

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Treprostinil Tillomed 1 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 1 mg treprostinil, als treprostinil-natrium.

Elke injectieflacon van 20 ml oplossing bevat 20 mg treprostinil als Treprostinil natrium (natriumzout dat in situ wordt gevormd tijdens de vervaardiging van het eindproduct).

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 74,16 mg natrium per injectieflacon

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere kleurloze tot lichtgele oplossing, praktisch vrij van zichtbare deeltjes.

pH: 6,0 – 7,2

Osmolaliteit: 220 - 320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van idiopatische of erfelijke pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om inspanningstolerantie en symptomen van de ziekte te verbeteren bij patiënten die geclassificeerd zijn als New York Heart Association (NYHA) functionele klasse III.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Treprostinil Tillomed wordt toegediend via continue subcutane of intraveneuze infusie. Vanwege de risico's die gepaard gaan met chronische inwendige centrale veneuze katheters, waaronder ernstige bloedbaaninfecties, is subcutane infusie (onverdund) de voorkeurstoedieningswijze en moet continue intraveneuze infusie gereserveerd worden voor patiënten die gestabiliseerd zijn met subcutane treprostinil infusie die de subcutane toediening niet langer tolereren en bij wie deze risico's als acceptabel zijn beoordeeld.

De behandeling dient alleen te worden geïnitieerd en gemonitord door ervaren klinici bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie.

Volwassenen

Initiatie van de behandeling bij patiënten die voor het eerst prostacycline behandeling krijgen

Behandeling moet geïnitieerd worden onder streng medisch toezicht in een medische omgeving waarin intensive care geboden kan worden.

De aanbevolen initiële infusiesnelheid is 1,25 ng/kg/min. Als de initiële dosis niet goed wordt getolereerd, moet de infusiesnelheid verminderd worden tot 0,625 ng/kg/min.

Dosisaanpassingen

De infusiesnelheid moet onder medisch toezicht worden verhoogd in stappen van 1,25 ng/kg/min per week gedurende de eerste vier behandelingsweken en daarna met 2,5 ng/kg/min per week.

De dosis moet individueel en onder medisch toezicht worden aangepast om de onderhoudsdosis te bereiken waarbij de symptomen verbeteren en die goed getolereerd wordt door de patiënt.

In de hoofdonderzoeken van 12 weken werd de werkzaamheid alleen gehandhaafd als de dosis gemiddeld 3-4 keer per maand werd opgevoerd. Het doel van voortdurende dosisaanpassing is het bepalen van de dosis waarbij symptomen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) verbeteren terwijl de excessieve farmacologische effecten van treprostinil worden geminimaliseerd.

Bijwerkingen zoals blozen, hoofdpijn, hypotensie, misselijkheid, braken en diarree zijn vaak afhankelijk van de toegediende dosis treprostinil. Deze bijwerkingen kunnen verdwijnen in de loop van de behandeling, maar als deze aanhouden of onverdraaglijk worden voor de patiënt, moet de infusiesnelheid worden verlaagd om de ernst ervan te verminderen.

Tijdens de follow-up fase van de klinische onderzoeken, was de mediane dosis na 12 maanden 26 ng/kg/min, na 24 maanden was dit 36 ng/kg/min en na 48 maanden 42 ng/kg/min.

Voor patiënten met obesitas (> 30% zwaarder dan hun ideale lichaamsgewicht) moeten de initiële dosis en de daaropvolgende verhogingen gebaseerd worden op het ideale lichaamsgewicht.

Abrupte stopzetting of plotselinge vermindering van de dosis treprostinil kan terugkeer van pulmonale arteriële hypertensie veroorzaken. Daarom wordt aangeraden onderbreking van de treprostinil behandeling te vermijden en de infusie te hervatten zodra dit mogelijk is na een abrupte onopzettelijke dosisvermindering of onderbreking. De optimale strategie voor hervatting van treprostinil behandeling moet per geval bepaald worden door medisch gekwalificeerd personeel. In de meeste gevallen kan na een onderbreking van enkele uren de treprostinil infusie hervat worden met dezelfde doseringssnelheid; bij onderbrekingen die langer duren kan hertitratie van de dosis treprostinil nodig zijn.

Ouderen

In klinisch onderzoek met treprostinil werden onvoldoende patiënten van 65 en ouder opgenomen om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. In een farmacokinetische (PK) populatie-analyse was de plasmaklaring van treprostinil verminderd met 20%. Over het algemeen moet de vaststelling van de dosis voor oudere patiënten zorgvuldig plaatsvinden en rekening houden met een hogere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie en concomitante ziekten of andere medicinale behandelingen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over patiënten jonger dan 18 jaar. Beschikbare klinische onderzoeken stellen niet vast of de werkzaamheid en veiligheid van de aanbevolen dosering voor volwassenen geëxtrapoleerd kan worden naar kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Risicopopulaties

Leverinsufficiëntie

De plasmablootstelling aan treprostinil (gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve; AUC) stijgt met 260% tot 510% bij milde tot matige leverinsufficiëntie, respectievelijk Child-Pugh klassen A en B. Plasmaklaring van treprostinil werd verminderd tot 80% bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie. Er moet daarom zorgvuldigheid worden betracht bij de behandeling van patiënten met leverinsufficiëntie omdat er een risico bestaat op stijging van systemische blootstelling waardoor de tolerantie kan afnemen wat kan leiden tot een stijging van dosisafhankelijke bijwerkingen.

De initiële dosis van treprostinil moet verlaagd worden tot 0,625 ng/kg/min en de periodieke dosisverhogingen moeten met de nodige zorgvuldigheid worden doorgevoerd.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie. Treprostinil wordt niet geklaard door dialyse (zie rubriek 5.2).

Overgang naar intraveneuze epoprostenol behandeling

Indien overgang naar intraveneuze epoprostenol is vereist, moet de overgangsfase onder streng medisch toezicht plaatsvinden. Het kan als richtlijn handig zijn om de volgende suggesties voor overgangsschema aan te houden. Treprostinil infusies moeten eerst langzaam worden teruggebracht met 2,5 ng/kg/min. Na minstens 1 uur aan de nieuwe treprostinil dosis, kan de epoprostenol behandeling geïnitieerd worden aan een maximale dosis van 2 ng/kg/min. De treprostinildosis kan dan met opeenvolgende intervallen van minstens 2 uur worden verlaagd terwijl gelijktijdig de epoprostenol dosis geleidelijk wordt verhoogd waarbij de initiële dosis minstens een uur wordt gehandhaafd.

