens vægt (kg)** |
| **(ng/** |
| **kg/** | **25** | **30** | **35** | **40** | **45** | **50** | **55** | **60** | **65** | **70** | **75** | **80** | **85** | **90** | **95** | **100** |
| **min)** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **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 |

**Træning for patienter, der får kontinuerlig intravenøs infusion med en ambulant pumpe**

Det kliniske team, som har ansvaret for behandlingen, skal sikre, at patienten er blevet grundigt trænet og er i stand til at anvende det valgte infusionssystem. En periode med personlig vejledning og supervision bør fortsætte, indtil det vurderes, at patienten er i stand til at skifte infusioner, ændre flowhastigheder/doser efter anvisningerne og håndtere almindelige systemalarmer. Patienterne skal trænes i korrekte teknikker til aseptik i forbindelse med klargøring af infusionsbeholderen til treprostinil og priming af infusionsslanger og -forbindelser. Skriftlig vejledning, enten fra pumpeproducenten eller specifikt udarbejdet af den ordinerende læge, skal være tilgængelig for patienten. Dette vil omfatte de nødvendige normale handlinger ved indgivelse af lægemidlet, råd til håndtering af okklusioner og andre pumpealarmer samt oplysninger om, hvem der skal kontaktes i nødstilfælde.

**Minimering af risikoen for kateterrelaterede blodbaneinfektioner ved brug af en ambulant pumpe**

Man skal være særlig opmærksom på nedenstående råd for at minimere risikoen for kateterrelaterede blodbaneinfektioner ved brug af en ambulant pumpe hos patienter, der får treprostinil via intravenøs infusion (se pkt. 4.4). Disse råd stemmer overens med gældende retningslinjer for bedste praksis i forebyggelsen af kateterrelaterede blodbaneinfektioner og omfatter:

*Generelle principper*

* Anvendelse af et centralt venekateter (CVK) med muffe og tunnelføring med et minimalt antal porte. Indføring af CVK'et med anvendelse af sterile barriereteknikker.
* Anvendelse af korrekt håndhygiejne og aseptiske teknikker, når kateteret indføres, skiftes, åbnes eller repareres, eller når kateterindføringsstedet undersøges og/eller forbindes.
* Anvendelse af en steril gazebandage (skiftes hver anden dag) eller en steril, transparent, semipermeabel bandage (skiftes mindst én gang om ugen) til at dække kateterindføringsstedet.
* Bandagen skal skiftes, hvis den bliver fugtig, løsner sig eller bliver snavset eller efter undersøgelse af indføringsstedet.
* Topiske antibiotiske salver eller cremer bør ikke påføres, da de kan fremme svampeinfektioner og antimikrobielt resistente bakterier.

*Varighed af anvendelse af den fortyndede Treprostinil "Tillomed"-opløsning*

* Den maksimale varighed for anvendelsen af det fortyndede produkt må ikke overstige 24 timer.

*Anvendelse af et 0,2 mikron inline-filter*

* et 0,2 mikron filter skal placeres mellem infusionsslangen og katetermuffen og skiftes én gang hver 24. time samtidig med, at infusionsbeholderen skiftes.

To andre anbefalinger, som er potentielt vigtige for forebyggelsen af vandbårne, gram-negative blodbaneinfektioner, handler om håndteringen af katetermuffen. Disse omfatter:

*Anvendelse af et system med split-septum og lukket muffe*

* Anvendelse af et system med lukket muffe (helst et split-septum i stedet for en mekanisk ventil) sikrer, at kateterets lumen forsegles, hver gang infusionssystemet skilles ad. Dette forebygger risikoen for eksponering for mikrobiel kontaminering.
* Systemet med split-septum og lukket muffeanordning skal skiftes én gang om ugen.

*Infusionssystemets Luer lock-koblinger*

Risikoen for kontaminering med vandbårne gram-negative organismer er sandsynligvis forhøjet, hvis en Luer lock-kobling er våd på tidspunktet for skift af enten infusionsslangen eller den lukkede muffe. Derfor:

* skal det frarådes at svømme og nedsænke det sted hvor infusionssystemet er forbundet med katetermuffen.
* må der ikke være synligt vand i Luer lock-forbindelsens gevind,.når den lukkede muffeanordning skiftes.
* må infusionsslangen kun kobles fra den lukkede muffeanordning én gang hver 24. time i forbindelse med skiftet.

