Tresuvi 10 mg/ml Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tresuvi 10 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Infusionslösung enthält 10 mg Treprostinil als Treprostinil-Natrium.
Jede 10-ml-Durchstechflasche mit Infusionslösung enthält 100 mg Treprostinil als Treprostinil-Natrium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natrium: 37,4 mg (1,63 mmol) pro 10-ml-Durchstechflasche
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Klare, farblose bis leicht gelbe isotonische Lösung, frei von sichtbaren Partikeln
pH-Wert zwischen 6,0 und 7,2.

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

Tresuvi 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 danach um 2,5 ng/kg/min pro Woche.

Die Dosis sollte individuell unter ärztlicher Aufsicht auf eine optimale Erhaltungsdosis eingestellt werden, die bei akzeptabler Verträglichkeit für den Patienten die Symptome der pulmonalen arteriellen Hypertonie verbessert.

Bei den 12-wöchigen Hauptstudien wurde die Wirksamkeit nur aufrechterhalten, wenn die Dosis durchschnittlich 3- bis 4-mal pro Monat erhöht wurde. Das Ziel der Anpassung 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 betrugen 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 (Körpergewicht ≥ 30 % über dem Idealgewicht) sollten die initiale Dosis und die darauf folgenden Dosissteigerungen 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-Therapie vermieden wird und die Infusion nach einer abrupten unbeabsichtigten Dosisreduktion oder Unterbrechung sobald wie möglich von Neuem begonnen wird. Die optimale Strategie für die Wiederaufnahme der Treprostinil-Infusion muss von Fall zu Fall durch das entsprechende medizinische Fachpersonal entschieden werden. In den meisten Fällen kann nach einer Unterbrechung für wenige Stunden die Wiederaufnahme der Treprostinil-Infusion bei gleicher Dosisrate erfolgen. Unterbrechungen für längere Phasen können eine erneute Anpassung der Treprostinil-Dosis erforderlich machen.

Ältere 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 ältere Patienten vorsichtig ausgewählt werden, um die höhere Inzidenz einer reduzierten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, einer Begleiterkrankung oder einer zusätzlichen Arzneimitteltherapie zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt nur wenige Daten über Patienten unter 18 Jahren. Aus den zur Verfügung stehenden klinischen Studien geht nicht hervor, ob die Wirksamkeit und Sicherheit der empfohlenen Dosierung 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 Leberbeeinträchtigung, Child-Pugh-Klasse A bzw. B, um 260 % bis 510 % erhöht. Die Plasma-Clearance von Treprostinil wurde bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberbeeinträchtigung um bis zu 80 % reduziert. Daher sind Patienten mit Leberbeeinträchtigung aufgrund des Risikos einer erhöhten systemischen Exposition, welche die Verträglichkeit verringern und zu einem Anstieg der dosisabhängigen Nebenwirkungen führen kann, 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Methode zur Umstellung der Behandlung auf intravenös angewendetes Prostazyklin (Epoprostenol)

Wenn ein Wechsel zu intravenös appliziertem Epoprostenol erforderlich ist, sollte die Übergangsphase unter intensiver ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Als Anhaltspunkt kann der folgende empfohlene Plan für die Behandlungsumstellung hilfreich sein. Treprostinil-Infusionen sollten zunächst langsam um 2,5 ng/ kg/min reduziert werden. Nach mindestens 1 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

Tresuvi 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 Tresuvi sollte:

1) klein und leicht sein
2) einstellbare Infusionsraten in Dosen von ca. 0,002 ml/h haben
3) mit Warnsignalen für Blockierungen und Anzeigen für leere Batterien, Programmier-

fehler und Funktionsstörungen ausgestattet sein

4) innerhalb von ± 6 % der vorprogrammierten Infusionsrate akkurat sein und

5) (kontinuierlich oder pulsierend) überdruckgesteuert sein.

