



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Dieser wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Treprostinil zur intravenösen Dauerinfusion über eine externe Infusionspumpe und zentralvenösen Katheter (ZVK) verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen zur Vorbeugung von Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken - Angehörige der Heilberufe

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Treprostinil Tillomed Infusionslösung (Treprostinil)

Die Genehmigung dieses Schulungsmaterials durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte lässt die für die Delegation von ärztlichen Tätigkeiten an Pflegefachkräfte im Zusammenhang mit Heiminfusionen geltenden rechtlichen Rahmenbedingungen unberührt.

WICHTIGE MITTEILUNGEN 1/2

- Weisen Sie Ihren Patienten in den sicheren Umgang mit der intravenösen Anwendung von Treprostinil Tillomed Infusionslösung (Treprostinil) sorgfältig ein.
- Überprüfen Sie nach der Einweisung, ob Ihr Patient seine intravenöse Behandlung eigenständig durchführen kann und die Techniken des Risikomanagements zur Vorbeugung von Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs verstanden hat. Nutzen Sie den Patientenfragebogen, um die Kenntnisse des Patienten zu überprüfen.
- Geben Sie Ihrem Patienten die begleitende Patientenbroschüre mit nach Hause. Es wird empfohlen, die Mengenangaben und die Art des Verdünnungsmittels zur Vorbereitung der verdünnten Lösung von Treprostinil Tillomed Infusionslösung (Treprostinil) zur intravenösen Anwendung sowie die einzustellende Infusionsgeschwindigkeit schriftlich festzulegen. Nutzen Sie dafür die Formulare in der Patientenbroschüre.

WICHTIGE MITTEILUNGEN 2/2

- 3-6 Monate nach Therapiebeginn erfolgt eine Nachbeobachtung der Patienten mit dem Patientenfragebogen, um zu bestätigen, dass der Patient seine intravenöse Behandlung mit Treprostinil Tillomed Infusionslösung (Treprostinil) korrekt anwendet und die Techniken des Risikomanagements befolgt.
- Des Weiteren sollte der Patientenfragebogen auch beim Auftreten einer Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs ausgefüllt werden.
- Melden Sie jede vermutete Infektion des Blutkreislaufs per E-Mail an phv@tillomed.de

INHALTSÜBERSICHT

- Fachinformation zu Treprostinil Tillomed Infusionslösung (Treprostinil) (Folie 5 – 7)
- Hintergrund zum Risiko von Ka-IdB (Folie 8 – 13)
 - Retrospektive Studie zu Ka-IdB der Centers for Disease Control
 - Die Inzidenz von Ka-IdB im Zusammenhang mit Anwendung von ZVK
 - Katheterpflegeleitlinien der Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie
- Praktische Techniken zur Minimierung von Ka-IdB (Folie 14 – 22)
 - Wichtige Patientenschulung & Allgemeine Grundsätze
 - 0,2 Mikron-Inline-Filter
 - Verbindung mit geschlossenem Hubsystem mit gespalttem Septum und wasserdichter Verbandwicklung
- Patientenfragebogen (Folie 23 – 25)
 - Überprüfung der Kenntnisse von Patienten, Nachbeobachtung
- Hinweise zu Dosierung und Pumpennutzung (Folie 26 – 32)
 - Anwendung durch intravenöse Dauerinfusion
 - Formeln zur Herstellung der verdünnten Lösung von Treprostinil Tillomed Infusionslösung (Treprostinil) zur i.v. Anwendung und ein Rechenbeispiel
 - Verhalten im Falle einer technischen Störung und Melden von technischen Störungen
 - Wahl einer für die i.v. Anwendung geeigneten Infusionspumpe: Spritzenbetriebe und volumetrische Geräte
- Übergang von s.c. zu i.v. Treprostinil (Folie 33 – 36)
 - – s.c. and i.v. Bioäquivalenz
- Zusammenfassung (Folie 37)
 - – Zusammenfassung: Ka-IdB
- Empfohlene Lektüre (Folie 38)

Abkürzungen: Ka-IdB = Katheter-assoziierte Infektion des Blutkreislaufs; i.v. = intravenös; s.c. = subkutan; ZVK = Zentralvenenkatheter



FACHINFORMATION ZU TREPROSTINIL TILLOMED INFUSIONSLÖSUNG (TREPROSTINIL)

FACHINFORMATION ZU TREPROSTINIL TILLOMED INFUSIONSLÖSUNG (TREPROSTINIL)

- In der Fachinformation heißt es, dass „aufgrund der Risiken im Zusammenhang mit chronischen zentralen Venenverweilkathetern“:
- die subkutane Infusion (unverdünnt) die bevorzugte Art der Anwendung ist,
- die intravenöse Dauerinfusion Patienten vorbehalten bleiben sollte, die *mit subkutaner Treprostinil-Infusion stabilisiert* wurden, ...
- ... die gegenüber dem subkutanen Verabreichungsweg eine Unverträglichkeit entwickelt haben ...
- ... und bei denen diese Risiken für akzeptabel erachtet werden“.
- Das für die Therapie verantwortliche klinische Team muss sicherstellen, dass der Patient gut geschult und befähigt ist, die gewählte Infusionsvorrichtung zu verwenden.