**4.3 Kontraindikationer**

* kendt overfølsomhed over for treprostinil eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
* pulmonal arteriel hypertension relateret til veneokklusiv sygdom.
* kongestiv hjerteinsufficiens som følge af svær venstre ventrikulær dysfunktion.
* svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C).
* aktiv gastrointestinal ulceration, intrakraniel blødning, læsion eller anden blødningstilstand.
* kongenitte eller erhvervede klapdefekter med klinisk relevant myokardiel dysfunktion, der ikke er forbundet med pulmonal hypertension.
* svær koronar hjertesygdom eller ustabil angina; myokardieinfarkt inden for de seneste 6 måneder; dekompenseret hjertesvigt, medmindre patienten er under nøje lægeligt tilsyn; alvorlige arytmier; cerebrovaskulære hændelser (fx forbigående iskæmisk anfald, apopleksi) inden for de seneste 3 måneder.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

I beslutningen om at initiere behandling med treprostinil skal indgå en overvejelse af, at der er stor sandsynlighed for, at en kontinuerlig infusion skal fortsætte i en længerevarende periode. Derfor skal patientens evne til at acceptere og være ansvarlig for et indlagt kateter og infusionsenhed nøje overvejes.

Treprostinil er en potent pulmonal og systemisk vasodilator. Hos patienter med lavt systemisk arterielt tryk kan behandling med treprostinil forhøje risikoen for systemisk hypotension. Behandling anbefales ikke til patienter med et systolisk arterielt tryk på under 85 mmHg.

Det anbefales at monitorere det systemiske blodtryk og hjertefrekvens under enhver ændring i doseringen med instrukser om at afbryde infusionen, hvis der opstår symptomer på hypotension, eller der påvises et systolisk blodtryk på 85 mmHg eller derunder.

Pludselig seponering eller pludselige markante reduktioner af treprostinil-dosis kan medføre tilbagefald af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.2).

Hvis en patient får lungeødem under behandling med treprostinil, skal muligheden for en associeret veneokklusiv lungesygdom overvejes. Behandlingen bør afbrydes.

Adipøse patienter (BMI på over 30 kg/m2) har en langsommere clearance af treprostinil.

Fordelen ved subkutan behandling med treprostinil til patienter med en mere alvorlig grad af pulmonal arteriel hypertension (NYHA-funktionsklasse IV) er ikke fastlagt.

Treprostinils virknings-/sikkerhedsratio er ikke blevet undersøgt ved pulmonal arteriel hypertension forbundet med venstre-højre-shunt i hjertet, portal hypertension eller hiv-infektion.

Patienter med leverinsufficiens skal behandles med forsigtighed (se pkt. 4.2).

Der tilrådes til forsigtighed i situationer, hvor treprostinil kan øge risikoen for blødninger ved at hæmme trombocytaggregationen.

Dette lægemiddel indeholder 74,16 mg natrium pr. hætteglas med 20 ml, svarende til 3,71 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Samtidig administration af en cytochrom P450 (CYP-) 2C8-enzymhæmmer (fx gemfibrozil) kan øge eksponeringen (både Cmax og AUC) for treprostinil. En øget eksponering vil sandsynligvis øge bivirkninger forbundet med administration af treprostinil. Reduktion af treprostinil-dosen bør overvejes (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af en CYP2C8-enzyminduktor (fx rifampicin) kan reducere eksponeringen for treprostinil. Reduceret eksponering vil sandsynligvis mindske den kliniske virkning. Forhøjelse af dosis af treprostinil bør overvejes (se pkt. 4.5).