Wijze van toediening

Toediening via continue subcutane infusie

Treprostinil Tillomed wordt toegediend via continue subcutane infusie via een subcutane katheter met een ambulante infusiepomp.

Om potentiële onderbrekingen in de geneesmiddelafgifte te voorkomen, moet de patiënt toegang hebben tot een reserve infusiepomp en subcutane infusiesets in geval de toedieningsuitrusting een storing vertoont.

De ambulante infusiepomp die wordt gebruikt voor subcutane toediening van onverdunde Treprostinil Tillomed moet:

- 1) klein en licht zijn,
- 2) de aanpassing van de infusiesnelheid per ongeveer 0,002 ml/ uur mogelijk maken,
- 3) uitgerust zijn met een alarm om mogelijke verstoppingen, een bijna lege batterij, programmeerfouten en andere mogelijke technische defecten op te sporen,
- 4) nauwkeurig zijn tot +/- 6% van de geprogrammeerde afgiftesnelheid,
- 5) aangedreven worden door positieve druk (continu of gepulst).

Het reservoir moet gemaakt zijn van polyvinylchloride, polypropyleen of glas.

Patiënten moeten goed worden getraind in het gebruik en de programmering van de pomp en de aansluiting en het onderhoud van de infusieset.

Spoelen van de infusielijn als deze op de patiënt aangesloten is, kan leiden tot onopzettelijke overdosis. Infusiesnelheden ∇ (ml/uur) worden berekend volgens de onderstaande formule:

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

D = voorgeschreven dosis uitgedrukt in ng/kg/min

W = lichaamsgewicht van de patiënt uitgedrukt in kg

Treprostinil Tillomed is verkrijgbaar in concentraties van 1, 2,5; 5 en 10 mg/ml.

Voor subcutane infusie wordt Treprostinil Tillomed **afgegeven zonder verdere verdunning** aan een berekend subcutaan infusiesnelheid (ml/uur) op basis van de dosis van de patiënt (ng/kg/min), gewicht (kg) en de sterkte (mg/ml) van de gebruikte injectieflacon van Treprostinil Tillomed . Bij gebruik van een enkel reservoir (injectiespuit) onverdund Treprostinil Tillomed tot 72 uur worden toegediend bij 37°C. De subcutane infusiesnelheid wordt volgens de onderstaande formule berekend:

$$\text{Subcutane infusiesnelheid (ml/uur)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Gewicht (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Sterkte van de Treprostinil Tillomed injectieflacon (mg/ml)}}$$

* *Conversiefactor van 0,00006 = 60 min/uur x 0,000001 mg/ng*

Berekeningsvoorbeelden voor *subcutane infusie*:

Voorbeeld 1:

Voor een persoon van 60 kg bij de aanbevolen initiële dosis van 1,25 ng/kg/min met een Treprostinil Tillomed injectieflacon met een sterkte van 1 mg/ml, wordt de infusiesnelheid als volgt berekend:

$$\text{Subcutane infusiesnelheid (ml/uur)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/uur}$$

Voorbeeld 2:

Voor een persoon van 65 kg bij een dosis van 40 ng/kg/min met een Treprostinil Tillomed injectieflacon met een sterkte van 5 mg/ml, wordt de infusiesnelheid als volgt berekend:

$$\text{Subcutane infusiesnelheid (ml/uur)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/uur}$$

Tabel 1 geeft een richtlijn voor Treprostinil Tillomed 1 mg/ml subcutane infusie afgiftesnelheden voor patiënten met verschillend lichaamsgewicht hetgeen overeenkomt met doses tot 42,5 ng/kg/min.

Tabel 1

Instelling infusiesnelheid van subcutane pomp (ml/uur) voor Treprostinil Tillomed bij een concentratie van 1 mg/ml treprostinil

Patiëntgewicht (kg)

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

Gearceerde gebieden duiden op hoge infusiesnelheid ondersteund door een injectiespuit die om de drie dagen wordt vervangen.

Toediening via continue intraveneuze infusie met een externe ambulante pomp

Treprostinil Tillomed wordt toegediend via continue intraveneuze infusie via een subcutane katheter met een ambulante infusiepomp. Dit kan ook tijdelijk worden toegediend via een perifere veneuze canule die bij voorkeur in een grote ader wordt geplaatst. Gebruik van perifere infusie langer dan een paar uur kan een verhoogd risico op tromboflebitis inhouden (zie rubriek 4.8).

Om potentiële onderbrekingen in de geneesmiddelaafgifte te voorkomen, moet de patiënt toegang hebben tot een reserve-infusiepomp en infusiesets voor het geval dat de toedieningsuitrusting niet goed werkt.

Over het algemeen moet de ambulante infusiepomp die wordt gebruikt voor intraveneuze toediening van onverdunde Treprostinil Tillomed:

- 1) klein en licht zijn
- 2) aanpassing van infusiesnelheden per ongeveer 0,05 ml/u mogelijk maken. Typische flowsnelheden liggen tussen 0,4 ml en 2 ml per uur.
- 3) voorzien zijn van alarmen bij occlusie/geen afgifte, bijna lege batterij, programmeringsfouten en motorstoringen
- 4) een nauwkeurige afgifte van +/- 6% of beter van de uurdosis hebben
- 5) aangedreven worden door positieve druk. Het reservoir moet gemaakt zijn van polyvinylchloride, polypropyleen of glas.

Treprostinil Tillomed moet verdund worden met steriel water voor injectie of 0,9% (w/v) natriumchloride voor injectie en wordt intraveneus toegediend door middel van continue infusie via een chirurgisch geplaatste centraal veneuze katheter of tijdelijk via een perifere veneuze canule, met een infusiepomp die bestemd is voor intraveneuze geneesmiddelaafgifte.

Bij gebruik van een geschikte ambulante infusiepomp en reservoir moet eerst een vooraf bepaalde intraveneuze infusiesnelheid worden gekozen voor een gewenste infusieperiode. De maximale duur van gebruik van verdund Treprostinil Tillomed mag niet langer zijn dan 24 uur (zie rubriek 6.3).

