

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Treprostinil Tillomed 2,5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 2,5 mg Treprostinil als Treprostinil-Natrium.

Jede 20-ml-Durchstechflasche mit Lösung enthält 50 mg Treprostinil als Treprostinil-Natrium (Natriumsalz, das während der Herstellung des Endproduktes in situ gebildet wird).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 75,08 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung (für subkutane oder intravenöse Anwendung)

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert: 6,0 - 7,2

Osmolalität: 220–320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Treprostinil Tillomed wird mittels subkutaner oder intravenöser Dauerinfusion angewendet. Aufgrund

der Risiken im Zusammenhang mit zentralen Venenverweilkathetern, einschließlich schwerer Infektionen des Blutkreislaufs, ist die subkutane Infusion (unverdünnt) die bevorzugte Art der Anwendung und eine intravenöse Dauerinfusion sollte den Patienten vorbehalten bleiben, die mit subkutaner Treprostinil-Infusion stabilisiert wurden und die gegenüber dem subkutanen Verabreichungsweg eine Unverträglichkeit entwickelt haben und bei denen diese Risiken für akzeptabel erachtet werden.

Die Behandlung sollte nur von Fachärzten, die in der Behandlung einer pulmonalen Hypertonie erfahren sind, eingeleitet und kontrolliert werden.

Erwachsene

Behandlungsbeginn bei Patienten mit erstmaliger Prostazyklintherapie

Die Behandlung sollte unter genauer ärztlicher Aufsicht an einem Ort eingeleitet werden, an dem eine intensive medizinische Pflege und Betreuung möglich ist.

Die empfohlene initiale Infusionsrate beträgt 1,25 ng/kg/min. Bei schlechter Verträglichkeit dieser Anfangsdosis sollte die Infusionsrate auf 0,625 ng/kg/min gesenkt werden.

Dosisanpassung

Die Infusionsrate sollte in den ersten vier Wochen der Behandlung unter ärztlicher Aufsicht schrittweise um 1,25 ng/kg/min pro Woche gesteigert werden und dann um 2,5 ng/kg/min pro Woche.

Die Dosis sollte individuell unter ärztlicher Aufsicht auf eine Erhaltungsdosis eingestellt werden, welche die Symptome der pulmonalen arteriellen Hypertonie verbessert und vom Patienten vertragen wird.

Die Wirksamkeit bei den 12-wöchigen Hauptstudien wurde nur aufrechterhalten, wenn die Dosis durchschnittlich 3-4-mal pro Monat erhöht wurde. Das Ziel der Anpassungen der chronischen Dosis ist es, eine Dosis zu finden, bei der die PAH-Symptome verbessert werden und gleichzeitig die übermäßigen pharmakologischen Auswirkungen von Treprostinil auf ein Minimum beschränkt werden.

Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe hängen generell von der Höhe der angewendeten Treprostinil-Dosis ab. Sie können im weiteren Behandlungsverlauf nachlassen. Wenn sie jedoch anhalten oder für den Patienten unerträglich werden, kann die Infusionsrate gesenkt werden, um ihre Intensität zu mindern.

In den Nachuntersuchungsphasen der klinischen Studien betragen die nach 12 Monaten erreichten mittleren Dosen 26 ng/kg/min, nach 24 Monaten 36 ng/kg/min und nach 48 Monaten 42 ng/kg/min.

Bei Patienten mit Adipositas (Gewicht \geq 30 % über dem Idealgewicht) sollten die initiale Dosis und die darauffolgenden Dosiszunahmen auf dem Idealgewicht basieren.

Ein abrupter Therapieabbruch oder eine plötzliche signifikante Verringerung der Treprostinil-Dosis kann einen Rebound der pulmonal-arteriellen Hypertonie verursachen. Daher wird empfohlen, dass eine Unterbrechung der Treprostinil-Behandlung vermieden wird und die Infusion nach einer abrupten unbeabsichtigten Dosisreduktion oder Unterbrechung sobald wie möglich von Neuem begonnen wird. Die optimale Strategie für die Wiedereinführung der Treprostinil-Infusion muss von Fall zu Fall durch das entsprechende medizinische Fachpersonal entschieden werden. In den meisten Fällen, nach Unterbrechung für wenige Stunden, kann die Wiederaufnahme der Treprostinil-Infusion bei gleicher Dosisrate fortgesetzt werden; Unterbrechungen für längere Phasen können eine

Retitration der Treprostinil-Dosis erforderlich machen.

Bei älteren Patienten

Klinische Studien mit Treprostinil enthielten keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber, um zu bestimmen, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren. Bei einer populationspharmakokinetischen Analyse (PK-Analyse) war die Plasma-*Clearance* von Treprostinil um 20 % reduziert. Generell muss die Dosis für einen älteren Patienten vorsichtig ausgewählt werden, um die höhere Inzidenz einer reduzierten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, einer begleitenden Krankheit oder zusätzlichen Medikamententherapie zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt nur wenige Daten über Patienten unter 18 Jahren. Aus zur Verfügung stehenden klinischen Studien geht nicht hervor, ob die Wirksamkeit und Sicherheit des empfohlenen Dosierungsschemas für Erwachsene auch auf Kinder und Jugendliche übertragen werden kann.

Risikogruppen Eingeschränkte Leberfunktion

Die Plasma-Treprostinil-Exposition (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve; AUC) war bei leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion, Child-Pugh-Klasse A bzw. B, um 260 % bis 510 % erhöht. Die Plasma-*Clearance* von Treprostinil wurde bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion um bis zu 80 % gesenkt. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind aufgrund der erhöhten Gefahr einer systemischen Exposition, welche die Verträglichkeit senken und zu einem Anstieg der dosisabhängigen Nebenwirkungen führen kann, daher mit Vorsicht zu behandeln.

Die initiale Treprostinil-Dosis sollte auf 0,625 ng/kg/min reduziert werden, und inkrementelle Erhöhungen der Dosis sollten vorsichtig erfolgen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Treprostinil wird nicht durch eine Dialyse eliminiert [siehe Pharmakokinetische Eigenschaften (5.2)].