Bivirkninger, der kan tilskrives det intravenøse medicintilførselssystem

Der er indberettet blodbaneinfektioner og sepsis forbundet med centrale venekatetre hos patienter, der fik treprostinil som intravenøs infusion. Disse risici kan tilskrives medicintilførselssystemet. Et retrospektivt studie udført af Centers for Disease Control i syv centre i USA, hvor intravenøst treprostinil med en ambulant pumpe blev anvendt til behandling af PAH, viste en incidensrate af kateterrelaterede blodbaneinfektioner på 1,10 hændelser pr. 1.000 kateterdage. Klinikere skal være opmærksomme på omfanget af mulige gram-negative og gram-positive organismer, som kan inficere patienter, som i længere tid bruger centrale venekatetre. Kontinuerlig subkutan infusion af ufortyndet Treprostinil "Tillomed" er derfor den foretrukne administrationsmetode.

Det kliniske team, som har ansvaret for behandlingen, skal sikre, at patienten er blevet grundigt trænet og er i stand til at anvende det valgte infusionssystem (se pkt. 4.2).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Forbindelser, der bør tages i betragtning**

**+ Diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer**

Samtidig administration af treprostinil og diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer kan øge risikoen for systemisk hypotension.

**+ Hæmmere af trombocytaggregation, herunder NSAID'er og antikoagulantia**

Treprostinil kan hæmme trombocytfunktionen. Samtidig indgivelse af treprostinil og hæmmere af trombocytaggregationen, herunder NSAID'er, nitrogenoxid-donorer eller antikoagulantia, kan øge risikoen for blødning. Patienter, der får antikoagulantia, bør holdes under nøje opsyn i overensstemmelse med anbefalingerne til konventionel medicinsk praksis for monitorering af sådanne behandlinger. Samtidig anvendelse af andre trombocythæmmere bør undgås til patienter, der får antikoagulantia. Kontinuerlig subkutan infusion af treprostinil havde ingen effekt på farmakodynamikken og farmakokinetikken af en enkelt dosis (25 mg) warfarin. Der findes ingen data vedrørende potentielle interaktioner, som fører til øget risiko for blødning, hvis treprostinil ordineres samtidig med nitrogenoxid-donorer.

**+ Furosemid**

Treprostinils plasmaclearance kan være let reduceret hos patienter, som behandles med furosemid. Denne interaktion skyldes sandsynligvis nogle fælles metaboliske egenskaber, som begge forbindelser har (glukurokonjugation i carboxylat-gruppen).

**+ Cytochrom P450 (CYP-) 2C8-enzyminduktorer-/hæmmere**

*Gemfibrozil:* humane farmakokinetiske undersøgelser af oral treprostinil-diolamin har indikeret, at samtidig administration af cytochrom P450 (CYP-) 2C8-enzymhæmmeren gemfibrozil fordobler eksponeringen (både Cmax og AUC) for treprostinil. Det er ikke fastlagt, om treprostinils sikkerhed og virkning ved parenteral (subkutan eller intravenøs) administration ændres af hæmmere af CYP2C8. Hvis en CYP2C8-hæmmer (fx gemfibrozil, trimethoprim og deferasirox) tilføjes eller fjernes fra patientens medicinske behandling efter titreringsperioden, bør det overvejes at justere dosis af treprostinil.

*Rifampicin:* humane farmakokinetiske undersøgelser af oral treprostinil-diolamin har indikeret, at samtidig administration af CYP2C8-enzyminduktoren rifampicin reducerer eksponeringen for treprostinil (med cirka 20 %). Det er ikke fastlagt, om treprostinils sikkerhed og virkning ved parenteral (subkutan eller intravenøs) administration ændres af rifampicin. Hvis rifampicin tilføjes eller fjernes fra patientens medicinske behandling efter titreringsperioden, bør det overvejes at justere dosis af treprostinil.

CYP2C8-induktorer (fx phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og Johannesurt) kan reducere eksponeringen for treprostinil. Hvis en CYP2C8-induktor tilføjes eller fjernes fra patientens medicinske behandling efter titreringsperioden, bør det overvejes at justere dosis af treprostinil.

**+ Bosentan**

I en human farmakokinetisk undersøgelse, der blev gennemført med bosentan (250 mg/dag) og treprostinil-diolamin (oral dosis 2 mg/dag), blev der ikke observeret nogen farmakokinetiske interaktioner mellem treprostinil og bosentan.