Typische intraveneuze infusiesysteemreservoirs hebben een volume van 20, 50 of 100 ml. Na bepaling van de vereiste intraveneuze infusiesnelheid (ml/u) en de dosis van de patiënten (ng/kg/min) en het gewicht (kg) kan de verdunde intraveneuze Treprostinil concentratie (mg/ml) worden berekend met de volgende formule:

Stap 1

$$\text{Verdunde intraveneuze concentratie Treprostinil (mg/ml)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Gewicht (kg)} \times 0,00006}{\text{Intraveneuze infusiesnelheid (ml/uur)}}$$

De hoeveelheid Treprostinil Tillomed die nodig is voor de vereiste verdunde intraveneuze treprostinil concentratie voor het betreffende reservoir kan dan als volgt berekend worden:

Stap 2

Hoeveelheid Treprostinil Tillomed (ml)	=	Verdunde intraveneuze concentratie Treprostinil (mg/ml) <hr style="width: 80%; margin: 0;"/> Sterkte van de Treprostinil Tillomed injectieflacon (mg/ml)	x	Totaal volume verdunde Treprostinil-oplossing in reservoir (ml)
---	---	---	---	--

De berekende hoeveelheid Treprostinil Tillomed wordt dan toegevoegd aan het reservoir met een voldoende hoeveelheid oplosmiddel (steriel water voor injectie of 0,9% natriumchloride voor injectie) om het gewenste totale volume in het reservoir te krijgen.

Berekeningsvoorbeelden voor *intraveneuze infusie*:

Voorbeeld 3:

Voor een persoon van 60 kg aan een dosis van 5 ng/kg/min, met een vooraf bepaalde intraveneuze infusiesnelheid van 1 ml/uur en een reservoir van 50 ml, wordt de verdunde intraveneuze Treprostinil oplossingsconcentratie als volgt berekend:

Stap 1

$$\begin{array}{l} \text{Verdunde} \\ \text{intraveneuze} \\ \text{concentratie} \\ \text{Treprostinil} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{\mathbf{5 \text{ ng/kg/min} \times \mathbf{60 \text{ kg} \times \mathbf{0,00006}}}{1 \text{ ml/uur}} = \mathbf{0,018 \text{ mg/ml}} \\ \text{(18,000 ng/ml)}$$

De hoeveelheid Treprostinil Tillomed (uit injectieflacons van 1 mg/ml) die nodig is voor een totale verdunde Treprostinil concentratie van 0,018 mg/ml en een totaal volume van 50 ml wordt als volgt berekend:

Stap 2

$$\begin{array}{l} \text{Hoeveelheid} \\ \text{Treprostinil Tillomed} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{\mathbf{0,018 \text{ mg/ml}}}{\mathbf{1 \text{ mg/ml}}} \times \mathbf{50 \text{ ml}} = \mathbf{0,9 \text{ ml}}$$

De verdunde intraveneuze Treprostinil concentratie voor de persoon in Voorbeeld 3 wordt dus voorbereid door 0,9 ml van 1 mg/ml Treprostinil Tillomed toe te voegen aan een geschikt reservoir met een voldoende hoeveelheid oplosmiddel te verkrijgen voor een totaal volume van 50 ml in het reservoir. De pompflowsnelheid in dit voorbeeld moet op 1 ml/uur worden ingesteld.

Voorbeeld 4:

Voor een persoon van 75 kg aan een dosis van 30 ng/kg/min, met een vooraf bepaalde intraveneuze infusiesnelheid van 2 ml/uur en een reservoir van 100 ml, wordt de verdunde intraveneuze Treprostinil oplossingsconcentratie als volgt berekend:

Stap 1

$$\begin{array}{l} \text{Verdunde} \\ \text{intraveneuze} \\ \text{concentratie} \\ \text{Treprostinil} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{\mathbf{30 \text{ ng/kg/min} \times \mathbf{75 \text{ kg} \times \mathbf{0,00006}}}{\mathbf{2 \text{ ml/uur}}} = \mathbf{0,0675 \text{ mg/ml}} \\ \text{(67,500 ng/ml)}$$

De hoeveelheid Treprostinil Tillomed (uit injectieflacons van 2,5 mg/ml) die nodig is voor een totale verdunde Treprostinil concentratie van 0,0675 mg/ml en een totaal volume van 100 ml wordt als volgt berekend:

Stap 2

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

De verdunde intraveneuze concentratie Treprostinil voor de persoon in Voorbeeld 4 wordt dus voorbereid door 2,7 ml van Treprostinil Tillomed 2,5 mg/ml toe te voegen aan een geschikt reservoir om een voldoende hoeveelheid oplosmiddel te verkrijgen voor een totaal volume van 100 ml in het reservoir. De pompflowsnelheid in dit voorbeeld moet op 2 ml/uur worden ingesteld.

Tabel 2 geeft een richtlijn voor de hoeveelheid (ml) Treprostinil Tillomed 1 mg/ml dat verdund moet worden in reservoirs van 20 ml, 50 ml of 100 ml (infusiesnelheden van respectievelijk 0,4, 1 of 2 ml/uur) bij patiënten met verschillend lichaamsgewicht hetgeen overeenkomt met doses tot 42,5 ng/kg/min.