FACHINFORMATION ZU TREPROSTINIL TILLOMED INFUSIONSLÖSUNG (TREPROSTINIL)

- In den nachfolgenden Folien soll auf empfohlene Maßnahme zur Minimierung des Risikos von Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs näher eingegangen werden:
 - Es sollten allgemeine Grundsätze in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen für bewährte Praktiken befolgt werden.
 - Die Verwendung eines 0,2 Mikron-Inline-Filters – zu positionieren zwischen dem Infusionsschlauch und dem Katheterhub.
 - Die Verwendung eines geschlossenen Hubsystems mit gespaltenem Septum, um sicherzustellen, dass das Lumen des Katheters jedes Mal, wenn das Infusionssystem abgetrennt wird, abgedichtet ist.
 - Weitere Empfehlungen, um sicherzustellen, dass Luer-Lock-Verbindungen zum Zeitpunkt des Austauschs des Infusionsschlauchs oder des geschlossenen Hubs trocken gehalten werden.
 - Die maximale Verwendungsdauer der verdünnten Treprostinil-Lösung sollte 24 Stunden nicht überschreiten.



HINTERGRUND ZUM RISIKO VON KATHETER-ASSOZIIERTEN INFEKTIONEN DES BLUTKREISLAUFS

KA-IDB UND I.V. PROSTANOIDE: EINE RETROSPEKTIVE STUDIE DER CDC

	Arzneimitteltage (insgesamt)	Ka-IdB-Rate pro 1.000 Arzneimitteltage
i.v. Epoprostenol	201.158	0,43
i.v. Treprostinil	51.183	1,11
Gesamt¹	252.341	0,57

- Retrospektive Studie der Aufzeichnungen von Patienten aus sieben großen Zentren in den USA, die zwischen 2003 und 2006 i.v. Prostanoide (Epoprostenol oder Treprostinil) erhielten
- Höhere beobachtete Ka-IdB-Rate bei i.v. Treprostinil-Patienten verglichen mit i.v. Epoprostenol-Patienten

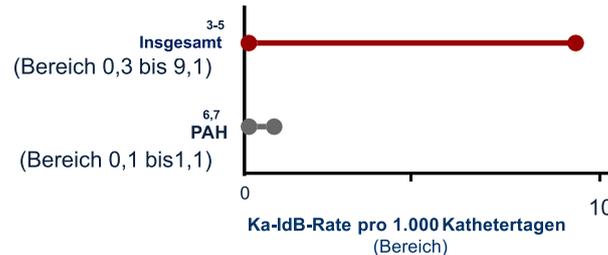
Abkürzungen

IdB = Infektion des Blutkreislaufs; CDC = Centers for Disease Control; Ka-IdB = Katheter-assoziierte Infektion des Blutkreislaufs;
i.v. = intravenös

¹Barst et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:170-2

DIE INZIDENZ VON KA-IDB IM ZUSAMMENHANG MIT ANWENDUNG VON ZVK

- Bei Patienten, die regelmäßige i.v. Behandlung via ZVK erhalten, treten in den USA im Durchschnitt etwa 5 Ka-IdB pro 1.000 Kathetertagen auf¹
 - - Dies ergibt 80.000 Ka-IdB jährlich²



Abkürzungen:

Ka-IdB = Katheter-assoziierte Infektion des Blutkreislaufs; ZVK = Zentralvenenkatheter; i.v. = intravenös; PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie

1. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Infect Control. 2004;32:470-85; 2. O'Grady et al. MMWR Recomm Rep. 2002;51(RR-10):1-29; 3. van Hoff et al. J Clin Oncol. 1990;8:1255-62; 4. Decker et al. Pediatr Clin North Am. 1988;35:579-612; 5. Moureau et al. J Vasc Interv Radiol. 2002;13:1009-16; 6. Akagi et al. Circ J. 2007;71:559-64; 7. Barst et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56:170-2

PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATION: IDB-LEITLINIEN & KATHETERPFLEGE

Mögliche IdB-Eintrittsstellen

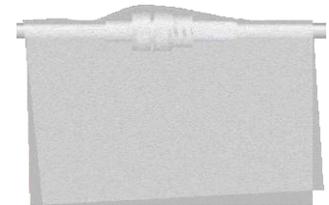
- ZVK-Einführungsstelle auf der Haut
- Katheterhub- und Schlauchverbindungen
- Prostaglandinfläschchen und -behälter