Der Pumpbehälter muss aus 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:

Siehe Formel 1 oben

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

Bei der subkutanen Infusion wird Tresuvi **ohne weitere Verdünnung** mit einer auf der Basis der Dosis des Patienten (ng/kg/min), seinem Körpergewicht (kg) und der Stärke der verwendeten Tresuvi-Durchstechflasche (mg/ml) berechneten subkutanen Infusionsrate (ml/h) verabreicht. Bei der Anwendung kann ein einziges Behältnis (Spritze) mit unverdünntem Tresuvi bis zu 14 Tage bei 37 °C verabreicht werden. Die subkutane Infusionsrate wird mit folgender Formel berechnet:

Siehe Formel 2 oben

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 Tresuvi-Stärke von 1 mg/ml folgendermaßen berechnet:

Siehe Beispiel 1 oben

Beispiel 2:

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

Siehe Beispiel 2 oben

In Tabelle 1 sind die **subkutanen** Infusionsraten für Patienten unterschiedlichen Körpergewichts für Tresuvi 10 mg/ml als Richtlinie aufgeführt. Sie entsprechen Dosen von bis zu 155 ng/kg/min.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Verabreichung mittels intravenöser Dauerinfusion mit einer externen ambulanten Pumpe

Tresuvi wird mittels intravenöser Dauerinfusion über einen zentralen Venenkatheter mithilfe einer externen 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).

Formel 1:

$$\nabla\ (\text{ml/h}) = D\ (\text{ng/kg/min}) \times W\ (\text{kg}) \times [0{,}00006/\text{Treprostinil-Konzentration (mg/ml)}]$$

D = verordnete Dosis, angegeben in ng/kg/min
W = Körpergewicht des Patienten, angegeben in kg

Formel 2:

$$\text{Subkutane Infusionsrate (ml/h)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Körpergewicht (kg)} \times 0{,}00006^{*}}{\text{Stärke der Tresuvi-Durchstechflasche (mg/ml)}}$$

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

Beispiel 1:

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

Beispiel 2:

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

Um mögliche Unterbrechungen bei der Arzneimittelzufuhr zu vermeiden, muss der Patient für den Fall einer Fehlfunktion des Anwendungsgerätes Zugang zu einer Reserve-Infusionspumpe und einem Reserve-Infusionsset haben.

Im Allgemeinen sollte die externe ambulante Infusionspumpe zur intravenösen Anwendung von verdünntem Tresuvi:

1) klein und leicht sein

2) einstellbare Infusionsraten in Dosen 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 Funktionsstörungen ausgestattet sein

4) innerhalb von ± 6 % (oder besser) der Infusionsrate der stündlichen Dosis akkurat sein

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

Tresuvi sollte entweder mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder mit 0,9%igem (w/v) Natriumchlorid zur Injektion 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 ambulanten Infusionspumpe und eines entsprechenden Behälters sollte zur Planung einer gewünschten Infusionsdauer zunächst eine vorbestimmte intravenöse Infusionsrate gewählt werden. Die maximale Verwendungsdauer von verdünntem Tresuvi 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 Körpergewichts (kg) des Patienten kann die verdünnte intravenöse Treprostinil-Konzentration (mg/ml) mithilfe der folgenden Formel berechnet werden:

Siehe Schritt 1 unten

Die Tresuvi-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:

Siehe Schritt 2 unten

Schritt 1

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

Schritt 2

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

Tabelle 1:

Einstellung der Infusionsrate einer Pumpe (ml/h) zur subkutanen Anwendung von Tresuvi bei einer Treprostinil-Konzentration von 10 mg/ml

Patientengewicht (kg)

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

Die berechnete Tresuvi-Menge wird dann dem Behälter zusammen mit einem ausreichenden Volumen an Verdünnungsmittel (steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%iges (w/v) Natriumchlorid zur Injektion) 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-Lösung folgendermaßen berechnet werden:

Siehe Schritt 1 oben

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

Siehe Schritt 2 oben

Die verdünnte intravenöse Treprostinil-Konzentration für die Person in Beispiel 3 würde also zubereitet werden, indem 0,9 ml Tresuvi in der Stärke 1 mg/ml in einen passenden Behälter gegeben werden, zusammen mit einem ausreichenden Verdünnungsmittelvolumen, um ein Gesamtvolumen von 50 ml im Behälter zu erhalten. Die Flussrate der Pumpe für dieses Beispiel würde auf 1 ml/h eingestellt werden.