Tabel 2

Hoeveelheid (ml) Treprostinil Tillomed 1 mg/ml om te verdunnen in cassettes of injectiespuiten 20 ml (0,4 ml/uur infusiesnelheid), 50 ml (1 ml/uur infusiesnelheid), 100 ml cassette (2 ml/uur infusiesnelheid)																
Dosis (ng/kg/min)	Patiënt gewicht (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,094	0,113	0,131	0,150	0,169	0,188	0,206	0,225	0,244	0,263	0,281	0,300	0,319	0,338	0,356	0,375
2,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
3,75	0,281	0,338	0,394	0,450	0,506	0,563	0,619	0,675	0,731	0,788	0,844	0,900	0,956	1,013	1,069	1,125
5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
6,25	0,469	0,563	0,656	0,750	0,844	0,938	1,031	1,125	1,219	1,313	1,406	1,500	1,594	1,688	1,781	1,875
7,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
8,75	0,656	0,788	0,919	1,050	1,181	1,313	1,444	1,575	1,706	1,838	1,969	2,100	2,231	2,363	2,494	2,625
10	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
11,25	0,844	1,013	1,181	1,350	1,519	1,688	1,856	2,025	2,194	2,363	2,531	2,700	2,869	3,038	3,206	3,375
12,5	0,938	1,125	1,313	1,500	1,688	1,875	2,063	2,250	2,438	2,625	2,813	3,000	3,188	3,375	3,563	3,750
13,75	1,031	1,238	1,444	1,650	1,856	2,063	2,269	2,475	2,681	2,888	3,094	3,300	3,506	3,713	3,919	4,125
15	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
16,25	1,219	1,463	1,706	1,950	2,194	2,438	2,681	2,925	3,169	3,413	3,656	3,900	4,144	4,388	4,631	4,875
17,5	1,313	1,575	1,838	2,100	2,363	2,625	2,888	3,150	3,413	3,675	3,938	4,200	4,463	4,725	4,988	5,250
18,75	1,406	1,688	1,969	2,250	2,531	2,813	3,094	3,375	3,656	3,938	4,219	4,500	4,781	5,063	5,344	5,625
20	1,500	1,800	2,100	2,400	2,700	3,000	3,300	3,600	3,900	4,200	4,500	4,800	5,100	5,400	5,700	6,000
21,25	1,594	1,913	2,231	2,550	2,869	3,188	3,506	3,825	4,144	4,463	4,781	5,100	5,419	5,738	6,056	6,375
22,5	1,688	2,025	2,363	2,700	3,038	3,375	3,713	4,050	4,388	4,725	5,063	5,400	5,738	6,075	6,413	6,750
23,75	1,781	2,138	2,494	2,850	3,206	3,563	3,919	4,275	4,631	4,988	5,344	5,700	6,056	6,413	6,769	7,125
25	1,875	2,250	2,625	3,000	3,375	3,750	4,125	4,500	4,875	5,250	5,625	6,000	6,375	6,750	7,125	7,500
27,5	2,063	2,475	2,888	3,300	3,713	4,125	4,538	4,950	5,363	5,775	6,188	6,600	7,013	7,425	7,838	8,250
30	2,250	2,700	3,150	3,600	4,050	4,500	4,950	5,400	5,850	6,300	6,750	7,200	7,650	8,100	8,550	9,000
32,5	2,438	2,925	3,413	3,900	4,388	4,875	5,363	5,850	6,338	6,825	7,313	7,800	8,288	8,775	9,263	9,750
35	2,625	3,150	3,675	4,200	4,725	5,250	5,775	6,300	6,825	7,350	7,875	8,400	8,925	9,450	9,975	10,500
37,5	2,813	3,375	3,938	4,500	5,063	5,625	6,188	6,750	7,313	7,875	8,438	9,000	9,563	10,125	10,688	11,250
40	3,000	3,600	4,200	4,800	5,400	6,000	6,600	7,200	7,800	8,400	9,000	9,600	10,200	10,800	11,400	12,000
42,5	3,188	3,825	4,463	5,100	5,738	6,375	7,013	7,650	8,288	8,925	9,563	10,200	10,838	11,475	12,113	12,750

Training voor patiënten die continue intraveneuze infusie krijgen met een externe ambulante pomp

Het klinische team dat verantwoordelijk is voor de behandeling moet ervoor zorgen dat de patiënt goed is getraind en competent is in het gebruik van het gekozen infusie-apparaat. Persoonlijke training en toezicht moet doorgaan tot de patiënt in staat wordt geacht de infusies te vervangen, flowsnelheden/doses aan te passen volgens instructies en normale alarmen van de apparatuur te beheren. Patiënten moeten getraind worden in passende aseptische technieken bij het voorbereiden van het treprostinil infusiereservoir en het primen van de infusietoevoerslangen en -aansluitingen. De patiënt moet een schriftelijke gids krijgen van de fabrikant van de pomp of persoonlijke schriftelijke instructies van de voorschrijvende arts. Dit

omvat de vereiste normale handelingen voor geneesmiddelafgifte, advies in geval van occlusie en andere pompalarmen en contactgegevens voor noodgevallen.

Minimaliseren van het risico van katheter-gerelateerde bloedbaaninfecties bij gebruik van een externe ambulante pomp

Er moet in het bijzonder aandacht worden besteed aan het volgende om het risico op katheter gerelateerde bloedbaaninfecties te beperken bij patiënten die treprostinil via intraveneuze infusie toegediend krijgen bij gebruik van een externe ambulante pomp (zie rubriek 4.4). Dit advies is in overeenstemming met de huidige richtlijnen voor best praktijkvoering voor de preventie van aan katheter gerelateerde bloedbaaninfecties en omvat:

Algemene principes

- gebruik van een getunnelde en van een cuff voorziene centrale veneuze katheter (CVC) met een minimaal aantal poorten.
- invoeren van de CVC met behulp van steriele barrièretechnieken.
- toepassing van passende handhygiëne en aseptische technieken bij invoeren, vervangen, manipuleren, repareren van de katheter of bij onderzoeken en/of verzorgen van de insertieplaats van de katheter.
- er moet steriel gaas (om de twee dagen vervangen) of steriel, transparante, semipermeabel verband (minstens om de zeven dagen vervangen) worden gebruikt om de katheter insertieplaats af te dekken.
- verbanden moeten vervangen worden zodra ze vochtig zijn, los zitten, vuil zijn of na onderzoek van de plaats.
- topische antibiotica zalven en crèmes mogen niet worden toegepast aangezien dit schimmelinfecties en antibioticaresistente bacteriën kan bevorderen.

Duur van het gebruik van verdunde Treprostinil Tillomed-oplossing

- De maximale gebruiksduur van verdunde Treprostinil Tillomed mag niet langer zijn dan 24 uur.

Gebruik van een in-line 0,2 micron filter

- Er moet een 0,2 micron filter worden geplaatst tussen de infusieslangen en de katheterhub dat om de 24 uur wordt vervangen als het infusiereservoir wordt vervangen.