**+ Sildenafil**

I en human farmakokinetisk undersøgelse, der blev udført med sildenafil (60 mg/dag) og treprostinil-diolamin (oral dosis 2 mg/dag), blev der ikke observeret nogen farmakokinetiske interaktioner mellem treprostinil og sildenafil.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der findes ikke tilstrækkelige data vedrørende anvendelse af treprostinil til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår virkninger på graviditeten (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Treprostinil bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Kvinder i den fertile alder

Kontraception anbefales under behandling med treprostinil.

Amning

Det er ukendt, om treprostinil udskilles i human mælk. Ammende kvinder, der bruger treprostinil, bør rådes til at ophøre med at amme.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Initiering af behandling eller justeringer af dosis kan give bivirkninger såsom symptomatisk systemisk hypotension eller svimmelhed, der kan forringe evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger, der er observeret i placebokontrollerede studier og efter markedsføring af treprostinil, vises inddelt efter hyppighed i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningstabel

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Blodbaneinfektion forbundet med det centrale venekateter, sepsis, bakteriæmi \*\* | Ikke kendt |
| Infektion på infusionsstedet, dannelse af subkutan absces på infusionsstedet | Ikke kendt |
| Cellulitis | Ikke kendt |
| **Blod og lymfesystem** | Trombocytopeni | Ikke kendt |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Meget almindelig |
| Svimmelhed | Almindelig |
| **Hjerte** | Hjertesvigt på grund af højt cardiac output | Ikke kendt |
| **Vaskulære sygdomme** | Vasodilatation, flushing | Meget almindelig |
| Hypotension | Almindelig |
| Blødningshændelse§ | Almindelig |
| Tromboflebitis\* | Ikke kendt |
| **Mave-tarm-kanalen** | Diarré, kvalme | Meget almindelig |
| Opkastning | Almindelig |
| **Hud og subkutane væv** | Udslæt | Meget almindelig |
| Pruritus | Almindelig |
| Generaliseret udslæt (makuløst eller papuløst i beskaffenhed) | Ikke kendt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Kæbesmerter | Meget almindelig |
| Myalgi, arthralgi | Almindelig |
| Smerter i ekstremiteter | Almindelig |
| Knoglesmerter | Ikke kendt |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Smerter på infusionsstedet, reaktioner på infusionsstedet, blødning eller hæmatom. | Meget almindelig |
| Ødem | Almindelig |
| **Blod og lymfesystem** | Trombocytopeni | Ikke kendt |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Blodbaneinfektion, sepsis, bakteriæmi forbundet med det centrale venekateter**\*\*** | Ikke kendt |
| Infektion på infusionsstedet, dannelse af subkutan absces på infusionsstedet | Ikke kendt |
| Cellulitis | Ikke kendt |

\* Der er indberettet tilfælde af tromboflebitis forbundet med perifer intravenøs infusion

\*\* Der er indberettet livstruende og fatale tilfælde

§ Se punktet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Blødningshændelser*

Blødningshændelser var almindelige, som det kan forventes i denne patientpopulation, hvor en stor andel af patienterne behandles med antikoagulantia. På grund af treprostinils virkninger på trombocytaggregationen kan det forhøje risikoen for blødninger, hvilket er observeret ved en øget forekomst af epistaxis og gastrointestinal (GI) blødning (herunder gastrointestinal blødning, rektal blødning, blødning fra tandkødet samt melæna) i kontrollerede kliniske studier. Der har desuden været rapporter om hæmoptyse, hæmatemese og hæmaturi, men disse forekom med samme eller lavere hyppighed end i placebogruppen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomerne på overdosering af treprostinil er de samme som de virkninger, der sandsynligvis vil begrænse dosisstigninger, og de omfatter rødme/hedestigning, hovedpine, hypotension, kvalme, opkastning og diarré. Patienter, der får symptomer på overdosering, skal straks nedsætte eller seponere deres dosis af treprostinil, alt efter symptomernes sværhedsgrad, indtil symptomerne eller overdoseringen er svundet. Dosering skal reinitieres med forsigtighed og under en læges kontrol, og patienten skal monitoreres nøje for at se, om de uønskede symptomer vender tilbage.