Abkürzungen:
IdB = Infektion des Blutkreislaufs; ZVK = Zentralvenenkatheter

EINTRETEN VON ERREGERN IN DEN ZENTRALVENENKATHETER

Ivy et al (2009) untersuchten „closed-hub-Systeme“ mit geschützten Verbindungen und die Reduzierung von Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufes bei pädiatrischen Patientene iner pulmonalen Hypertension:

- 50 Patienten erhielten iv-Prostaniod-Therapie über insgesamt 41840 Kathetertage
- Die Infektionsrate betrug 0,51 Infektionen pro 1000 Kathetertage für Epoprostenol und 1,38 Infektionen pro 1000 Kathetertage für Treprostinil
- Gram-negative Pathogene waren bei Katheter-assoziierten Infektionen unter Treprostinil häufiger als unter Epoprostenol (0,91 vs. 0,08 Infektionen pro 1000 Katherertage)
- Nach Einführung des „closed-hub-Systems“ sanken die Katheter-assoziierten Infektionen bei Treprostinilgabe signifikant von 1,95 auf 0,19 Infektionen pro 1000 Kathetertagen.



Skizze einer mit einer Kunststoffbarriere abgedeckten Verbindung

Ivy et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:823-9

PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATION: IDB-LEITLINIEN & KATHETERPFLEGE

Folgen Sie dem Leitfaden zur Verhütung von Ka-IdB der Pulmonary Hypertension Association¹ (amerikanische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie)

- Der Schutz der Katheterhubs ist entscheidend
- Die Vermeidung von Kontakt mit Wasser ist wichtig
- Achten Sie auf die Art des Verbands an der Einführungsstelle und beobachten Sie die Stelle

Abkürzungen:

IdB = Infektion des Blutkreislaufs; Ka-IdB = Katheter-assoziierte Infektion des Blutkreislaufs

¹Doran AK et al. Int J Clin Pract Suppl 2008;160:5-9



PRAKTISCHE TECHNIKEN ZUR MINIMIERUNG DES RISIKOS VON KATHETER-ASSOZIIERTEN INFEKTIONEN DES BLUTKREISLAUFS

WICHTIGE PATIENTENSCHULUNG & ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE (1/2)

- Die Patienten müssen Ihre intravenöse Behandlung mit Treprostinil Tillomed Infusionslösung (Treprostinil) selbständig sicher durchführen können. Eine sorgfältige Schulung der Patienten sowie die Überprüfung deren Kenntnisse ist deswegen sehr wichtig.
- Die Patienten müssen die mit der Behandlung verbundenen Risiken verstehen und sich darüber bewusst sein, welche Rolle sie selbst bei der Minimierung dieser Risiken spielen können. Es ist die Aufgabe des verantwortlichen klinischen Teams, die Patienten in den folgenden Bereichen zu schulen:
 - **Handhygiene** – Die Bedeutung einer guten Handreinigung mit entsprechenden Reinigungslösungen sowie einfache und wirksame Techniken zur Aufrechterhaltung der Asepsis bei der Herstellung ihrer Infusionen.
 - **Bereichsvorbereitung** – Es muss die Notwendigkeit erörtert werden, die Umgebung stets vor dem Wechseln der Behälterlösung und der Schläuche sorgfältig vorzubereiten.
 - **Erhaltung und Beobachtung** der Einführungsstelle des Katheters und dessen transparenten Wundverbands.

WICHTIGE PATIENTENSCHULUNG & ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE (2/2)

- Die Patienten müssen die mit der Behandlung verbundenen Risiken verstehen und sich darüber bewusst sein, welche Rolle sie selbst bei der Minimierung dieser Risiken spielen können. Es ist die Aufgabe des verantwortlichen klinischen Teams, die Patienten in den folgenden Bereichen zu schulen (Fortsetzung):
 - **Die Bedeutung und Verwendung** von Inline-Filtern & geschlossenen Hubsystemen
 - **Die Bedeutung der Erhaltung von trockenen Verbindungshubs** und die Verwendung von wasserdichten Verbänden oder Wickeln beim Baden und Duschen.
 - **Die Bedeutung des Vermeidens** von Schwimmen oder anderer direkten Risiken eines Wasserkontakts mit den Infusionsverbindungen oder –verbänden
 - **Die Kenntnis der Anzeichen und Symptome** vermuteter Ka-IdB und die zeitnahe Meldung dieser an Ihren Arzt

Abkürzungen:

Ka-IdB = Katheter-assoziierte Infektion des Blutkreislaufs

WICHTIGE PATIENTENSCHULUNG & ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE

- Es wurde ein Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten (Patientenbroschüre) entworfen, um Sie beim Aufklären der Patienten über diese Kernpunkte zu unterstützen. Es ist wichtig, nach Ihren mündlichen Anweisungen, das Verständnis der Patienten bezüglich des Inhaltes dieser Broschüre zu überprüfen.
- Die Patientenbroschüre enthält auch Formulare, in denen die wichtigen Mengenangaben und die Art des Verdünnungsmittels zur Herstellung der verdünnten Lösung von Treprostinil Tillomed Infusionslösung (Treprostinil) sowie die einzustellende Infusionsgeschwindigkeit zum Nachschlagen zu Hause schriftlich niedergelegt werden können.

0,2 MIKRON-INLINE-FILTER

- Beseitigt Bakterien, Hefen, Schimmelpilze und Fremdkörper aus der Infusionsleitung
- In verschiedenen Studien wurde untersucht inwieweit Infusionsfilter und andere Maßnahmen dazu beitragen können, Infektionsraten durch Katheter-assoziierte Infektionen zu reduzieren.¹



Beispielbild eines Infusionsfilters

¹Bell & O'Grady. Prevention of central line-associated bloodstream infections. Infect Dis North Am 2017;31:551-9

GESCHLOSSENES HUBSYSTEM MIT GESPALTENEM SEPTUM

- Der Katheterhub stellt die häufigste Quelle für Infektionen des Zentralkatheters dar.^{1,2}
- Geschlossene Hubsysteme wurden Ende der Achtzigerjahre eingeführt.
- Eine nadellose Vorrichtung mit gespaltenem Septum wird gegenüber einer mechanischen Ventilvorrichtung bevorzugt. Wenn eine mechanische Ventilvorrichtung verwendet wird, sollte sie eine flache, glatte Oberfläche zur Desinfektion vor dem Zugang aufweisen.
- Geschlossene Hubvorrichtungen gewähren direkten Zugang zum Fluidweg für die Arzneimittelzuführung, jedoch auch Selbstabdichtung im Falle der Abtrennung. (Anmerkung: Geschlossene Hubvorrichtungen verhindern den Rückfluss nicht; eine Klammer auf einer Hickman-Leitung ist daher vor dem Entfernen der Infusionsleitung erforderlich.)

¹Sitges-Serra et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1984;8:668-72

²Sitges-Serra et al. Surgery. 1985;97:355-7

GESCHLOSSENE HUBSYSTEME MIT GESPALTENEM SEPTUM MINDERN DAS IDB-RISIKO

- Akagi et al. zeigten die Wirksamkeit von geschlossenen Hubsystemen¹
- 20 PAH-Patienten (24 Fälle) wurden beurteilt:
 - Geschlossener Hub (n=13)
 - Nicht geschlossener Hub (n=11)
- Katheter-assoziierte IdB:
 - Geschlossener Hub: 0,10 pro 1.000 Kathetertagen
 - Nicht geschlossener Hub: 0,89 pro 1.000 Kathetertagen

Abkürzungen:

IdB = Infektion des Blutkreislaufs; PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie

¹Akagi et al. Circ J. 2007;71:559-564



HUBSCHUTZ IM CHILDREN'S HOSPITAL DENVER

- Beurteilt wurde Ka-IdB bei Patienten mit i.v. Prostanoid- Behandlung vor und nach der Einführung des geschlossenen Hubsystems
- Die Datenerhebung umfasste
 - Art des i.v. Prostanoids (Epoprostenol oder Treprostinil)
 - Art der Bakterieninfektion (Gram-positiv / -negativ)
 - Spezifischer Erreger
 - Anzahl von Ka-IdB / Kathetertage
 - Verwendung des geschlossenen Hubsystems (ja oder nein)

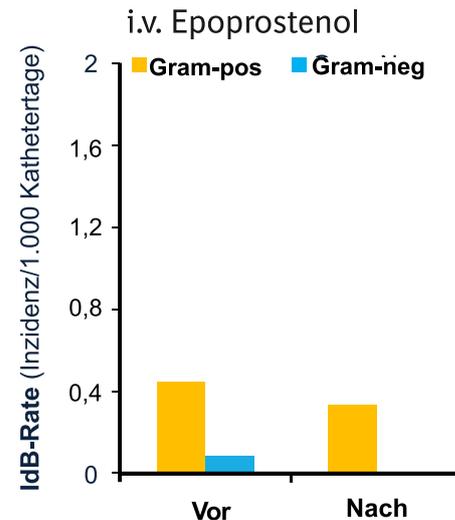
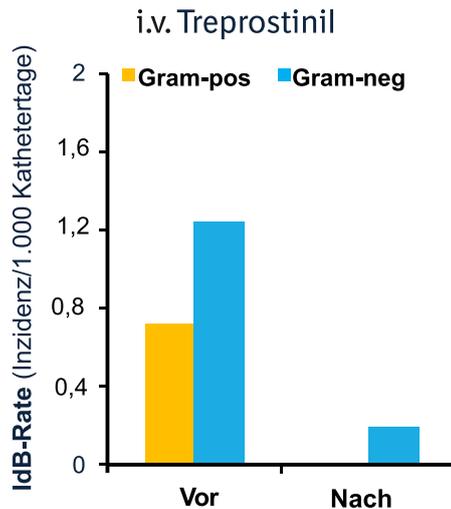
•Abkürzungen:

•Ka-IdB = Katheter-assoziierte Infektion des Blutkreislaufs; i.v. = intravenös

¹Ivy et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:823-9

CHILDREN'S HOSPITAL DENVER

IDB-INZIDENZ VOR UND NACH HUBSCHUTZ



Mit Treprostinil behandelte Patienten zeigten nach Einführung der Änderungen einen signifikanten Rückgang in der Ka-IdB-Rate (1,95 vs 0,19 pro 1.000 Kathetertagen, $p < 0.01$).

Statistische Signifikanz mit χ^2 -Test bestimmt

IdB = Infektion des Blutkreislaufs; Neg = negativ; Pos = positiv; i.v. = intravenös
Übernommen aus Ivy et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:823-9



Patientenfragebogen zur Überprüfung der Kenntnisse von Patienten bezüglich der sicheren Anwendung der intravenösen Behandlung mit Treprostinil Tillomed Infusionslösung (Treprostinil) und der Techniken für das Risikomanagement von Katheter- assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs

PATIENTENFRAGEBOGEN (1/2)

- Jedem Patienten, der sich einer i.v. Treprostinil-Behandlung unterzieht, wird von seinem behandelnden Arzt ein Patientenfragebogen ausgehändigt, um festzustellen, dass der Patient seine intravenöse Behandlung sicher anwenden kann und die Techniken des Risikomanagement in Bezug auf Katheter-assoziierte Infektionen des Blutkreislaufs kennt.
 - Patienten erhalten den Patientenfragebogen von ihrem behandelnden Arzt nach erfolgter erstmaliger Schulung, um ihn auszufüllen.
 - Patienten erhalten erneut den Patientenfragebogen von ihrem behandelnden Arzt 3 bis 6 Monate nach Therapiebeginn, um ihn auszufüllen.
 - Ferner wird darum gebeten, den Patientenfragebogen gleichzeitig mit der Meldung jeder vermuteten Infektion des Blutkreislaufs auszufüllen.

Abkürzungen:
i.v. = intravenös

PATIENTENFRAGEBOGEN (2/2)

- Der Patientenfragebogen:
 - Den Patienten muss Zeit gegeben werden, ihre Antworten sorgfältig zu überlegen – ohne Einmischung z. B. eines Interviewers.
 - Jeder Patient erhält den gleichen Patientenfragebogen. Die Antworten werden durch die überwiegend geschlossenen Fragen standardisiert, was für eine Interpretation der Daten hilfreich ist.
 - Durch die relativ effiziente Ansprache einer Reihe von wichtigen Themen und Fragen ist die Möglichkeit einer hohen Antwortrate gegeben.
 - Wenn eine der Fragen im Patientenfragebogen durch den Patienten nicht richtig beantwortet wird, muss der Patient zu dieser Frage erneut geschult werden.
 - Ausgefüllte Fragebögen werden von den Angehörigen der Heilberufe innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens an die medizinische Abteilung des in Deutschland verantwortlichen Zulassungsinhabers zurückgesendet. Die Daten werden von der Abteilung für Medizinische Angelegenheiten sowie der Pharmakovigilanz-Abteilung von Tillomed Pharma GmbH analysiert und veröffentlicht.



HINWEISE ZU DOSIERUNGEN UND PUMPENNUTZUNG

ANWENDUNG MITTELS INTRAVENÖSER DAUERINFUSION

- i.v. Treprostinil wird mittels intravenöser Dauerinfusion über einen zentralen Venenkatheter mithilfe einer ambulanten Infusionspumpe angewendet.
 - Es kann außerdem vorübergehend über eine periphere Venenkanüle angewendet werden, die vorzugsweise in eine große Vene eingeführt wird.
 - Die Anwendung einer peripheren Infusion über mehrere Stunden kann mit einem erhöhten Risiko für eine Thrombophlebitis einhergehen.
- Pumpen für die subkutane Infusion sollten zugunsten fest zugeordneter i.v. Pumpen vermieden werden.
 - Subkutane Pumpen laufen in der Regel bei 0,1 bis 0,2 ml/h und liefern unverdünntes Arzneimittel, das aus der Flasche direkt in den Spritzenbehälter überführt wird.
 - Konzentrierteres Arzneimittel ist mit einem erhöhten Risiko einer Überdosis verbunden, wenn ein unbeabsichtigter Bolus gegeben wird.
 - Diese Pumpen laufen mit relativ langsamen Infusionsraten, was mit einem erhöhten Risiko eines Katheterverschlusses verbunden sein kann.