Er zijn nog twee aanbevelingen die potentieel van belang zijn voor de preventie van via water overdraagbare gram-negatieve bloedbaaninfecties in verband met het beheer van de katheterhub. Deze zijn:

Gebruik van split septum gesloten-hub systeem

- het gebruik van een gesloten-hub systeem (bij voorkeur een split septum in plaats van een mechanische klepuitrusting) garandeert dat de lumen van de katheter elke keer dat het infusiesysteem wordt afgekoppeld, afgesloten is. Dit voorkomt het risico op blootstelling aan microbiële besmetting.
- de split septum gesloten-hub uitrusting moet om de 7 dagen vervangen worden.

Infusiesysteem luer-lock inter-connecties

Het risico op besmetting met via water overdraagbare gram-negatieve organismen stijgt als een luer-lock interconnectie nat is op het moment van uitwissing met de infusieslangen of de gesloten hub. Daarom:

- moet zwemmen of onderdompeling van het infusiesysteem op de aansluitingsplaats van de katheter worden afgeraden.
- mag er op het moment van vervanging van de gesloten hub uitrusting geen water zichtbaar zijn in de luer-lock aansluitingen.
- mag de infusielijn alleen om de 24 uur op het moment van vervanging worden afgekoppeld van de gesloten hub.

4.3. Contra-indicaties

- bekende overgevoeligheid voor treprostinil of voor één van de hulpstoffen.
- Pulmonale arteriële hypertensie in verband met veno-occlusieve aandoening.
- Congestief hartfalen vanwege ernstig disfunctioneren van de linker.
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C).
- Actieve gastro-intestinale zweren, intracraniale bloeding, letsel of andere bloedingen.
- Congenitale of verworven hartklepstoornissen met klinisch relevante myocarddisfunctie die geen verband houdt met pulmonale arteriële hypertensie.
- Ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina; myocardinfarct in de afgelopen zes maanden; gedecompenseerd hartfalen indien niet onder strenge medische controle: ernstige hartritmestoornis; cerebrovasculaire voorvallen (bijv. TIA, herseninfarct) in de afgelopen drie maanden.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de beslissing om behandeling te starten met treprostinil moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat continue infusie voor langere tijd moet worden voortgezet. Het vermogen van de patiënt om een centrale katheter en infusie-uitrusting te accepteren en daar de verantwoording voor te dragen moet zorgvuldig worden overwogen.

Treprostinil is een krachtige pulmonale en systemische vaatverwijder. Bij patiënten die een lage systemische bloeddruk hebben, kan de behandeling met treprostinil het risico op systemische hypotensie verhogen. Behandeling wordt niet aangeraden bij patiënten met een systolische bloeddruk van minder dan 85 mmHg.

Er wordt aangeraden de systemische bloeddruk en de hartslag te monitoren tijdens dosisaanpassingen met instructies om infusie stop te zetten als er sprake is symptomen van hypotensie of een systolische bloeddruk van 85 mmHg of lager wordt gemeten.

Abrupte stopzetting of plotselinge vermindering van de dosis treprostinil kan terugkeer van pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.2) veroorzaken).

Als een patiënt longoedeem ontwikkelt tijdens de behandeling met treprostinil, moet de mogelijkheid van een geassocieerde pulmonale veno-occlusieve aandoeningen worden overwogen. De behandeling moet worden gestopt.

Bij patiënten die aan obesitas lijden (BMI hoger dan 30 kg/m²) is de klaring van treprostinil langzamer.

Het voordeel van de subcutane behandeling met treprostinil bij patiënten met ernstigere vormen van pulmonale arteriële hypertensie (NYHA functionele klasse IV) is niet vastgesteld.

De werkzaamheid/veiligheidsratio van treprostinil is niet onderzocht bij pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met een links-rechts shunt, portale hypertensie of HIV-infectie.

De doses van patiënten met leverinsufficiëntie moeten zorgvuldig worden vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden in situaties waarin treprostinil het risico op bloedingen kan verhogen door remming van bloedplaatjesaggregatie.

Dit geneesmiddel bevat 74,16 mg natrium per injectieflacon van 20 ml, overeenkomend met 3,71 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Concomitante toediening van een cytochroom P450 (CYP)2C8 enzymremmer (bijv. gemfibrozil) kan de blootstelling (zowel C_{max} en AUC) aan treprostinil verhogen. Verhoogde blootstelling zal waarschijnlijk de bijwerkingen die geassocieerd worden met de toediening van

treprostinil verergeren. Een verlaging van de dosis van treprostinil dient overwogen te worden (zie rubriek 4.5).

Concomitante toediening van een CYP2C8 enzyminductor (bijv. rifampicine) kan blootstelling aan treprostinil verminderen. Verminderde blootstelling zal waarschijnlijk de klinische doeltreffendheid verlagen. Een verhoging van de dosis van treprostinil dient overwogen te worden (zie rubriek 4.5).

Bijwerkingen die toegeschreven kunnen worden aan het intraveneuze geneesmiddelafgiftesysteem:

Centrale veneuze katheters geassocieerd met bloedbaaninfecties en sepsis zijn gemeld bij patiënten die treprostinil kregen via intraveneuze infusie. Deze risico zijn te wijten aan het geneesmiddelafgiftesysteem. Een retrospectief onderzoek van het Centers for Disease Control van zeven centra in de Verenigde Staten die intraveneuze treprostinil met een externe ambulante pomp gebruikten bij de behandeling van PAH constateerden een incidentie van bloedbaaninfecties van 1,10 voorvallen per 1000 katheterdagen. Clinici moeten zich bewust zijn van de reeks mogelijke gram-negatieve en gram-positieve organismen die een patiënt kunnen infecteren met een lange termijn centrale veneuze katheters. Daarom is continue subcutane infusie van onverdunde Treprostinil Tillomed de voorkeurstoedieningswijze.

Het klinische team dat verantwoordelijk is voor de behandeling moet ervoor zorgen dat de patiënt goed is getraind in het gebruik van de gekozen infusie-uitrusting (zie rubriek 4.2).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Associaties die moeten worden overwogen

+ Diuretica, antihypertensieve middelen of andere vaatverwijdende middelen

Concomitante toediening van treprostinil met diuretica, antihypertensieve middelen of andere vaatverwijdende middelen verhoogt het risico op systemische hypotensie.

+ Bloedplaatjesaggregatieremmers, inclusief NSAIDs en anticoagulantia

Treprostinil kan de bloedplaatjesfunctie remmen. Concomitante toediening van treprostinil met bloedplaatjesaggregatieremmers, inclusief NSAIDs, stikstofmonoxidendonors of anticoagulantia kunnen het risico op bloedingen verhogen. Patiënten die anticoagulantia nemen moeten nauwlettend in de gaten gehouden worden conform de conventionele medische praktijkaanbevelingen voor monitoring van dergelijke behandelingen. Het concomitante gebruik van andere bloedplaatjesremmers moet vermeden worden bij patiënten die anticoagulantia nemen. Continue subcutane infusie van treprostinil had geen effect op farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen van een enkele dosis (25 mg) warfarine. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de potentiële interacties die leiden tot een verhoogd risico op bloedingen, indien treprostinil samen met stikstofmonoxide donoren wordt voorgeschreven.

+ Furosemide

Treprostinil plasmaklaring kan enigszins verminderen bij patiënten die furosemide gebruiken. Deze interactie is waarschijnlijk het gevolg van normale metabolische eigenschappen die aanwezig zijn in beide bestanddelen (glucuroconjugatie van de carboxylaatgroep).

+ Cytochroom P450 (CYP) 2C8 enzyminductoren/-remmers

Gemfibrozil: Farmacokinetische onderzoeken bij mensen met orale treprostinil diolamine lieten zien dat gelijktijdige toediening van cytochroom P450 (CYP) 2C8 enzymremmer gemfibrozil de blootstelling (zowel C_{max} als AUC) aan treprostinil verdubbelt. Het is niet vastgesteld of de veiligheid en werkzaamheid van treprostinil via parenterale (subcutane of intraveneuze) toediening veranderd worden door de remmers van CYP2C8. Als een CYP2C8-remmer (bijv. gemfibrozil, trimethoprim en deferasirox) na de titratieperiode wordt toegevoegd aan of wordt weggelaten van de geneesmiddelen van de patiënt, moet dosisaanpassing van treprostinil worden overwogen

Rifampicine: Farmacokinetische onderzoeken bij mensen met orale treprostinil diolamine lieten

zien dat co-toediening van de CYP2C8 enzyminductor rifampicine de blootstelling aan treprostinil vermindert (met ongeveer 20%). Het is niet vastgesteld of de veiligheid en werkzaamheid van treprostinil via parenterale (subcutane of intraveneuze) toediening veranderd worden door rifampicine. Als rifampicine na de titratieperiode wordt toegevoegd aan of wordt weggelaten van de geneesmiddelen van de patiënt, moet dosisaanpassing van treprostinil worden overwogen

CYP2C8-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) kunnen de blootstelling aan treprostinil verminderen. Als een CYP2C8-inductor na de titratieperiode wordt toegevoegd aan of wordt weggelaten van de geneesmiddelen van de patiënt, moet dosisaanpassing van treprostinil worden overwogen.

+ Bosentan

In een farmacokinetisch onderzoek bij mensen uitgevoerd met bosentan (250 mg/dag) en treprostinildiolamine (orale dosis 2 mg/dag), werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen treprostinil en bosentan.

+ Sildenafil

In een farmacokinetisch onderzoek bij mensen uitgevoerd met sildenafil (60 mg/dag) en treprostinildiolamine (orale dosis 2 mg/dag), werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen treprostinil en sildenafil.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van treprostinil bij zwangere vrouwen. Dierstudies geven onvoldoende informatie over de effecten op zwangerschap (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Treprostinil moet alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Het gebruik van anticonceptiemiddelen wordt aangeraden tijdens behandeling met treprostinil.

Borstvoeding

Het is niet bekend of treprostinil wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk. Vrouwen die borstvoeding geven en treprostinil gebruiken, wordt aangeraden te stoppen met borstvoeding.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De initiatie van de behandeling of de dosisaanpassing kan vergezeld gaan van bijwerkingen zoals symptomatische systemische hypotensie of duizeligheid die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen die werden waargenomen in placebo-gecontroleerde onderzoeken en ervaring na het in de handel brengen van treprostinil worden als volgt afhankelijk van frequente gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$); zeer zelden ($< 1/10,000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	BIJWERKING	FREQUENTIE
----------------------	------------	------------

Infecties en parasitaire aandoeningen	Centrale veneuze katheter geassocieerde bloedbaaninfecties, sepsis, bacteriëmie**	Niet bekend
	Infectie van de infusieplaats, abcesvorming subcutane infusieplaats	Niet bekend
	Cellulitis	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak
Hartaandoeningen	'High-output' hartfalen	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Vaatverwijding, blozen	Zeer vaak
	Hypotensie	Vaak
	Bloeding [§]	Vaak
	Tromboflebitis*	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid	Zeer vaak
	Braken	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Zeer vaak
	Pruritus	Vaak
	Gegeneraliseerde huiduitslag (maculair of papulair van aard)	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Kaakpijn	Zeer vaak
	Myalgie, arthralgie	Vaak
	Pijn in de extremiteiten	Vaak
	Botpijn	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de infusieplaats, reactie op de infusieplaats, bloeding of bloeduitstorting.	Zeer vaak
	Oedeem	Vaak

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bloedbaaninfectie gerelateerd aan centraalveneuze katheters, sepsis, bacteriëmie**	Niet bekend
	Infectie op de infusieplaats, abcesvorming op de subcutane infusieplaats	Niet bekend
	Cellulitis	Niet bekend

* Er zijn gevallen van tromboflebitis geassocieerd met perifere intraveneuze infusie gemeld.

** **Er zijn levensbedreigende en fatale gevallen gemeld.**

§ Zie rubriek "beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingen

Bloedingen kwamen vaak voor zoals verwacht in deze patiëntenpopulatie met een hoog percentage patiënten die behandeld worden met anticoagulantia. Vanwege het effect op bloedplaatjesaggregatie, kan treprostiniel het risico op bloedingen verhogen zoals waargenomen

door een verhoogd aantal epistaxis en gastro-intestinale (GI) bloedingen (inclusief gastro-intestinale bloeding, rectale bloeding, bloedend tandvlees en melena) in gecontroleerde klinische onderzoeken. Er werd tevens melding gemaakt van hemoptoë, hematemesis en hematurie, maar dit kwam net zo vaak of minder vaak voor dan in de placebogroep.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9. Overdosering

Symptomen van overdosering van treprostinil lijken op effecten die leiden tot het beperken van dosisverhoging; deze omvatten onder andere blozen, hoofdpijn, hypotensie, misselijkheid, braken en diarree. Patiënten die symptomen van een overdosis vertonen moeten onmiddellijk hun dosis treprostinil verminderen of stopzetten afhankelijk van de ernst van de symptomen, totdat de symptomen van overdosering verdwenen zijn. Dosering moet zorgvuldig worden bepaald onder medisch toezicht en patiënten moeten streng gemonitord worden op herhaald optreden van ongewenste symptomen.

Er is geen tegengif bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Bloedplaatjesaggregatieremmers, met uitzondering van Heparine ATC-code: B01AC21

Werkingsmechanisme

Treprostinil is een prostacycline analoog.

Het heeft een directe vaatverwijdende werking op de pulmonale en systemische aderdoorstroming en remt bloedplaatjesaggregatie.

Bij dieren verminderen de vaatverwijdende effecten afterload in de linker- en rechterhartkamer en verhogen de output van het hart en het hartslagvolume. De effecten van treprostinil op de hartslag zijn afhankelijk van de dosis. Er werden geen aanzienlijke effecten op de hartgeleiding waargenomen.

Gegevens over de werkzaamheid bij volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie:

Studies met subcutaan toegediende treprostinil

Twee fase III gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies werden uitgevoerd met treprostinil toegediend via subcutane continue infusie, bij patiënten met stabiele pulmonale arteriële hypertensie. In totaal werden 469 patiënten opgenomen in de twee studies: 270 hadden idiopathische of erfelijke pulmonale arteriële hypertensie (treprostinil groep = 134 patiënten; placebo groep = 136 patiënten), 90 patiënten hadden pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met bindweefselziekte (voornamelijk sclerodermie) (treprostinil groep = 41 patiënten; placebo groep = 49 patiënten) en 109 patiënten hadden pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met congenitale cardiopathie met een links-rechts anastomose (treprostinil = 58 patiënten; placebo = 51 patiënten). Bij baseline was de gemiddelde 6-minuten looptest 326 meter \pm 5 in de groep die treprostinil via subcutane infusie kreeg toegediend en 327 meter \pm 6 in de groep die de placebo kreeg. De dosis van beide behandelingen die werden

vergeleken werd geleidelijk opgevoerd tijdens de studie, afhankelijk van de pulmonale arteriële hypertensie symptomen en klinische tolerantie. De gemiddelde dosis na 12 weken was 9,3 ng/kg/min in de treprostinil groep en 19,1 ng/kg/min in de placebogroep. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde variatie in de 6-minuten looptest vergeleken met baseline, berekend op de globale populatie van beide studies -2 meter \pm 6,61 meter bij patiënten die treprostinil kregen en -21,8 meter \pm 6,18 meter in de placebogroep. Het resultaat weerspiegelt een gemiddeld behandelingseffect beoordeeld op basis van de 6-minuten looptest van 19,7 meter ($p = 0,0064$) vergeleken met de placebo voor de globale populatie van beide studies. Gemiddelde veranderingen vergeleken met baseline waarden qua hemodynamische parameters (gemiddelde pulmonale arteriële druk (PAPm), rechter atriale druk (RAP), pulmonale vasculaire weerstand (PVR), cardiale index (CI) en veneuze zuurstofsaturatie (SvO₂)) waren hoger met treprostinil dan met de placebo. De verbeteringen qua tekenen en symptomen van pulmonale arteriële hypertensie (flauwvallen, duizeligheid, pijn op de borst, vermoeidheid en dyspneu) waren statistisch significant ($p < 0,0001$). Daarnaast waren de Dyspnoea-Fatigue Rating en Borg Dyspnoea Score verbeterd bij patiënten die behandeld werden met treprostinil na 12 weken ($p < 0,0001$). Analyse van een gecombineerd criterium dat de verbetering van de oefeningscapaciteit (6-minuten looptest) van minstens 10% vergeleken met baseline na 12 weken, een verbetering van minstens een NYHA klasse vergeleken met baseline na 12 weken en afwezigheid van verslechtering van de pulmonale arteriële hypertensie samen met afwezigheid van overlijden dat gemeld werd vóór 12 weken beoordeelde voor de globale populatie van beide studies liet zien dat het aantal patiënten met respons op treprostinil 15,9% (37/233) was terwijl 3,4% (8/236) van de patiënten in de placebogroep respons vertoonden. Subgroepanalyse van de globale populatie liet een statistisch significant behandelingseffect van treprostinil zien vergeleken met de placebo in de 6-minuten looptest bij de subpopulatie van patiënten met idiopathische of erfelijke pulmonale arteriële hypertensie ($p = 0,043$) maar niet in de subpopulatie van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met sclerodermie of congenitale cardiopathie.

Het effect dat te zien is bij het eerste eindpunt (d.w.z. verandering in de afstand van de 6-minuten looptest na 12 weken behandeling) was kleiner dan te zien was in historische controles met bosentan, iloprost en epoprostenol.

Er zijn geen studies uitgevoerd waarin intraveneuze infusie van treprostinil en epoprostenol direct worden vergeleken.

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij kinderen met pulmonale hypertensie (PAH).

Er zijn geen gegevens van klinische studies die zijn uitgevoerd met een actieve vergelijking van patiënten met PAH.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij mensen worden steady-state plasmaconcentraties meestal bereikt binnen 15 tot 18 uur na initiëring van subcutane of intraveneuze infusie van treprostinil. Stabiele plasmaconcentraties van treprostinil zijn dosis-proportioneel bij infusiesnelheden van 2,5 tot 125 ng/kg/min.

Bij subcutane en intraveneuze toediening van treprostinil werd bio-equivalentie bij steady-state aangetoond bij een dosis van 10 ng/kg/min.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume van treprostinil varieerde van 1,11 tot 1,22 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde schijnbare eliminatiehalfwaardetijd na subcutane toediening ligt tussen 1,32 en 1,42 uur na infusie gedurende 6 uur, 4,61 uur na infusie langer dan 72 uur, en 2,93 uur na infusie die minstens drie weken duren. Het gemiddelde distributievolume van treprostinil lag tussen 1,11 en 1,22 l/kg, en plasmaklaring lag tussen 586,2 en 646,9 ml/kg/uur. De klaring is lager bij patiënten met obesitas (BMI > 30 kg/m²).

In een studie met gezonde vrijwilligers die [¹⁴C] radioactieve treprostinil kregen, werd 78,6% en 13,4% van de subcutane radioactieve dosis teruggevonden in respectievelijk de urine en ontlasting na 224 uur. Er werd geen aanzienlijk metaboliet waargenomen. Er werden vijf metabolieten gedetecteerd in de urine, van 10,2% tot 15,5% van de toegediende dosis. Deze vijf metabolieten waren goed voor een gecombineerd totaal van 64,4%. Drie ervan zijn het resultaat van oxidatie van de 3-hydroxyloctyl zijketen, een is een glucurogeconjugeerd derivaat (treprostinil glucuronide) en een is niet geïdentificeerd. Slechts 3,7% van de dosis werd teruggevonden in urine als onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel.

In een zevendaags chronische farmacokinetische studie met 14 gezonde vrijwilligers met treprostinil doses van 2,5 tot 15 ng/kg/min die via subcutane infusie werden toegediend bereikten de steady-state treprostinil plasmaconcentraties twee piekniveau's (respectievelijk om 1 uur en 10 uur) en twee keer lage niveaus (respectievelijk om 7 uur en 16 uur). De piekconcentraties waren ongeveer 20% tot 30% hoger dan de laagste concentraties.

Een *in vitro* studie liet geen inhiberend effect zien van treprostinil op menselijke hepatische microsomale cytochroom P450 isoenzymen (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A).

Bovendien had toediening van treprostinil geen inducerend effect op hepatische microsomale proteïnen, het totale cytochroom (CYP) P 450 inhoud of op de activiteit van de isoenzymen CYP1A, CYP2B en CYP3A. Studies naar geneesmiddeleninteractie werden uitgevoerd met paracetamol (4 g/dag) en warfarine (25 mg/dag) bij gezonde vrijwilligers. Deze studies lieten geen significant klinisch effect zien op de farmacokinetische eigenschappen van treprostinil. Een studie met warfarine toonde geen duidelijke farmacodynamische of farmacokinetische interactie aan tussen treprostinil en warfarine. Het metabolisme van treprostinil heeft voornamelijk betrekking op CYP2C8.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met portopulmonale arteriële hypertensie en milde (n=4) of matige (n=5) leverinsufficiëntie leidde treprostinil bij een subcutane dosis van 10 ng/kg/min gedurende 150 minuten tot een AUC_{0-24 h} die steeg met respectievelijk 260% en 510% vergeleken met gezonde deelnemers. De klaring bij patiënten met leverinsufficiëntie daalde tot 80% vergeleken met gezonde volwassenen (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die dialyse vereisten (n=8), resulteerde een enkelvoudig oraal toegediende dosis van 1 mg treprostinil vóór en na dialyse in een AUC_{0-inf} die niet significant veranderde in vergelijking met gezonde proefpersonen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In 13- en 26-weekse studies veroorzaakte continue subcutane infusie van treprostinil natrium reacties op de infusieplaats bij ratten en honden (oedeem/erytheem, bulten/zwellingen, pijn/gevoeligheid bij aanraken). Bij honden werden ernstige klinische bijwerkingen (hypoactiviteit, emesis, dunne stoelgang en oedeem op de infusieplaats) en overlijden (geassocieerd met intestinale intussuscepties en rectum prolaps) waargenomen bij dieren die ≥ 300 ng/kg/min toegediend kregen. Bij deze dieren werden gemiddelde stabiele plasma treprostinil niveaus van 7,85 ng/ml gemeten. Plasmaniveaus van deze orde kunnen bij mensen worden bereikt die behandeld worden met treprostinil infusies aan > 50 ng/kg/min.

Omdat een continue voldoende blootstelling aan treprostinil niet is bewezen in de doseringen die getest werden in voortplantingsstudies met ratten, worden de gegevens uit deze studies als onvoldoende gezien om de mogelijke gevolgen voor vruchtbaarheid, prenatale en postnatale ontwikkeling te bepalen.

Er werden geen lange termijn studies bij dieren uitgevoerd voor de evaluatie van het carcinogene potentieel van treprostinil. *In vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstudies toonden niet aan dat treprostinil mutagene of clastogene effecten heeft.

Samenvattend, preklinische gegevens tonen geen specifiek gevaar voor mensen aan op basis van de conventionele studies naar farmacologische veiligheid, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en voortplantingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Metacresol
Natriumcitraat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onverenigbaarheidsstudies mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden vermengd, behalve steriel water voor injectie of injectie met natriumchloride 0,9% (g/v) (zie rubriek 6.6).

6.3. Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar

Na eerste opening: 30 dagen

Houdbaarheid bij gebruik bij continue subcutane toediening

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van een enkel reservoir (injectiespuit) met onverdund treprostinil dat subcutaan wordt toegediend zijn aangetoond gedurende maximaal 72 uur bij 37°C. Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van opening de kans op microbiële contaminatie uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn de bewaartijden en de bewaarcondities vóór gebruik bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Houdbaarheid bij continue intraveneuze toediening met een externe ambulante pomp

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van een enkel reservoir (injectiespuit) met verdund treprostiniol dat intraveneus wordt toegediend zijn aangetoond gedurende maximaal 48 uur bij 2-8°C, 20-25°C en 40°C. Om het risico van bloedbaaninfecties echter te minimaliseren mag de maximale gebruiksduur van verdund treprostiniol niet meer dan 24 uur bedragen. Uit microbiologisch oogpunt moet het gereconstitueerde geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van verdunning de kans op microbiële contaminatie uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn de bewaartijden en de bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zou normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities na eerste opening of verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon met broombutylrubberen stop, met aluminium verzegeling en geel plastic flip-off dop met 20 ml oplossing voor infusie.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Treprostiniol Tillomed dient **onverdund** te worden gebruikt bij toediening door middel van continue subcutane infusie (zie rubriek 4.2).

Treprostiniol Tillomed oplossing **moet worden verdund** met steriel water voor injectie of 0,9% (g/v) natriumchloride voor injectie indien toegediend door middel van continue intraveneuze infusie (zie rubriek 4.2).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 127241

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE

VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.2, 6.2, 6.3 en 6.6: 14 december 2023