Der kendes ikke nogen antidot.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Blodplade-aggregationshæmmere excl. heparin, ATC-kode: B 01 AC 21.

Virkningsmekanisme:

Treprostinil er en prostacyklinanalog.

Det udøver en direkte vasodilaterende virkning på det pulmonale og systemiske arterielle kredsløb og hæmmer trombocytaggregationen.

Hos dyr reducerer de vasodilaterende effekter højre og venstre ventrikulære afterload og øger cardiac output og slagvolumen. Treprostinils virkning på hjertefrekvensen hos dyr varierer med dosen. Der er ikke observeret nogen væsentlige virkninger på hjertets ledningsevne.

**Data vedrørende effekten hos voksne med pulmonal arteriel hypertension:**

**Studier med subkutant administreret treprostinil**

Der er udført to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske fase III-studier med treprostinil, der blev administreret som en subkutan kontinuerlig infusion til patienter med stabil pulmonal arteriel hypertension. I alt 469 voksne var inkluderet i de to studier: 270 havde idiopatisk eller hereditær pulmonal arteriel hypertension (treprostinil-gruppe = 134 patienter; placebogruppe = 136 patienter), 90 patienter havde pulmonal arteriel hypertension forbundet med bindevævssygdom (fortrinsvis sklerodermi) (treprostinil-gruppe = 41 patienter; placebogruppe = 49 patienter), og 109 patienter havde pulmonal arteriel hypertension forbundet med kongenit kardiopati med venstre-højre-shunt (treprostinil = 58 patienter; placebo = 51 patienter). Ved baseline var den gennemsnitlige distance i 6-minutters gangtest 326 meter + 5 i gruppen, der fik treprostinil som subkutan infusion, og 327 meter + 6 i gruppen, der fik placebo. Dosis af begge behandlinger, som blev sammenlignet, blev forhøjet progressivt under studiet alt efter symptomerne på pulmonal arteriel hypertension og den kliniske tolerance. Den gennemsnitlige dosis, der blev opnået efter 12 uger, var 9,3 ng/kg/min i treprostinil-gruppen og 19,1 ng/kg/min i placebogruppen. Efter 12 ugers behandling var den gennemsnitlige variation i 6-minutters gangtesten sammenlignet med baseline, beregnet på baggrund af den globale population fra begge studier, -2 meter ± 6,61 meter hos de patienter, som fik treprostinil, og -21,8 meter ± 6,18 meter i placebogruppen. Disse resultater afspejlede en gennemsnitlig behandlingseffekt, som blev fastlagt ved hjælp af 6-minutters gangtest, på 19,7 meter (p = 0,0064) sammenlignet med placebo for den globale population fra begge studier. De gennemsnitlige ændringer, sammenlignet med værdierne ved baseline, i hæmodynamiske parametre (gennemsnitligt pulmonalt arterielt tryk (PAPm)), højre atrietryk (RAP), pulmonal vaskulær modstand (PVR), cardiac index (CI) samt venøs oxygensaturation (SvO2)), viste, at treprostinil var bedre end placebo. Forbedringen i tegn og symptomer på pulmonal hypertension (synkope, svimmelhed, brystsmerter, træthed og dyspnø) var statistisk signifikant (p< 0,0001). Desuden var Dyspnea-Fatigue Rating og Borg Dyspnea Score forbedret efter 12 uger hos patienter, der blev behandlet med treprostinil (p< 0,0001). En analyse af et kombineret kriterium, der forbinder forbedringen i arbejdskapaciteten (6-minutters gangtest) på mindst 10 % i forhold til baseline efter 12 uger, en forbedring på mindst én NYHA-klasse i forhold til baseline efter 12 uger samt ingen forværring af pulmonal hypertension og ingen dødsfald indberettet inden uge 12 for den globale population i begge studier, viste, at antallet af patienter, som udviste respons på treprostinil, var 15,9 % (37/233), mens 3,4 % (8/236) af patienterne i placebogruppen udviste respons. En undergruppeanalyse af den globale population viste en statistisk signifikant behandlingseffekt af treprostinil sammenlignet med placebo på 6-minutters gangtest i underpopulationen af patienter med idiopatisk eller hereditær pulmonal arteriel hypertension (p=0,043), men ikke i underpopulationen af patienter med pulmonal arteriel hypertension forbundet med sklerodermi eller kongenit kardiopati.