Abkürzungen:
i.v. = intravenös

FORMELN ZUR HERSTELLUNG DER VERDÜNNTEN LÖSUNG VON TREPROSTINIL TILLOMED INFUSIONSLSÖSUNG (TREPROSTINIL) ZUR I.V. ANWENDUNG

- Die verdünnte intravenöse Konzentration von Treprostinil Tillomed Infusionslösung (mg/ml) kann mithilfe der folgenden Formel berechnet werden:

Schritt 1

$$\text{Verdünnte intravenöse Konzentration von Treprostinil Tillomed Infusionslösung (mg/ml)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Gewicht (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Infusionsrate (ml/h)}}$$

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

Schritt 2

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

- Die berechnete Menge von Treprostinil Tillomed Infusionslösung wird dann dem Behälter zusammen mit einem ausreichenden Volumen an Verdünnungsmittel (steriles Wasser zur Injektion oder 0,9% (w/v) Natriumchlorid zur Injektion) zugefügt, um das gewünschte Gesamtvolumen im Behälter zu erreichen. Die Mengenangaben und die Art des Verdünnungsmittels für den jeweiligen Patienten sollten vom Arzt schriftlich niederlegt werden. Hierzu kann das Formular in der Patienteninformation genutzt werden

Fachinformation Treprostinil Tillomed Infusionslösung (Treprostinil), Dez 2020

*Der Faktor 0,00006 dient der Umrechnung von ng/min in mg/h

i.v. = intravenös

FORMELN ZUR HERSTELLUNG DER VERDÜNNTEN LÖSUNG VON TREPROSTINIL TILLOMED INFUSIONSLÖSUNG (TREPROSTINIL) ZUR I.V. ANWENDUNG - RECHENBEISPIEL (1/2)

Berechnungsbeispiel für einen 70 kg schweren Patienten mit einer Treprostinil-Dosis von 30 ng/kg/min unter Verwendung eines 20 ml-Spritzenbehälters, eines Schlauchs mit 2 ml Füllvolumen und Treprostinil Tillomed Infusionslösung der Stärke 2,5 mg/ml.

Zunächst wird die in der Spritze erforderliche Konzentration berechnet:

$$\begin{aligned} \text{Schritt 1} &= \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Gewicht (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Infusionsrate (ml/h)}} \\ \text{Verdünte intravenöse Konzentration} &= \frac{30 \text{ (ng/kg/min)} \times 70 \text{ (kg)} \times 0,00006^*}{0,83 \text{ (ml/h)}} \\ \text{von Treprostinil Tillomed} & \\ \text{Infusionslösung (mg/ml)} &= 0,15 \text{ mg/ml} \end{aligned}$$

Die Infusionsrate von 0,83 ml/h ergibt sich aus der Verwendung einer 20 ml-Pumpe mit einer Laufzeit von 24 h.

*Der Faktor 0,00006 dient der Umrechnung von ng/min in mg/h
i.v. = intravenös

FORMELN ZUR HERSTELLUNG DER VERDÜNNTEN LÖSUNG VON TREPROSTINIL TILLOMED INFUSIONSLösUNG (TREPROSTINIL) ZUR I.V. ANWENDUNG - RECHENBEISPIEL (2/2)

Dann wird die aus der Durchstechflasche zu entnehmende Arzneimittelmenge berechnet:

Schritt 2

$$\begin{aligned} \text{Menge von Treprostinil} \\ \text{Tillomed Infusionslösung (ml)} &= \frac{\text{Verdünnte intravenöse Konzentration von} \\ &\text{Treprostinil Tillomed Infusionslösung (mg/ml)}}{\text{Stärke der Durchstechflasche von Treprostinil} \\ &\text{Tillomed Infusionslösung (mg/ml)}} \times \text{Gesamtvolumen der verdünnten} \\ &\text{Lösung von Treprostinil Tillomed} \\ &\text{Infusionslösung im Behälter (ml)} \\ &= \frac{0,15 \text{ (mg/ml)} \times 22 \text{ ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} = 1,3 \text{ ml} \end{aligned}$$