Schritt 1

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

Schritt 2

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

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-Lösung folgendermaßen berechnet werden:

Siehe Schritt 1 unten

Die benötigte Tresuvi-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:

Siehe Schritt 2 unten

Die verdünnte intravenöse Treprostinil-Konzentration für die Person in Beispiel 4 würde also zubereitet werden, indem 2,7 ml Tresuvi in der Stärke 2,5 mg/ml in einen passenden Behälter gegeben werden, zusammen mit einem ausreichenden Verdünnungsmittelvolumen, um ein Gesamtvolumen von 100 ml

Schritt 1

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

Schritt 2

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

Tresuvi 10 mg/ml Infusionslösung

im Behälter zu erhalten. Die Flussrate der Pumpe für dieses Beispiel würde auf 2 ml/h eingestellt werden.

Tabelle 2 gibt eine Orientierungshilfe für das Volumen (ml) von Tresuvi 10 mg/ml, das in Behältern von 20 ml, 50 ml oder 100 ml (bei Infusionsraten von 0,4; 1 bzw. 2 ml/h) für Patienten unterschiedlichen Körpergewichts und entsprechende Dosen von bis zu 100 ng/kg/min verdünnt werden muss.

Siehe Tabelle 2

Einweisung für Patienten, die eine intravenöse Dauerinfusion mit 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 nach Ansicht des Schulenden sicher in der Lage ist, Infusionen zu wechseln, Flussraten/Dosierungen wie angewiesen zu ändern und mit allgemeinen Warnsignalen des Gerätes umzugehen. Die Patienten müssen in die ordnungsgemäße aseptische Technik bei der Vorbereitung des Treprostinil-Infusionsbehälters und der Schläuche und Anschlüsse der Infusionszufuhr eingewiesen werden. Eine schriftliche Anleitung, entweder vom Pumpenhersteller oder eine speziell angepasste Empfehlung des verschreibenden Arztes, 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 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 zur 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, repariert oder auf ihn zugegriffen 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, sich lockert oder schmutzig ist, oder nach einer Untersuchung der Eintrittsstelle.
- Topische Antibiotikasalben oder -cremes sollten nicht aufgetragen werden, da sie Pilzinfektionen und antibiotikaresistente Bakterien begünstigen können.

Verwendungsdauer der verdünnten Tresuvi-Lösung
- Die maximale Verwendungsdauer des verdünnten Produktes sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

Verwendung eines Inline-Filters (0,2 Mikron)
- Ein 0,2 Mikronfilter 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 gramnegativen Bakterien, beziehen sich auf den Umgang mit dem Katheterhub. Dies sind im Einzelnen:

Verwendung eines geschlossenen Hubsystems mit geteiltem Septum
- Die Verwendung eines geschlossenen Hubsystems (vorzugsweise mit geteiltem Septum statt eines mechanischen Ventils) stellt sicher, dass das Lumen des Katheters stets abgedichtet ist, wenn das Infusionssystem nicht angeschlossen ist. Dies beugt dem Expositionsrisiko einer mikrobiellen Kontamination vor.
- Die geschlossene Hubvorrichtung mit geteiltem Septum sollte alle 7 Tage ausgetauscht werden.