Den virkning, der er observeret på det primære endemål (dvs. ændring i distancen for 6-minutters gangtest efter 12 ugers behandling), var mindre end den, der er observeret i tidligere kontroller med bosentan, iloprost og epoprostenol.

Der er ikke udført nogen studier med direkte sammenligning af treprostinil og epoprostenol intravenøs infusion.

Der er ikke udført specifikke studier hos børn med pulmonal hypertension (PAH).

Der findes ingen data fra kliniske studier gennemført med en aktiv komparator hos patienter med PAH.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hos mennesker opnås steady-state-plasmakoncentrationerne normalt inden for 15-18 timer efter initiering af enten subkutan eller intravenøs infusion af treprostinil. Steady-state-plasmakoncentrationerne af treprostinil er dosisproportionale ved infusionshastigheder på 2,5 op til 125 ng/kg/min.

Subkutan og intravenøs administration af treprostinil viste bioækvivalens ved steady state i en dosis på 10 ng/kg/min.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen for treprostinil spændte fra 1,11 til 1,22 l/kg.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige tilsyneladende halveringstid efter subkutan administration var inden for intervallet 1,32 til 1,42 timer efter infusioner i 6 timer; 4,61 timer efter infusioner i 72 timer og 2,93 timer efter infusioner, der varede mindst 3 uger. Plasmaclearancen var mellem 586,2 og 646,9 ml/kg/t. Clearancen er lavere hos adipøse patienter (BMI >30 kg/m2).

I et studie med deltagelse af raske frivillige og anvendelse af [14C] radioaktivt treprostinil blev 78,6 % og 13,4 % af den subkutane radioaktive dosis konstateret i henholdsvis urin og fæces over et tidsrum på 224 timer. Der blev ikke observeret nogen enkelt vigtig metabolit. Der blev påvist fem metabolitter i urinen inden for 10,2 % til 15,5 % af den administrerede dosis. Disse fem metabolitter udgjorde i alt 64,4 %. Tre er oxidationsprodukter af 3-hydroxyloctyl-sidekæden, én metabolit er et glukurokonjugeret derivat (treprostinilglukuronid), og én er ikke identificeret. Kun 3,7 % af dosis blev udskilt i urinen som uomdannet modersubstans.

I et 7-dages kronisk farmakokinetisk studie med 14 raske frivillige og med treprostinil-doser inden for intervallet 2,5 til 15 ng/kg/min, der blev administreret som en subkutan infusion, nåede steady-state-plasmakoncentrationerne af treprostinil maksimumniveauerne to gange (henholdsvis kl. 01.00 og 10.00) og bundniveauerne to gange (henholdsvis kl. 7.00 og 16.00). Maksimumkoncentrationerne var cirka 20 % til 30 % højere end bundkoncentrationerne.

Et *in vitro* studie viste, at treprostinil ikke havde noget hæmmende potentiale over for humane hepatiske, mikrosomale cytochrom P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A).

Desuden havde administration af treprostinil ingen inducerende virkning på hepatisk, mikrosomalt protein, det totale cytochrom (CYP-) P450-indhold eller på aktiviteten af isoenzymerne CYP1A, CYP2B og CYP3A. Der er udført interaktionsstudier med paracetamol (4 g/dag) og warfarin (25 mg/dag) hos raske frivillige. Disse studier viste ingen klinisk signifikant indvirkning på treprostinils farmakokinetik. Et studie, der blev udført med warfarin, viste ingen tilsyneladende farmakodynamisk eller farmakokinetisk interaktion mellem treprostinil og warfarin.