Dann wird Kochsalzlösung bis zur Gesamtmenge zugegeben (1,3 ml Treprostinil + 20,7 ml Kochsalzlösung)
= 22 ml

i.v. = intravenös

VERHALTEN IM FALLE EINER TECHNISCHEN STÖRUNG UND MELDEN VON TECHNISCHEN STÖRUNGEN

- 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
- Wenn Probleme auftreten, muss den Patienten Folgendes beigebracht werden:
 - Dass sie ihre Pumpen- und Infusionsanschlüsse bei den ersten Anzeichen unerklärlicher Atemnot oder anderer Verschlechterungen ihres Zustands überprüfen.
 - Wie sie Anzeichen einer Überdosierung (Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Kieferschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Schwäche) erkennen.
 - Dass sie dringend Rat einholen, was möglicherweise ein zeitweiliges Aussetzen ihres Infusionssystems, bis es überprüft werden kann, erfordert.
- Alle vermuteten Dosierfehler, Überdosierung, Katheterverschluss usw. sollten genau überwacht werden. Angehörige von Heilberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden:
 - an den Zulassungsinhaber Tillomed Pharma GmbH, Mittelstr. 5/5a, 12529 Schönefeld, Deutschland, Tel.: 030 31198550, Fax: 030 20169106, E-Mail: phv@tillomed.de
 - oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet (<http://www.bfarm.de> > Arzneimittel > Pharmakovigilanz > Risiken melden) oder per Post (Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn), Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207-5207.

WAHL EINER GEEIGNETEN INFUSIONSPUMPE

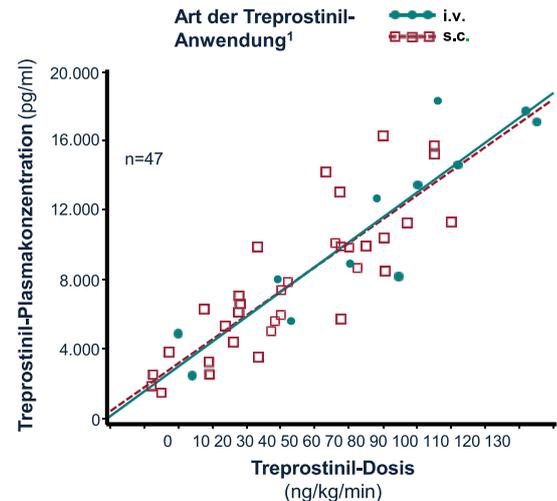
- Es sollte eine Pumpe gewählt werden, die speziell für die Anwendung intravenöser Dauerinfusionen entwickelt wurde. Im Allgemeinen sollte die ambulante Infusionspumpe folgende Merkmale aufweisen:
 - Sie sollte klein und leicht sein.
 - Sie sollte einstellbare Infusionsraten in Dosen von ca. 0,05 ml/h haben.
 - Typische Flussraten würden zwischen 0,4 ml/h und 2 ml/h liegen.
 - Sie sollte mit Warnsignalen für Blockierungen / keine Infusion und Anzeigen für leere Batterien, Programmierfehler und Funktionsstörungen ausgestattet sein.
 - Sie sollte innerhalb von +/- 6 % der vorprogrammierten Infusionsrate akkurat oder noch akkurater sein
 - Sie sollte überdruckgesteuert sein. Der Pumpbehälter muss aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Glas angefertigt sein.



DER ÜBERGANG VON EINER SUBKUTANEN ZU EINER INTRAVENÖSEN ANWENDUNG VON TREPROSTINIL TILLOMED INFUSIONSLÖSUNG (TREPROSTINIL)

BIOÄQUIVALENZ EINER S.C. ZU EINER I.V. ANWENDUNG VON TREPROSTINIL TILLOMED INFUSIONSLÖSUNG (TREPROSTINIL)

- Bei Patienten mit PAH führt die Erhöhung der s.c. oder i.v. Treprostinil-Dosis zu einer linearen Erhöhung der Plasmakonzentrationen
- **Schlussfolgerung:** Treprostinil Plasmakonzentrationen folgen einer vorhersehbaren Beziehung zur Treprostinil-Dosis



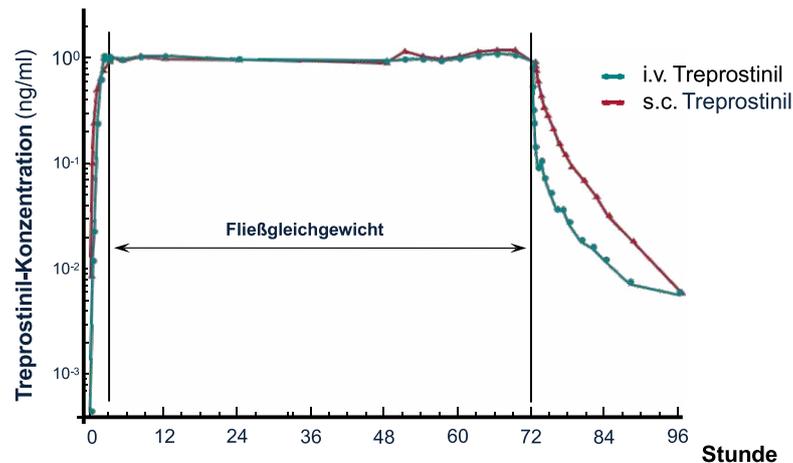
i.v. = intravenös; PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie; PK = Pharmakokinetik; s.c. = subkutan
¹McSwain et al. J Clin Pharmacol. 2008;48:19-25
Fachinformation Treprostinil Tillomed Infusionslösung (Treprostinil), Dez 2020