Infusionssystem-Luer-Lock-Verbindungen
Das Risiko einer Kontamination mit durch Wasser übertragenen gramnegativen Organismen erhöht sich wahrscheinlich, wenn eine Luer-Lock-Verbindung zum Zeitpunkt des Austausches des Infusionsschlauchs oder des geschlossenen Hubs feucht ist.

Daher gilt:
- Von Schwimmen und/oder 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.

Anwendung mittels intravenöser Dauerinfusion über eine voll interne implantierbare Pumpe mit der bestimmungsgemäßen Verwendung einer intravenösen Anwendung von Tresuvi.

Tresuvi kann mittels intravenöser Dauerinfusion über einen zentralen Venenkatheter mithilfe einer chirurgisch eingesetzten, voll internen implantierbaren Infusionspumpe mit der bestimmungsgemäßen Verwendung einer intravenösen Anwendung von Tresuvi verabreicht werden. Die Pumpe ist mit einem Warnsignal (einschließlich Warnsignal für Blockierungen und leere Batterien) und einem internen 0,22-µm-Filter zur Begrenzung des Risikos von Infektionen des Blutkreislaufs ausgestattet. Implantierbare Pumpen mit festem Durchfluss sind mit verschiedenen

Tabelle 2:

In Kassetten oder Spritzen zu verdünnendes Volumen (ml) von Tresuvi 10 mg/ml 20 ml (Infusionsrate 0,4 ml/h), 50 ml (Infusionsrate 1 ml/h), 100-ml-Kassette (Infusionsrate 2 ml/h)																
Dosis (ng/kg/min)	**Patientengewicht(kg)**															
	25	**30**	**35**	**40**	**45**	**50**	**55**	**60**	**65**	**70**	**75**	**80**	**85**	**90**	**95**	**100**
50	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
55	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
60	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
65	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
70	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
80	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
85	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
90	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
95	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
100	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000

Behältervolumen-Optionen/-Modellen erhältlich, um die Infusion der entsprechenden individuellen Dosierungen zu ermöglichen und Über- und Unterdosierungen zu vermeiden. Die Lebensdauer des Septums sollte mindestens 500 Punktionen für den Füllanschluss und 250 Punktionen für den Katheteranschluss betragen.

Halten Sie sich genau an die Bedienungsanleitung des Pumpenherstellers in Bezug auf spezifische Anweisungen zur Vorbereitung, Implantation, Überwachung und zu den wiederholten Befüllungen der Pumpe.

Basierend auf den zur Verfügung stehenden experimentellen Daten zur Stabilität soll vorzugsweise, wenn möglich, eine Konzentration höher als 0,5 mg/ml zur Befüllung des Behälters der implantierbaren Pumpe verwendet werden (siehe Abschnitt 6.3). Vollständige Angaben zu den Berechnungen, die Gewichts- und Pumpenmerkmale in Betracht ziehen, finden Sie in der Bedienungsanleitung des Pumpenherstellers.

Die intravenöse Dauerinfusion mithilfe einer implantierbaren Pumpe sollte ausgewählten Patienten vorbehalten sein, die das Verfahren selbst tolerieren können und schon eine Toleranz gegenüber Treprostinil gezeigt haben, die mit einer Treprostinil-Infusion stabilisiert sind, die subkutane Verabreichung oder die intravenöse externe Anwendung nicht mehr tolerieren, dafür nicht geeignet sind, oder diese ablehnen.

Die Anfangsdosis mit der implantierbaren Infusionspumpe ist dieselbe wie die stabile Dosis, die mit externen Infusionspumpen zum Zeitpunkt der Umstellung verabreicht wurde. Die implantierbare Pumpe ist nicht für die Anpassung der Anfangsdosis vorgesehen.

Die Infusionspumpe ist nur von qualifizierten Ärzten, die in der Bedienung und Verwendung des Infusionssystems geschult wurden, zu implantieren.