Methode zum Wechsel zur Behandlung mit intravenös angewendetem Epoprostenol

Wenn ein Wechsel zu intravenös appliziertem Epoprostenol erforderlich ist, sollte die Übergangsphase unter intensiver ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Als Anhaltspunkt kann es nützlich sein, sich folgenden empfohlenen Behandlungsplan für die Übergangsphase vorzumerken. Treprostinil-Infusionen sollten zunächst langsam um 2,5 ng/kg/min reduziert werden. Nach mindestens einer Stunde mit der neuen Treprostinil-Dosis kann mit der Epoprostenol-Behandlung mit einer Höchstdosis von 2 ng/kg/min begonnen werden. Die Treprostinil-Dosis sollte dann in Abständen von mindestens 2 Stunden reduziert werden, gleichzeitig wird die Epoprostenol-Dosis allmählich erhöht, nachdem die Anfangsdosis mindestens eine Stunde lang beibehalten wurde.

Art der Anwendung

Anwendung mittels subkutaner Dauerinfusion

Treprostinil Tillomed wird mittels subkutaner Dauerinfusion über einen subkutanen Katheter und eine ambulante Infusionspumpe angewendet.

Um mögliche Unterbrechungen bei der Arzneimittelzufuhr zu vermeiden, muss der Patient immer über eine funktionsfähige Reservepumpe und subkutane Infusionssets verfügen, falls technische Defekte an der Anwendungsausrüstung auftreten.

Die ambulante Infusionspumpe zur subkutanen Anwendung von unverdünntem Treprostinil Tillomed sollte:

- 1) klein und leicht sein;
- 2) einstellbare Infusionsraten in Schritten von ca. 0,002 ml/h haben;
- 3) mit Warnsignalen für Blockierungen und Anzeigen für leere Batterien, Programmierfehler und mechanische Funktionsstörungen ausgestattet sein;
- 4) innerhalb von +/- 6 % der vorprogrammierten Infusionsrate akkurat sein und
- 5) (kontinuierlich oder pulsierend) überdruckgesteuert sein.

Der Pumpbehälter muss aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Glas angefertigt sein.

Patienten müssen eine gründliche Schulung in der Verwendung und Programmierung der Pumpe und dem Anschluss und der Pflege des Infusionssets erhalten.

Ein Durchspülen der Infusionsleitung, während sie am Patienten angeschlossen ist, könnte zu einer versehentlichen Überdosierung führen.

Die Infusionsraten ∇ (ml/h) werden nach folgender Formel berechnet:

∇ (ml/h) = D (ng/kg/min) × W (kg) × [0,00006/Treprostinil Konzentration (mg/ml)]

D = verordnete Dosis, angegeben in ng/kg/min

W = Körpergewicht des Patienten, angegeben in kg

Treprostinil Tillomed ist in folgenden Konzentrationen erhältlich: 1; 2,5; 5 und 10 mg/ml.

Bei der subkutanen Infusion wird Treprostinil Tillomed **ohne weitere Verdünnung** mit einer auf der Basis der Dosis des Patienten (ng/kg/min), seinem Gewicht (kg) und der Stärke der verwendeten Treprostinil Tillomed-Durchstechflasche (mg/ml) berechneten subkutanen Infusionsrate (ml/h) **verabreicht**. Bei der Anwendung kann ein einziges Behältnis (Spritze) mit unverdünntem Treprostinil Tillomed bis zu 72 Stunden bei 37 °C verabreicht werden. Die subkutane Infusionsrate wird mit folgender Formel berechnet:

Subkutane Infusionsrate (ml/h) =	Dosis (ng/kg/min) × Gewicht (kg) × 0,00006*
	Stärke der Treprostinil-Durchstechflasche (mg/ml)

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

Berechnungsbeispiele für **subkutane Infusionen** sind:

Beispiel 1:

Für eine Person von 60 kg mit einer empfohlenen initialen Dosis von 1,25 ng/kg/min würde die Infusionsrate bei Verwendung der Stärke in der Treprostinil-Durchstechflasche von 1 mg/ml folgendermaßen berechnet:

Subkutane Infusionsrate (ml/h) =	1,25 ng/kg/min × 60 kg × 0,00006	= 0,005 ml/h
	1 mg/ml	

Beispiel 2:

Für eine Person von 65 kg mit einer Dosis von 40 ng/kg/min würde die Infusionsrate bei Verwendung der Stärke in der Treprostinil-Durchstechflasche von 5 mg/ml folgendermaßen berechnet:

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

In Tabelle 1 sind die **subkutanen** Infusionsraten für Patienten unterschiedlichen Körpergewichts für Treprostinil Tillomed 2,5 mg/ml als Richtlinie aufgeführt. Sie entsprechen Dosen von bis zu 42,5 ng/kg/min.

Tabelle 1

Infusionsraten für subkutane Pumpen (ml/h) für Treprostinil Tillomed mit einer Treprostinil-Konzentration von 2,5 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Gewicht des Patienten (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
6,25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
7,5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
8,75	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
10	0,006	0,007	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
11,25	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
12,5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
13,75	0,008	0,010	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
15	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
16,25	0,010	0,012	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
17,5	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
18,75	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
20	0,012	0,014	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
21,25	0,013	0,015	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
22,5	0,014	0,016	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
23,75	0,014	0,017	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
25	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
27,5	0,017	0,020	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
30	0,018	0,022	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
32,5	0,020	0,023	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
35	0,021	0,025	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
37,5	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
40	0,024	0,029	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096
42,5	0,026	0,031	0,036	0,041	0,046	0,051	0,056	0,061	0,066	0,071	0,077	0,082	0,087	0,092	0,097	0,102

Die schraffierten Felder zeigen die höchste Infusionsrate an, die mit einem Spritzenwechsel alle drei Tage möglich ist.

Anwendung mittels intravenöser Dauerinfusion (mit einer externen ambulanten Pumpe)

Treprostinil Tillomed wird mittels intravenöser Dauerinfusion über einen zentralen Venenkatheter mithilfe einer ambulanten Infusionspumpe angewendet. Es kann außerdem vorübergehend über eine periphere Venenkanüle angewendet werden, die vorzugsweise in eine große Vene eingeführt wird. Die Anwendung einer peripheren Infusion über mehrere Stunden kann mit einem erhöhten Risiko für eine Thrombophlebitis einhergehen (siehe Abschnitt 4.8).