Treprostinils metabolisme involverer fortrinsvis CYP2C8.

**Specielle populationer**

Nedsat leverfunktion:

Hos patienter med portopulmonal hypertension og let (n=4) eller moderat (n=5) leverinsufficiens havde treprostinil ved en subkutan dosis på 10 ng/kg/min i 150 minutter en AUC0-24 t, der var henholdsvis 260 % og 510 % højere end hos raske personer. Clearancen hos patienter med leverinsufficiens var reduceret med op til 80 % sammenlignet med raske voksne (se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens:

Hos patienter med svær nyreinsufficiens, som kræver dialyse (n=8), medførte administration af en enkelt 1 mg dosis oralt administreret treprostinil før og efter dialyse en AUC0-inf, der ikke var signifikant ændret sammenlignet med raske personer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I 13- og 26-ugers studier medførte kontinuerlige subkutane infusioner af treprostinil-natrium reaktioner på infusionsstedet hos rotter og hunde (ødem/erythem, klumper/hævelser, smerter/overfølsomhed over for berøring). Hos hunde blev der observeret alvorlige kliniske virkninger (hypoaktivitet, opkastning, løs afføring og ødem på infusionsstedet) samt død (forbundet med intestinal intussusception og rektal prolaps) hos dyr, som fik ≥300 ng/kg/min. Der blev målt gennemsnitlige steady-state-plasmaniveauer af treprostinil på 7,85 ng/ml hos disse dyr. Plasmaniveauer i denne størrelsesorden kan nås hos mennesker, der behandles med infusioner af treprostinil på >50 ng/kg/min.

Da en kontinuerlig tilstrækkelig eksponering for treprostinil ikke er godtgjort for nogen af de afprøvede doser i reproduktionsstudier på rotter, er disse studier muligvis utilstrækkelige for så vidt angår eventuelle virkninger på fertiliteten og den prænatale og postnatale udvikling.

Der er ikke udført langtidsstudier med dyr for at undersøge treprostinils karcinogenicitet. *In vitro* og *in vivo* studier af genotoksiciteten viste ingen mutagen eller klastogen virkning af treprostinil.

Sammenfattet: Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Metacresol

Natriumcitrat

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler, undtagen sterilt vand til injektionsvæsker eller 0,9 % (w/v) natriumchlorid til injektionsvæsker (se pkt. 6.6).

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 3 år

Efter anbrud: 30 dage

*Holdbarhed under brug med kontinuerlig subkutan administration*

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug af en enkeltbeholder (sprøjte) med ufortyndet treprostinil administreret subkutant i op til 72 timer ved 37 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme, medmindre åbningsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontamination. Hvis det ikke anvendes straks, er holdbarheden under brug og opbevaringsbetingelserne brugerens ansvar.

*Holdbarhed under kontinuerlig intravenøs administration med ambulant pumpe*

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af en enkelt beholder (sprøjte) med fortyndet treprostinilopløsning administreret som intravenøs infusion er blevet påvist i op til 48 timer ved 2-8 °C, 20-25 °C og 40 °C.

For at minimere risikoen for infektioner i blodbanen bør den maksimale brugstid for fortyndet treprostinil dog ikke overstige 24 timer.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontamination. Hvis det ikke anvendes straks, er holdbarheden under brug og opbevaringsbetingelserne brugerens ansvar og bør under normale omstændigheder ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortyndingen blev udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter anbrud eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas af glas med prop af brombutylgummi, med aluminiumsforsegling og en gul flip-off hætte, indeholdende 20 ml infusionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Treprostinil "Tillomed" skal bruges **ufortyndet**, hvis det administreres som kontinuerlig subkutan infusion (se pkt. 4.2).

Treprostinil "Tillomed" opløsning **skal fortyndes** med sterilt vand til injektionsvæsker eller 0,9 % (vægt/volumen) natriumchlorid til injektion, hvis det administreres som kontinuerlig intravenøs infusion (se pkt. 4.2).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstraße 5/5a

12529 Schönefeld

Tyskland

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

65013

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. juli 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. januar 2025