Die Pumpe sollte nur an Krankenhaus-Standorten von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal nachgefüllt werden, das in der Bedienung und Verwendung des Infusionssystems gemäß den Bedienungsanleitungen des Herstellers geschult wurde und darauf vorbereitet ist, mit möglichen Komplikationen im Falle einer unbeabsichtigten Injektion oder einem unbeabsichtigten Austritt von Treprostinil in den subkutanen Bereich um die Pumpe herum umzugehen.

Die implantierbaren Infusionspumpen mit fester Durchflussrate können im Laufe ihrer Verwendung Abweichungen der Infusionsrate aufweisen. Eine sichere klinische Verwendung der implantierten Pumpe wird gewährleistet, indem der tatsächliche klinische Durchfluss, der von einer mit der Verwendung der Pumpe vertrauten medizinischen Fachkraft gemessen wird, bei jeder erneuten Befüllung verglichen wird, wobei das in der Pumpe verbleibende Restvolumen des Arzneimittels in Betracht gezogen wird. Die Bedienungsanleitung des Herstellers muss bei jeder erneuten Befüllung befolgt werden, um die entsprechende zu ergreifende Maßnahme zu bestimmen.

Der Patient sollte angewiesen werden, sich im Falle eines Warnsignals für eine Blockierung umgehend mit dem Krankenhaus in Verbindung zu setzen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Pulmonal-arterielle Hypertonie in Verbindung mit einer Venenverschlusserkrankung.
- Kongestive Herzinsuffizienz infolge einer schweren linksventrikulären Dysfunktion.
- Schwere Leberbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse C).
- Aktives Magen-Darm-Geschwür, intrakraniale 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, Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate, dekompensierte Herzinsuffizienz, wenn diese nicht unter genauer ärztlicher Aufsicht steht, schwere Arrhythmien, zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten drei Monate.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Entscheidung für eine Therapie mit Treprostinil 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 das Risiko 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 einer Hypotonie oder eines systolischen Blutdrucks von 85 mmHg oder darunter die Infusion zu stoppen.

Ein abrupter Therapieabbruch oder eine plötzliche signifikante Verringerung der Treprostinil-Dosis kann einen Rebound der pulmonal-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/m^2) bauen Treprostinil langsamer ab.

Der Nutzen einer subkutanen Treprostinil-Behandlung bei Patienten mit schwererer pulmonal-arterieller Hypertonie (NYHA-Funktionsklasse IV) wurde nicht festgestellt.

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

Bei Patienten mit Leberbeeinträchtigung 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 37,4 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 1,9 % 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 C_{max} als auch 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. Eine Steigerung der Treprostinil-Dosis sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nebenwirkungen, die dem intravenösen Arzneimittelabgabesystem zugeschrieben werden:

Infektionen des Blutkreislaufs, die in Zusammenhang mit zentralen Venenkathetern stehen, und Sepsis wurden bei Patienten beobachtet, die Treprostinil mittels intravenöser Infusion erhielten. 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. Ärzte sollten sich der Bandbreite möglicher gramnegativer und grampositiver Organismen bewusst sein, die Patienten mit dauerhaften zentralen Venenkathetern infizieren können. Daher ist die subkutane Dauerinfusion von unverdünntem Tresuvi die bevorzugte Art der Anwendung.

Das Infektionsrisiko, einschließlich Infektionen des Blutkreislaufs, ist bedeutend niedriger mit der voll internen implantierbaren Pumpe als mit der externen ambulanten Pumpe.

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 Vasodilatatoren

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Treprostinil und Diuretika, Antihypertensiva oder anderen Vasodilatatoren besteht ein erhöhtes Risiko einer systemischen Hypotonie.