Um mögliche Unterbrechungen bei der Arzneimittelzufuhr zu vermeiden, muss der Patient für den Fall einer Fehlfunktion der Anwendungsausrüstung Zugang zu einer Reserve-Infusionspumpe und zu Reserve-Infusionssets haben.

Im Allgemeinen sollte die ambulante Infusionspumpe zur intravenösen Anwendung von verdünntem Treprostinil Tillomed:

- 1) klein und leicht sein;
- 2) einstellbare Infusionsraten in Schritten von ca. 0,05 ml/h haben. Typische Flussraten würden zwischen 0,4 ml und 2 ml pro Stunde liegen;
- 3) mit Warnsignalen für Blockierungen und Anzeigen für leere Batterien, Programmierfehler und mechanischen Funktionsstörungen ausgestattet sein;
- 4) innerhalb von $\pm 6\%$ der vorprogrammierten Infusionsrate oder besser der stündlichen Dosis akkurat sein;
- 5) überdruckgesteuert sein. Der Pumpbehälter muss aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Glas angefertigt sein.

Treprostinil Tillomed sollte entweder mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder mit 0,9 % (w/v) Natriumchlorid für Injektionszwecke verdünnt werden; es wird intravenös mittels Dauerinfusion über einen operativ eingesetzten zentralen Venenverweilkatheter oder vorübergehend mittels einer peripheren Venenkanüle unter Verwendung einer für die intravenöse Arzneimittelzufuhr entwickelten Infusionspumpe angewendet.

Bei Verwendung einer geeigneten externen Infusionspumpe und eines entsprechenden Behälters sollte zur Planung einer gewünschten Infusionsdauer zunächst eine vorbestimmte intravenöse Infusionsrate gewählt werden. Die maximale Anwendungsdauer von verdünntem Treprostinil sollte 24 Stunden nicht überschreiten (siehe Abschnitt 6.3).

Typische intravenöse Infusionssystembehälter haben Volumina von 20, 50 oder 100 ml. Nach Bestimmung der erforderlichen intravenösen Infusionsrate (ml/h) und der Dosis (ng/kg/min) und des Gewichts (kg) des Patienten kann die verdünnte intravenöse Treprostinil-Konzentration (mg/ml) mithilfe der folgenden Formel berechnet werden:

Schritt 1

Verdünnte intravenöse Treprostinil-Konzentration (mg/ml) =	$\frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Gewicht (kg)} \times 0,00006}{\text{Intravenöse Infusionsrate (ml/h)}}$
--	--

Die Treprostinil-Menge, die nötig ist, um die erforderliche verdünnte intravenöse Treprostinil-Konzentration für die gegebene Behältergröße zu erhalten, kann dann mithilfe der folgenden Formel berechnet werden:

Schritt 2

$$\text{Treprostinil-Menge (ml)} = \frac{\text{verdünnte intravenöse Treprostinil-Konzentration (mg/ml)} \times \text{Gesamtvolumen der verdünnten Treprostinil-Lösung im Behälter (ml)}}{\text{Stärke der Treprostinil-Durchstechflasche (mg/ml)}}$$

Die berechnete Treprostinil Tillomed-Menge wird dann dem Behälter zusammen mit einem ausreichenden Volumen an Verdünnungsmittel (steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9 % (w/v) Natriumchlorid für Injektionszwecke) zugefügt, um das gewünschte Gesamtvolumen im Behälter zu erreichen.

Beispielberechnungen für **Intravenöse Infusionen** lauten folgendermaßen:

Beispiel 3:

Für eine Person mit 60 kg Körpergewicht bei einer Dosis von 5 ng/kg/min, einer vorgegebenen intravenösen Infusionsrate von 1 ml/h und einem 50-ml-Behälter würde die Konzentration der verdünnten intravenösen Treprostinil Tillomed-Lösung folgendermaßen berechnet werden:

Schritt 1

Verdünnte intravenöse Treprostinil-Konzentration (mg/ml) =	$5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006$ 1 ml/h	= 0,018 mg/ml (18.000 ng/ml)
---	---	---------------------------------

Die benötigte Treprostinil Tillomed-Menge (Stärke der verwendeten Durchstechflasche 1 mg/ml) für eine Gesamtkonzentration von verdünntem Treprostinil Tillomed von 0,018 mg/ml bei einem Gesamtvolumen von 50 ml würde folgendermaßen berechnet werden:

Schritt 2

Treprostinil-Menge (ml) =	$\frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}}$	×	50 ml = 0,9 ml
---------------------------	---	---	----------------

Die verdünnte intravenöse Treprostinil Tillomed-Konzentration für die Person in Beispiel 3 würde dementsprechend durch Zugabe von 0,9 ml von 1 mg/ml-Treprostinil Tillomed in einen passenden Behälter zusammen mit einem ausreichenden Verdünnungsmittelvolumen zur Erreichung eines Gesamtvolumens von 50 ml im Behälter vorbereitet werden. Die Flussrate der Pumpe für dieses Beispiel würde auf 1 ml/h eingestellt werden.

Beispiel 4:

Für eine Person mit 75 kg Körpergewicht bei einer Dosis von 30 ng/kg/min, einer vorgegebenen intravenösen Infusionsrate von 2 ml/h und einem 100-ml-Behälter würde die Konzentration der verdünnten intravenösen Treprostinil Tillomed-Lösung folgendermaßen berechnet werden:

Schritt 1

Verdünnte intravenöse Treprostinil-Konzentration (mg/ml) =	$30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006$ 2 ml/h	= 0,0675 mg/ml (67.500 ng/ml)
---	--	----------------------------------

Die benötigte Treprostinil-Menge (Stärke der verwendeten Durchstechflasche 2,5 mg/ml) für eine Gesamtkonzentration von verdünntem Treprostinil von 0,0675 mg/ml bei einem Gesamtvolumen von 100 ml würde folgendermaßen berechnet werden:

Schritt 2

Treprostinil-Menge (ml) =	$\frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}}$	×	100 ml = 2,7 ml
---------------------------	--	---	-----------------

Die verdünnte intravenöse Treprostinil-Konzentration für die Person in Beispiel 4 würde dementsprechend durch Zugabe von 2,7 ml von 2,5 mg/ml-Treprostinil in einen passenden Behälter zusammen mit einem ausreichenden Verdünnungsmittelvolumen zur Erreichung eines Gesamtvolumens von 100 ml im Behälter vorbereitet werden. Die Flussrate der Pumpe für dieses Beispiel würde auf 2 ml/h eingestellt werden.

Tabelle 2 gibt eine Orientierungshilfe für Treprostinil Tillomed 2,5 mg/ml und das in Behältern von 20 ml, 50 ml oder 100 ml zu verdünnende Treprostinil-Volumen (ml) (bei Infusionsraten von 0,4, 1 bzw. 2 ml/h) für Patienten unterschiedlichen Körpergewichts und entsprechenden Dosen von bis zu

42,5 ng/kg/min.

Tabelle 2

In Kassetten oder Spritzen zu verdünnendes Volumen (ml) von Treprostinil 2,5 mg/ml 20 ml (Infusionsrate von 0,4 ml/h), 50 ml (Infusionsrate von 1 ml/h), 100 ml-Kassette (Infusionsrate von 2 ml/h)																
Dosis (ng/kg/min)	Körpergewicht des Patienten (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	0,7125	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

Einweisung für Patienten, die eine intravenöse Dauerinfusion mittels einer externen ambulanten Pumpe erhalten

Das für die Behandlung verantwortliche Klinikteam muss sicherstellen, dass der Patient umfassend in die Bedienung des gewählten Infusionsgerätes eingewiesen wird. Die Phase persönlicher Anleitung und Betreuung sollte solange anhalten, bis der Patient für kompetent befunden wird, Infusionen wechseln, Flussraten / Dosen wie angewiesen ändern und mit allgemeinen Warnsignalen des Gerätes umgehen zu können. Die Patienten müssen in die ordnungsgemäße aseptische Technik bei der Vorbereitung des Treprostinil-Infusionsbehältnisses und der Schläuche und Anschlüsse der Infusionszufuhr eingewiesen werden. Eine schriftliche Anleitung, entweder vom Pumpenhersteller oder eine speziell angepasste Empfehlung vom verschreibenden Arzt, muss dem Patienten zur Verfügung stehen. Dazu gehören die normalen erforderlichen Maßnahmen der Arzneimittelzufuhr, Empfehlungen, wie mit Okklusionen und anderen Alarmen der Pumpe umzugehen ist, und Angaben darüber, wer im Notfall zu kontaktieren ist.

Minimierung des Risikos von Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs bei der Verwendung einer externen ambulanten Pumpe

Um die Minimierung des Risikos von Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs bei Patienten zu unterstützen, die Treprostinil mittels intravenöser Infusion über eine externe ambulante Pumpe erhalten (siehe Abschnitt 4.4), muss Folgendem besondere Aufmerksamkeit gelten. Diese Empfehlung steht im Einklang mit den aktuellen Leitlinien für bewährte Praktiken für die Verhütung von Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs und beinhaltet:

Allgemeine Grundsätze

- Verwendung eines zentralen Manschetten- und Tunnelvenenkatheters (ZVK) mit einer Mindestzahl an Anschlüssen;

- Einführung des ZVK unter Einhaltung steriler Barrieretechniken;
- Einhaltung einer ordnungsgemäßen Handhygiene und aseptischer Techniken, wenn der Katheter eingeführt, ausgetauscht, auf ihn zugegriffen, repariert wird oder wenn die Einführstelle des Katheters untersucht und/oder mit Kleidung bedeckt wird;
- sterile Gaze (alle zwei Tage zu wechseln) oder ein steriler transparenter semipermeabler Wundverband (mindestens alle sieben Tage zu wechseln) sollte verwendet werden, um die Einführstelle des Katheters abzudecken;
- der Wundverband sollte immer dann gewechselt werden, wenn er feucht wird oder schmutzig ist, sich lockert, oder nach einer Untersuchung der Stelle;
- topische Antibiotikasalben oder Cremes sollten nicht aufgetragen werden, da sie Pilzinfektionen und antibiotikaresistente Bakterien begünstigen können.

Verwendungsdauer der verdünnten Treprostinil-Lösung

- die maximale Verwendungsdauer des verdünnten Produktes sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

Die Verwendung eines Inline-Filters (0,2 Mikron)

- ein 0,2 Mikron-Filter muss zwischen die Infusionsschläuche und den Katheterhub eingesetzt und alle 24 Stunden gleichzeitig mit dem Wechsel des Infusionsbehälters ausgetauscht werden.

Zwei weitere Empfehlungen, die potenziell wichtig sind für die Verhütung von durch Wasser übertragenen Infektionen des Blutkreislaufs mit Gram-negativen Bakterien, beziehen sich auf den Umgang mit dem Katheterhub. Zu diesen gehören:

Die Verwendung eines geschlossenen Hubsystems mit gespaltenem Septum

- die Verwendung eines geschlossenen Hubsystems (vorzugsweise eine Vorrichtung mit gespaltenem Septum statt eines mechanischen Ventils) stellt sicher, dass das Lumen des Katheters jedes Mal abgedichtet ist, wenn das Infusionssystem entfernt wird. Dies beugt dem Expositionsrisiko einer mikrobiellen Kontamination vor;
- das geschlossene Hubgerät mit gespaltenem Septum sollte alle 7 Tage ausgetauscht werden.

Infusionssystem-Luer-Lock-Verbindungen

Das Risiko einer Kontamination mit durch Wasser übertragenen Gram-negativen Organismen erhöht sich wahrscheinlich, wenn eine Luer-Lock-Verbindung zum Zeitpunkt des Austausches des Infusionsschlauches oder des geschlossenen Hubs feucht ist. Daher:

- Von Schwimmen und Eintauchen des Infusionssystems an der Anschlussstelle mit dem Katheterhub ist abzuraten.
- Zum Zeitpunkt des Austausches der geschlossenen Hubvorrichtung sollte sich kein Wasser im Luer-Lock-Anschlussgewinde befinden.
- Der Infusionsschlauch sollte nur einmal alle 24 Stunden zum Zeitpunkt des Austausches von der geschlossenen Hubvorrichtung entfernt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Treprostinil oder einen der sonstigen Bestandteile;
- pulmonale arterielle Hypertonie in Verbindung mit einer Venenverschlusserkrankung;
- kongestive Herzinsuffizienz infolge einer schweren linksventrikulären Dysfunktion;
- schwere Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C);
- aktives Magen-Darm-Geschwür, intrakranielle Blutung, Verletzung oder andere Blutungen;

- kongenitale oder erworbene Herzklappenfehler mit klinisch relevanter myokardialer Funktionsstörung, die nicht mit pulmonaler Hypertonie zusammenhängt;
- schwere koronare Herzkrankheit oder instabile Angina; Herzinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate; dekompensierte Herzinsuffizienz, wenn diese nicht unter genauer ärztlicher Aufsicht steht; schwere Arrhythmien; zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. transitorischer ischämischer Schlaganfall, Schlaganfall) innerhalb der letzten drei Monate.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Entscheidung für eine Treprostinil-Therapie sollte bedacht werden, dass eine Dauerinfusion mit hoher Wahrscheinlichkeit über längere Zeit hinweg fortgesetzt werden muss. Aus diesem Grund muss die Bereitschaft und Verantwortlichkeit des Patienten für einen Verweilkatheter und ein Infusionsgerät sorgfältig geprüft werden.

Treprostinil ist ein stark wirksamer pulmonaler und systemischer Vasodilatator. Bei Patienten mit niedrigem systemischem Arteriendruck kann eine Treprostinil-Behandlung die Gefahr einer systemischen Hypotonie erhöhen. Die Behandlung von Patienten mit einem systolischen Arteriendruck von weniger als 85 mmHg wird nicht empfohlen.

Es wird empfohlen, dass bei einer Änderung der Dosis der systemische Blutdruck und die Herzfrequenz überwacht werden, um beim Auftreten von Symptomen einer Hypotonie oder einem systolischen Blutdruck von 85 mmHg oder darunter die Infusion zu stoppen. Ein abrupter Therapieabbruch oder eine plötzliche signifikante Verringerung der Treprostinil-Dosis kann einen Rebound der pulmonalen arteriellen Hypertonie verursachen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn sich bei einem Patienten im Verlauf der Treprostinil-Therapie ein pulmonales Ödem bildet, sollte die Möglichkeit einer damit einhergehenden pulmonalen Venenverschlusskrankheit in Betracht gezogen werden. Die Behandlung sollte eingestellt werden.

Adipöse Patienten (mit einem BMI von über 30 kg/m²) bauen Treprostinil langsamer ab.

Der Nutzen einer subkutanen Treprostinil-Behandlung bei Patienten mit einer schwereren pulmonalen arteriellen Hypertonie (NYHA-Funktionsklasse IV) wurde nicht festgestellt.

Das Nutzen-/Risikoverhältnis von Treprostinil wurde bei pulmonaler arterieller Hypertonie mit einhergehendem Links-Rechts-Shunt, portaler Hypertonie oder HIV-Infektion nicht untersucht.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion muss vorsichtig dosiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist auch in Situationen geboten, in denen Treprostinil durch Hemmung der Thrombozytenaggregation das Blutungsrisiko erhöhen könnte.

Dieses Arzneimittel enthält 75,08 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,75 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Bei gleichzeitiger Anwendung eines Cytochrom-P450(CYP)-2C8-Inhibitors (z. B. Gemfibrozil) kann die Treprostinil-Exposition (sowohl die C_{max} als auch die AUC) zunehmen. Durch die erhöhte Exposition verstärken sich wahrscheinlich die unerwünschten Wirkungen der Treprostinil-

Anwendung. Eine Reduktion der Treprostinil-Dosis sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung eines CYP2C8-Induktors (z. B. Rifampicin) kann die Treprostinil-Exposition abnehmen. Bei verminderter Exposition reduziert sich vermutlich auch die klinische Wirksamkeit der Anwendung. Eine Steigerung der Treprostinil-Dosis sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unerwünschte Ereignisse, die dem intravenösen Arzneimittelabgabesystem zugeschrieben werden:

Infektionen des Blutkreislaufs, die in Zusammenhang mit zentralen Venenkathetern stehen, und Sepsis wurden bei Patienten, die Treprostinil mittels intravenöser Infusion erhielten, beobachtet. Diese Risiken sind dem Arzneimittelabgabesystem zuzuschreiben. Eine retrospektive Erhebung der US-Gesundheitsbehörde *Centers for Disease Control* von sieben Zentren in den Vereinigten Staaten, die zur Behandlung von PAH intravenöses Treprostinil mit einer externen ambulanten Pumpe verwendeten, stellte eine Inzidenzrate für Katheter-bedingte Infektionen des Blutkreislaufs von 1,10 Ereignissen pro 1.000 Kathetertagen fest. Die Kliniker sollten sich der Bandbreite möglicher Gram-negativer und Gram-positiver Organismen bewusst sein, die Patienten mit dauerhaften zentralen Venenkathetern infizieren können. Daher ist die subkutane Dauerinfusion von unverdünntem Treprostinil die bevorzugte Art der Anwendung.

Das für die Behandlung verantwortliche Klinikteam muss sicherstellen, dass der Patient umfassend in die Bedienung des gewählten Infusionsgerätes eingewiesen wird (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zusammenhänge, die berücksichtigt werden müssen

+ Diuretika, Antihypertensiva oder andere Vasodilatoren

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Treprostinil und Diuretika, Antihypertensiva oder anderen Vasodilatoren besteht erhöhte Gefahr einer systemischen Hypotonie.

+ Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich NSAR und Antikoagulanzen

Treprostinil kann die Thrombozytenfunktion hemmen. Die gleichzeitige Gabe von Treprostinil und Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich NSAR, Stickstoffmonoxidspendern oder Antikoagulanzen kann das Risiko einer Blutung erhöhen. Patienten, die Antikoagulanzen einnehmen, sollten im Rahmen der Überwachung dieser Behandlungen entsprechend der Empfehlungen für die konventionelle medizinische Praxis streng kontrolliert werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Thrombozytenaggregationshemmer sollte bei Patienten vermieden werden, die Antikoagulanzen einnehmen. Eine subkutane Dauerinfusion von Treprostinil hatte keine Auswirkung auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik einer einzelnen Dosis Warfarin (25 mg). Es stehen keine Daten über die potenziellen Wechselwirkungen zur Verfügung, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen, wenn Treprostinil gleichzeitig mit Stickstoffmonoxidspendern verschrieben wird.

+ Furosemid

Die Treprostinil-Plasma-Clearance kann bei Patienten, die sich einer Furosemid-Behandlung unterziehen, etwas herabgesetzt sein. Diese Wechselwirkung ist wahrscheinlich auf allgemeine

Stoffwechseleigenschaften zurückzuführen, über die beide Verbindungen gemeinsam verfügen (Glucurokonjugation der Carboxylatgruppe).

+ Cytochrom-P450(CYP)-2C8-Induktoren/Inhibitoren

Gemfibrozil: Pharmakokinetische Untersuchungen beim Menschen mit der oralen Zubereitung Treprostinil-Diolamin zeigten, dass die Treprostinil-Exposition (sowohl die C_{max} als auch die AUC) auf das Doppelte ansteigt, wenn gleichzeitig der Cytochrom-P450(CYP)-2C8-Inhibitor Gemfibrozil angewendet wird. Bisher wurde noch nicht untersucht, ob auch die Sicherheit und Wirksamkeit der parenteralen (subkutanen oder intravenösen) Anwendung von Treprostinil durch CYP2C8-Inhibitoren beeinflusst wird. Wenn ein CYP2C8-Inhibitor (z. B. Gemfibrozil, Trimethoprim oder Deferasirox) unter laufender Treprostinil-Behandlung (nach der Titrationsphase) ein- oder abgesetzt wird, sollte eine entsprechende Dosisanpassung für Treprostinil erwogen werden.

Rifampicin: Pharmakokinetische Untersuchungen beim Menschen mit der oralen Zubereitung Treprostinil-Diolamin zeigten, dass die Treprostinil-Exposition um etwa 20% abfällt, wenn gleichzeitig der CYP-2C8-Induktor Rifampicin angewendet wird. Bisher wurde noch nicht untersucht, ob auch die Sicherheit und Wirksamkeit der parenteralen (subkutanen oder intravenösen) Anwendung von Treprostinil durch Rifampicin beeinflusst wird. Wenn Rifampicin unter laufender Treprostinil-Behandlung (nach der Titrationsphase) ein- oder abgesetzt wird, sollte eine entsprechende Dosisanpassung für Treprostinil erwogen werden.

CYP2C8-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) können die Treprostinil-Exposition vermindern. Wenn ein CYP2C8-Induktor unter laufender Treprostinil-Behandlung (nach der Titrationsphase) ein- oder abgesetzt wird, sollte eine entsprechende Dosisanpassung für Treprostinil erwogen werden.

+ Bosentan

In einer Pharmakokinetikstudie beim Menschen mit Bosentan (250 mg/Tag) und Treprostinil-Diolamin (orale Dosis von 2 mg/Tag) wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Treprostinil und Bosentan festgestellt.

+ Sildenafil

In einer Pharmakokinetikstudie beim Menschen mit Sildenafil (60 mg/Tag) und Treprostinil-Diolamin (orale Dosis von 2 mg/Tag) wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Treprostinil und Sildenafil festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es stehen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Treprostinil bei Schwangeren zur Verfügung. An Tieren durchgeführte Studien sind bezüglich der Auswirkungen auf die Schwangerschaft nicht ausreichend (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Treprostinil Tillomed sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Schwangere das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Frauen im gebärfähigen Alter

Während der Treprostinil-Behandlung ist es empfehlenswert, eine Verhütungsmethode anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Treprostinil in die Muttermilch übergeht. Stillenden Frauen, die mit Treprostinil Tillomed behandelt werden, sollte geraten werden das Stillen zu unterbrechen.

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

Bei Behandlungsbeginn oder nach Dosisanpassungen können Nebenwirkungen wie symptomatische, systemische Hypotonie oder Schwindelgefühl auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten Studien und bei der Anwendung von Treprostinil nach der Markteinführung beobachtet wurden, sind in Bezug auf die Häufigkeit nach folgender Konvention aufgeführt:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

SYSTEMORGANKLASSE	NEBENWIRKUNG	HÄUFIGKEIT
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion des Blutkreislaufs im Zusammenhang mit dem Zentralvenenkatheter, Sepsis, Bakteriämie**	Nicht bekannt
	Infektion an der Infusionsstelle, Abszessbildung an der subkutanen Infusionsstelle	Nicht bekannt
	Zellulitis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
Herzerkrankungen	High-output-Herzinsuffizienz	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Vasodilatation, Flush	Sehr häufig
	Hypotonie	Häufig
	Blutungsereignis§	Häufig
	Thrombophlebitis*	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Sehr häufig
	Pruritus	Häufig
	Generalisierter Ausschlag (makulöser oder papulärer Natur)	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Kieferschmerzen	Sehr häufig
	Myalgie, Arthralgie	Häufig
	Gliederschmerzen	Häufig

	Knochenschmerzen	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Infusionsstelle, Reaktionen an der Infusionsstelle, Blutung oder Hämatom.	Sehr häufig
	Ödem	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Nicht bekannt
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	Infektion des Blutkreislaufs im Zusammenhang mit dem Zentralvenenkatheter-, Sepsis, Bakteriämie **	Nicht bekannt
	Infektion an der Infusionsstelle, Abszessbildung an der subkutanen Infusionsstelle	Nicht bekannt
	Zellulitis	Nicht bekannt

* Fälle von Thrombophlebitis im Zusammenhang mit peripherer intravenöser Infusion wurden gemeldet.

** **Lebensbedrohliche Ereignisse und Todesfälle wurden gemeldet.**

§ Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungsereignisse

Blutungsereignisse traten häufig auf, was bei einer Patientenpopulation mit einem hohen Anteil an Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt wurden, erwartet wurde. Aufgrund seiner Auswirkungen auf die Thrombozytenaggregation kann Treprostinil das Blutungsrisiko erhöhen, was durch ein vermehrtes Auftreten von Epistaxis und Magen-Darm-Blutungen (einschließlich gastrointestinaler Blutung, rektaler Blutung, Gaumenblutung und Meläna) in kontrollierten klinischen Studien festgestellt wurde. Außerdem wurden Hämoptyse, Hämatemesis und Hämaturie gemeldet, aber diese traten mit derselben oder einer niedrigeren Häufigkeit als in der Placebogruppe auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung mit Treprostinil gleichen den Wirkungen, die eine Dosissteigerung limitieren. Darunter fallen Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Patienten mit Symptomen einer Überdosierung sollten abhängig vom Schweregrad der Symptome sofort die Dosis von Treprostinil reduzieren oder absetzen, bis die Symptome der Überdosierung verschwinden. Die Dosisgabe muss mit Sorgfalt unter medizinischer Kontrolle wiederaufgenommen werden und die Patienten müssen hinsichtlich des Wiederauftretens unerwünschter Symptome genau überwacht werden.

Ein Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER, EXKL. HEPARIN, ATC-Code: B01AC21

Wirkmechanismus

Treprostinil ist ein Prostazyklin-Analogon.

Es wirkt in Form einer Vasodilatation direkt auf die pulmonale und systemisch arterielle Zirkulation und hemmt die Thrombozytenaggregation.

Bei Tieren senken die gefäßerweiternden Auswirkungen die rechts- und linksventrikuläre Nachlast und erhöhen das Herzzeit- und das Schlagvolumen. Die Wirkung von Treprostinil auf die tierische Herzfrequenz ist dosisabhängig. Es wurden keine größeren Auswirkungen auf die Erregungsleitung des Herzens beobachtet.

Daten zur Wirksamkeit bei Erwachsenen mit pulmonaler arterieller Hypertonie:

Studien mit subkutan verabreichtem Treprostinil

In zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien wurde Treprostinil Patienten mit stabiler pulmonaler arterieller Hypertonie mittels subkutaner Dauerinfusion gegeben. An den zwei Studien nahmen insgesamt 469 Erwachsene teil: 270 stellten sich mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie vor (Treprostinil-Gruppe = 134 Patienten, Placebogruppe = 136 Patienten), 90 Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie verbunden mit Bindegewebserkrankungen (vorwiegend Sklerodermie) (Treprostinil-Gruppe = 41 Patienten, Placebogruppe = 49 Patienten) und 109 Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie verbunden mit angeborener Kardiopathie mit Links-Rechts-Shunt (Treprostinil = 58 Patienten, Placebo = 51 Patienten). Zu Beginn betrug die mittlere Gehstrecke im 6-Minuten-Test 326 Meter \pm 5 bei der Gruppe der Patienten, die Treprostinil mittels subkutaner Infusion erhielten, und 327 Meter \pm 6 bei der Placebogruppe. Die Dosis bei beiden Behandlungen, die Gegenstand des Vergleichs waren, wurde im Studienverlauf entsprechend der Symptome der pulmonalen arteriellen Hypertonie und der klinischen Toleranz progressiv erhöht. Die mittlere Dosis, die nach 12 Wochen erzielt wurde, betrug 9,3 ng/kg/min in der Treprostinil-Gruppe und 19,1 ng/kg/min in der Placebogruppe. Nach 12 Wochen Behandlung betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beim 6-Minuten-Gehtest, berechnet anhand der gesamten Population aus beiden Studien, -2 Meter \pm 6,61 Meter in der Treprostinil-Gruppe und -21,8 Meter \pm 6,18 Meter in der Placebogruppe. Diese Werte gaben eine mittlere Behandlungswirkung wieder, die für die gesamte Population aus beiden Studien mittels des 6-Minuten-Gehtests von 19,7 Meter ($p = 0,0064$) gegenüber Placebo ausgewertet wurde. Die mittleren Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten der hämodynamischen Parameter (pulmonal-arterieller Mitteldruck (PAPm), rechts-atrialer Druck (RAP), pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR), Herzindex (CI) und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂)) ließen den Schluss zu, dass Treprostinil dem Placebo überlegen ist. Die Verbesserung der Anzeichen und Symptome der pulmonalen Hypertonie (Synkope, Schwindelgefühl, Brustkorbschmerz, Ermüdung und Dyspnoe) war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Außerdem wurde bei Patienten, die 12 Wochen mit Treprostinil behandelt wurden, eine Verbesserung der

Bewertung der Dyspnoe-Müdigkeit und des Borg-Dyspnoe-Score festgestellt ($p < 0,0001$). Die Analyse eines kombinierten Kriteriums, das die Verbesserung der Belastungskapazität (6-Minuten-Gehtest) von mindestens 10 % nach 12 Wochen gegenüber dem Beginn, eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse nach 12 Wochen gegenüber dem Beginn und die fehlende Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie zusammen mit dem Ausfall der berichteten Todesfälle vor Woche 12 für die gesamte Population aus beiden Studien vergleicht, ergab, dass die Anzahl der Patienten, die auf Treprostinil ansprachen, bei 15,9 % (37/233) lag, während nur 3,4 % (8/236) der Patienten in der Placebogruppe auf Placebo ansprachen. Bei der Analyse der Subgruppe der gesamten Population zeigte sich beim 6-Minuten-Gehtest in der Untergruppe der Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie ($p = 0,043$), nicht aber in der Untergruppe der Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie bei Sklerodermie oder angeborener Kardiopathie, eine statistisch signifikante Behandlungswirkung von Treprostinil verglichen mit Placebo.

Die am primären Endpunkt erkennbare Auswirkung (d. h. Änderung des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Wochen Behandlung) war geringer, als diejenige, die bei bisherigen Kontrollen mit Bosentan, Iloprost und Epoprostenol festgestellt wurden.

Es wurde keine Studie zum direkten Vergleich von intravenösen Infusionen von Treprostinil und Epoprostenol durchgeführt.

Bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (PAH) wurde keine spezifische Studie durchgeführt.

Es stehen keine Daten von klinischen Studien zur Verfügung, die mit einem aktiven Komparator bei Patienten mit PAH durchgeführt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Die subkutane und intravenöse Verabreichung von Treprostinil zeigte eine Bioäquivalenz im *Steady-state* in einer Dosis von 10 ng/kg/min.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Treprostinil reichte von 1,11 bis 1,22 l/kg.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere scheinbare Eliminationshalbwertszeit nach einer subkutanen Anwendung reichte von 1,32 bis 1,42 Stunden nach Infusionen über 6 Stunden, 4,61 Stunden nach Infusionen über 72 Stunden und 2,93 Stunden nach Infusionen, die mindestens drei Wochen lang durchgeführt wurden. Die Plasma-*Clearance* reichte von 586,2 bis 646,9 ml/kg/Std. Die *Clearance* bei adipösen Patienten ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) ist niedriger.

Bei einer Studie mit gesunden Probanden und [^{14}C] radioaktiv-markiertem Treprostinil wurden 78,6 % der subkutan verabreichten radioaktiven Dosis über einen Zeitraum von 224 Stunden hinweg im Urin und 13,4 % im Stuhl ausgeschieden. Es wurde kein einzelner Hauptmetabolit beobachtet.

Fünf Metaboliten im Umfang von 10,2 % bis 15,5 % der verabreichten Dosis wurden im Urin festgestellt. Diese fünf Metaboliten machten insgesamt 64,4 % aus. Drei von ihnen sind das Ergebnis einer Oxidation der 3-Hydroxyoctyl-Seitenkette, einer ist ein Glucurokonjugatderivat (Treprostinil-Glucuronid) und der fünfte konnte nicht identifiziert werden. Nur 3,7 % der Dosis wurde als unveränderte Ausgangssubstanz mit dem Urin ausgeschieden.

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

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

Außerdem hatte die Anwendung von Treprostinil keine induzierende Wirkung auf das hepatische, mikrosomale Protein, den Gesamt-Cytochromgehalt (CYP) P450 oder auf die Aktivitäten der Isoenzyme CYP1A, CYP2B und CYP3A. Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkung wurden mit Paracetamol (4 g/Tag) und Warfarin (25 mg/Tag) an gesunden Probanden durchgeführt. Diese Studien haben keine klinisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Treprostinil nachgewiesen. Eine Studie mit Warfarin zeigte weder eine apparente pharmakodynamische noch eine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Treprostinil und Warfarin.

Treprostinil wird hauptsächlich über CYP2C8 metabolisiert.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Nierenfunktionsstörung:

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die eine Dialyse benötigten ($n=8$), führte die Gabe einer 1-mg-Einzeldosis an oral verabreichtem Treprostinil vor und nach der Dialyse zu einer $AUC_{0-\infty}$, die im Vergleich zu gesunden Probanden nicht signifikant verändert war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Studien über 13 bzw. 26 Wochen verursachten subkutane Dauerinfusionen von Treprostinil-Natrium bei Ratten und Hunden Reaktionen an der Infusionsstelle (Ödeme/Erytheme, Raumforderungen/Schwellungen, Schmerzen/Berührungsempfindlichkeit). Bei Hunden, die ≥ 300 ng/kg/min erhielten, wurden schwere klinische Wirkungen (Hypoaktivität, Emesis, weicher Stuhl und Ödeme an der Infusionsstelle) und der Tod (in Zusammenhang mit Darminvaginationen und Rektumprolaps) festgestellt. Bei diesen Tieren wurden mittlere Treprostinil *Steady-state*-Plasmaspiegel in Höhe von 7,85 ng/ml gemessen. Plasmaspiegel dieser Höhe könnten eventuell bei Menschen erzielt werden, die mit Infusionen von > 50 ng/kg/min Treprostinil behandelt werden.

Da noch keine kontinuierliche ausreichende Exposition für Treprostinil-Dosen, die bei den Reproduktionsstudien mit Ratten getestet wurden, nachgewiesen wurde, sind diese Studien bezüglich möglicher Wirkungen im Bereich der Fruchtbarkeit, pränatalen und postnatalen Entwicklung

eventuell unzureichend.

Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren zur Auswertung des karzinogenen Potenzials von Treprostinil durchgeführt. Bei *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitätsstudien konnte keine mutagene oder klastogene Wirkung für Treprostinil nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen lassen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Metacresol (Ph.Eur.)
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure 37 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit sterilem Wasser zur Injektion oder mit 0,9% (w/v) Natriumchlorid zur Injektion (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 3 Jahre
Nach dem erstmaligen Öffnen: 30 Tage

Haltbarkeit während der subkutanen Daueranwendung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität eines einzelnen Behältnisses (Spitze) mit unverdünntem Treprostinil, das subkutanangewendet wird, wurde für 72 Stunden bei 37 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, das Öffnungsverfahren schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Haltbarkeit während der kontinuierlichen intravenösen Daueranwendung (mit externer ambulanter

Pumpe)

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität eines einzelnen Behältnisses(Spitze) verdünnter Treprostinil-Lösung, die mittels intravenöser Infusion angewendet wurde, konnte für bis zu 48 Stunden bei 2-8 °C, 20-25 °C und 40 °C belegt werden.

Um das Risiko von Blutstrominfektionen zu minimieren, sollte die maximale Dauer der Anwendung von verdünntem Treprostinil jedoch nicht mehr als 24 Stunden betragen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, das Verdünnungsverfahren schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders. In der Regel sollten 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel gibt es keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalaußenverpackung aufbewahren. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus klarem Glas, verschlossen mit einem 20-mm-Stopfen aus dunkelgrauem Bromobutylgummi mit vier Markierungen im regelmäßigen Abstand von 90° und mit einem Ring in der Mitte, versiegelt mit einem 20-mm-*Flip-off*-Siegel mit mattblauer Beschichtung.

Die Durchstechflaschen sind in einem Umkarton verpackt.

Jeder Karton enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Treprostinil Tillomed sollte unverdünnt verwendet werden, wenn es mittels subkutaner Dauerinfusion angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Treprostinil Tillomed-Lösung sollte mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder mit 0,9 % (w/v) Natriumchlorid für Injektionszwecke verdünnt werden, wenn es mittels intravenöser Dauerinfusion angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5 / 5A
12529 Schönefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 2203167.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER
ZULASSUNG**

21. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

05/2023