BIOÄQUIVALENZ EINER S.C. ZU EINER I.V. ANWENDUNG VON TREPROSTINIL TILLOMED INFUSIONSLÖSUNG (TREPROSTINIL)

- Treprostinil-Plasmakonzentrationen über 72 Stunden nach s.c. oder i.v. Dosierung¹

Schnelles Einsetzen

Eliminierung



i.v. = intravenös; s.c. = subkutan

¹Laliberte et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2004;44:209-14

DER ÜBERGANG VON EINER S.C. ZU EINER I.V. ANWENDUNG VON TREPROSTINIL TILLOMED INFUSIONSLÖSUNG (TREPROSTINIL)

- Wenn Sie einen Übergang von der s.c. zur i.v. Infusion planen:
 - Wählen Sie eine ambulante Pumpe mit einer höheren Flussrate als die s.c.-Mikro-Infusionspumpen für unverdünntes Medikament.
 - Seien Sie bei der Neuberechnung von Konzentrationen und Infusionsraten für das verdünnte Anwendungssystem aufmerksam.
 - Stellen Sie sicher, dass der Patient gut geschult ist und sich mit der neuen Pumpe, den Verbindungsschläuchen und Risikomanagement- Strategien zur Verhinderung von Ka-IdB auskennt.
 - Führen Sie den Übergang stets unter klinischer Aufsicht durch.
 - Achten Sie auf Anzeichen vorübergehender Überdosis (Kopfschmerz, Hitzewallung usw.) und seien Sie bereit, die i.v. Infusion nötigenfalls für kurze Zeit zu beenden, da es eventuell zu einer kurzen Depotwirkung kommt, wenn die alte s.c. Stelle verbliebenes Arzneimittel weiterliefert.

ZUSAMMENFASSUNG: KA-IDB

- Ka-IdB sind potenziell schwerwiegende Komplikationen bei Patienten, die eine i.v. Infusion über einen ZVK erfordern.
- Verglichen mit anderen chronischen Krankheiten sind die Ka-IdB-Raten bei PAH sehr niedrig¹⁻⁵, jedoch sind eine angemessene Schulung und Wachsamkeit unerlässlich.
- Die verfügbaren Daten legen nahe, dass die Ka-IdB-Raten durch Gram-negative Organismen mit i.v. Treprostinil ein wenig höher (als mit i.v. Epoprostenol) sind, obwohl es eine erhebliche Überlappung gibt.⁵
- Die Ka-IdB-Raten können weiter reduziert werden durch
 - ZVK-Systeme mit geschlossenem Hub⁴
 - Vermeidung von Wasserverunreinigung⁶
 - Gründliche Schulung und Vorbereitung des Patienten, gefolgt von kontinuierlicher Einhaltung guter Hygienestandards und Wachsamkeit von Pflegepersonal und Patienten.

IdB = Infektion des Blutkreislaufs; Ka-IdB = Katheter-assoziierte Infektion des Blutkreislaufs; ZVK = Zentralvenenkatheter;
i.v. = intravenös; PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie

1. van Hoff et al. J Clin Oncol. 1990;8:1255-62; 2. Decker et al. Pediatr Clin North Am. 1988;35:579-612; 3. Moureau et al. J Vasc Interv Radiol. 2002;13:1009-16; 4. Akagi et al. Circ J. 2007;71:559-64; 5. Barst et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56:170-2; 6. Doran et al. Adv Pulm Hypertens. 2008;7:245-8

EMPFOHLENE LEKTÜRE

Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL; Scientific Leadership Council of the Pulmonary Hypertension Association. „Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension“ International Journal of Clinical Practice. 2008 62(s160): 5–9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01811.x.

Akagi S, Matsubara H, Ogawa A, et al. „Prevention of catheter-related infections using a closed hub system in patients with pulmonary arterial hypertension“ Circ J. 2007 71(4):559-64

Ivy DD, Calderbank M, Wagner BD, et al. „Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoid therapy for pulmonary hypertension“ Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 30(9):823-9