+ Thrombozytenaggregationshemmer, *einschließlich NSAR* und Antikoagulantien

Treprostinil kann die Thrombozytenfunktion hemmen. Die gleichzeitige Gabe von Treprostinil und Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich NSAR, Stickstoffmonoxid-Donatoren oder Antikoagulantien kann das Risiko einer Blutung erhöhen. Patienten, die Antikoagulantien erhalten, sollten entsprechend der Empfehlungen für die konventionelle medizinische Praxis streng kontrolliert werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Thrombozytenaggregationshemmer sollte bei Patienten vermieden werden, die Antikoagulantien erhalten. 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 Interaktionen zur Verfügung, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen, wenn Treprostinil gleichzeitig mit Stickstoffmonoxid-Donatoren verordnet wird**.**

+ Furosemid

Die Treprostinil-Plasma-Clearance kann bei Patienten unter Furosemid-Behandlung leicht herabgesetzt sein. Diese Wechselwirkung ist wahrscheinlich auf allgemeine Stoffwechseleigenschaften zurückzuführen, die beiden Kombinationspräparaten gemeinsam sind (Glucurokonjugation der Carboxylatgruppe).

+ Cytochrom-P450 (CYP-2C8)-Enzyminduktoren/-inhibitoren

Gemfibrozil – Pharmakokinetische Untersuchungen mit der oralen Zubereitung Treprostinil-Diolamin zeigten, dass die Treprostinil-Exposition (sowohl C_{max} als auch AUC) beim Menschen auf das Doppelte ansteigt, wenn gleichzeitig der Cytochrom-P450 (CYP)-2C8-Enyzminhibitor Gemfibrozil angewendet wird. Bisher wurde noch nicht untersucht, ob auch die Wirksamkeit und Sicherheit 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 Aufdosierungsphase) ein- oder abgesetzt wird, sollte eine entsprechende Dosisanpassung für Treprostinil erwogen werden.

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

+ Bosentan

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

+ Sildenafil

In einer Pharmakokinetikstudie mit Sildenafil (60 mg/d) und Treprostinil-Diolamin (orale Dosis 2 mg/d) wurden beim Menschen 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 unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Treprostinil 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 wird eine Empfängnisverhütung empfohlen.

Stillzeit

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

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 Benommenheit 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 nach Häufigkeit geordnet und nach folgender Konvention angegeben: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 7

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungsereignisse

Blutungen traten häufig auf, was bei einer Patientenpopulation mit einem hohen Anteil an Patienten, die mit Antikoagulanzien 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 geringeren 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 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 Symptomen eines Dosisanstiegs wie 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 Anwendung muss mit Sorgfalt unter medizinischer Kontrolle wieder aufgenommen werden und die Patienten müssen genau überwacht werden, um bei Wiederauftreten der unerwünschten Symptome sofort eingreifen zu können.

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 systemische arterielle Zirkulation und hemmt die Thrombozytenaggregation.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Benommenheit	Häufig
Herzerkrankungen	High-Output-Herzinsuffizienz	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Vasodilatation, Hitzegefühl	Sehr häufig
	Hypotonie	Häufig
	Blutungsereignis§	Häufig
	Thrombophlebitis*	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag	Sehr häufig
	Pruritus	Häufig
	Generalisierte Hautausschläge (makulöser oder papulöser Natur)	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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 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
	Cellulitis	Nicht bekannt

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

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

§ Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen".

Bei Tieren senken die gefäßerweiternden Wirkungen 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 von Treprostinil bei Erwachsenen mit pulmonal-arterieller Hypertonie:

Studien mit subkutan verabreichtem Treprostinil

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studien mit Treprostinil als subkutaner Dauerinfusion bei Probanden mit stabiler pulmonal-arterieller Hypertonie durchgeführt. An den zwei Studien nahmen insgesamt 469 Erwachsene teil: 270 Patienten stellten sich mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie vor (Treprostinil-Gruppe = 134 Patienten, Placebogruppe = 136 Patienten), 90 Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie verbunden mit Bindegewebserkrankungen (vorwiegend Sklerodermie) (Treprostinil-Gruppe = 41 Patienten, Placebogruppe = 49 Patienten) und 109 Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (verbunden mit angeborener Kardiopathie) mit Links-Rechts-Shunt (Treprostinil = 58 Patienten, Placebo = 51 Patienten). Zu Therapiebeginn betrug die mittlere Gehstrecke im 6-Minuten-Test 326 Meter ± 5 bei der Gruppe der Patienten, die Treprostinil mittels subkutaner Infusion erhielten, und 327 Meter ± 6 bei der Placebogruppe. Die Dosis bei beiden verglichenen Behandlungen wurde im Studienverlauf entsprechend der Symptome der pulmonal-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 beim 6-Minuten-Gehtest im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangswert, berechnet anhand der gesamten Population aus beiden Studien, –2 Meter ± 6,61 Meter in der Treprostinil-Gruppe und –21,8 Meter ± 6,18 Meter in der Placebogruppe. Diese Ergebnisse zeigten für die gesamte Population aus beiden Studien einen mittels 6-Minuten-Gehtest gemessenen mittleren Behandlungseffekt von 19,7 Meter (p = 0,0064) gegenüber Placebo. Die mittleren Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten der hämodynamischen Parameter (pulmonal-arterieller Mitteldruck (PAPm), rechts-atrialer Druck (RAP), pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR), Herzindex (CI) und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2)) 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 den Patienten, die 12 Wochen mit Treprostinil behandelt wurden, eine Verbesserung der Dyspnoe-Müdigkeits-Bewertung und des Borg-Dyspnoe-Scores festgestellt ($p < 0,0001$). Die Analyse eines kombinierten Kriteriums, das die Verbesserung der Belastungskapazität (6-Minuten-Gehtest) von mindestens 10 % nach 12 Wochen gegenüber Therapiebeginn, eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse nach 12 Wochen gegenüber Therapiebeginn und die fehlende Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie zusammen mit dem Ausfall der berichteten Todesfälle vor Woche 12 für die gesamte Population aus beiden Studien im Zusammenhang betrachtet, zeigte, 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 Placebo-Gruppe auf Placebo ansprachen. Bei der Analyse der Subgruppen 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 pulmonal-arterieller Hypertonie bei Sklerodermie oder angeborener Kardiopathie, eine statistisch signifikante Behandlungswirkung von Treprostinil verglichen mit Placebo.

Der am primären Endpunkt erkennbare Effekt (d. h. Veränderung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest nach 12 Wochen Behandlung) war geringer als derjenige, der bei bisherigen Kontrollen mit Bosentan, Iloprost und Epoprostenol festgestellt wurde.

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

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

Kinder und Jugendliche

Eine spezifische Studie von Kindern mit PAH wurde nicht durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 die intravenöse Verabreichung von Treprostinil zeigte eine Bioäquivalenz im Steady-State bei einer Dosis von 10 ng/kg/min.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach einer subkutanen Gabe 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. Das mittlere Vertei-

lungsvolumen für Treprostinil reichte von 1,11 bis 1,22 l/kg, und die Plasma-Clearance von 586,2 bis 646,9 ml/kg/h. Die Clearance bei adipösen Patienten (BMI > 30 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 größerer Metabolit 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 Glucuronkonjugatderivat (Treprostinil-Glucuronid) und der fünfte konnte nicht identifiziert werden. Nur 3,7 % der Dosis wurden 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 bzw. um 10.00 Uhr) und zweimal Tiefstwerte (um 07.00 Uhr bzw. um 16.00 Uhr). Die höchsten Konzentrationen waren ca. 20 % bis 30 % höher als die Tiefstwerte.

Eine *in vitro*-Studie zeigte kein hemmendes Potential 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 Gesamtgehalt von Cytochrom (CYP) P450 oder auf die Aktivitäten der Isoenzyme CYP1A, CYP2B und CYP3A.
Klinische Studien zur 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

Leberfunktionsstörung:

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 $AUC_{0-24\,h}$, 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).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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-inf}, 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 Nebenwirkungen (Hypoaktivität, Emesis, weicher Stuhl und Ödeme an der Infusionsstelle) und Tod (in Zusammenhang mit Darminvaginationen und Rektumprolaps) festgestellt. Bei diesen Tieren wurden mittlere Treprostinil-Steady-State Plasmakonzentrationen in Höhe von 7,85 ng/ml gemessen. Plasmawerte 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 Nebenwirkungen im Bereich der Fruchtbarkeit, pränatalen und postnatalen Entwicklung eventuell unzureichend.

Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren zur Bewertung des karzinogenen Potentials von Treprostinil durchgeführt. Bei *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität konnten keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen für Treprostinil nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass vorklinische Daten auf der Basis konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen lassen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (dihydrat)
Salzsäure (1 M) (zur pH-Wert-Einstellung)
Metacresol (Ph. Eur.)
Natriumhydroxid-Lösung (1 M)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Arzneimittels in der Originalverpackung: 3 Jahre
Haltbarkeit der Durchstechflasche nach dem erstmaligen Öffnen: 30 Tage bei 30 °C

Haltbarkeit während einer subkutanen Dauerinfusion
Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität nach Anbruch eines einzelnen Behälters (Spritze) unverdünnter Treprostinil-Lösung, die mittels subkutaner Infusion angewendet wird, konnte bei 37 °C für bis zu 14 Tage belegt werden. Andere Lagerungszeiten und -bedingungen nach Anbruch obliegen der Verantwortung des Benutzers.

Haltbarkeit während einer intravenösen Dauerinfusion mit externer ambulanter Pumpe
Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität nach Anbruch eines einzelnen Behälters (Spritze) verdünnter Treprostinil-Lösung, die mittels intravenöser Infusion angewendet wird, konnte bei 37 °C für bis zu 48 Stunden in Polyvinylchlorid, Polypropylen und Glas belegt werden (bei so niedrigen Konzentrationen wie 0,004 mg/ml). Um das Risiko von Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs zu minimieren, darf der Höchstzeitraum für die Verwendung von verdünntem Treprostinil 24 Stunden nicht überschreiten. Andere Lagerungszeiten und -bedingungen nach Anbruch obliegen der Verantwortung des Benutzers.

Haltbarkeit während einer intravenösen Anwendung mit implantierbarer Pumpe bei der bestimmungsgemäßen Verwendung der intravenösen Anwendung von Tresuvi.
Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität nach Anbruch von verdünnter und unverdünnter Tresuvi-Lösung, die mittels intravenöser Infusion angewendet wird, konnte bei 37 °C bei niedrigen Konzentrationen von 0,5 mg/ml für bis zu 30 Tage bei einer implantierbaren Pumpe mit Titanreservoir belegt werden. Andere Lagerungszeiten und -bedingungen nach Anbruch obliegen der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

10 ml Infusionslösung in einer durchsichtigen 10-ml-Durchstechflasche vom Typ-I-Glas, verschlossen mit einem teflonbeschichteten Gummistopfen und mit rotem (farbcodierten) Deckel. Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche pro Packung.

Packungsgröße: Eine Durchstechflasche pro Umkarton

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Tresuvi muss **unverdünnt** angewendet werden, wenn es mittels subkutaner Dauerinfusion angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Tresuvi **muss** mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder mit 0,9%iger (w/v) Natriumchloridlösung zur Injektion **verdünnt werden,** wenn es mittels intravenöser Dauerinfusion angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Tresuvi-Lösung **muss** mit 0,9%iger (w/v) Natriumchlorid-Injektionslösung **verdünnt werden**, wenn sie als intravenöse Dauerinfusion über eine chirurgisch eingesetzte **implantierbare Pumpe** verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
3002 Purkersdorf
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205033.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08. Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

März/2024

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt