

1. LEGEMIDLETS NAVN

Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml ampulle med injeksjonsvæske, suspensjon inneholder 40 mg triamcinolonacetonid

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon

Hvit suspensjon

pH 6,2 – 7,9

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon er indisert for visualisering under vitrektomi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne, inkludert eldre:

Den anbefalte dosen av Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon er 1 til 4 mg (25 til 100 mikroliter av 40 mg/ml suspensjon) administrert intravitrealt.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon for pasienter under 18 år har ikke blitt klarlagt. Ingen data er tilgjengelige.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet under 20 ml/min) eller nedsatt leverfunksjon. Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon fjernes fra øyet etter operasjonen.

Administrasjonsmåte

Intravitreal bruk

STRENGT ASEPTISK TEKNIKK ER OBLIGATORISK. Triesence må administreres av en kvalifisert oftalmolog som har erfaring med intravitreale injeksjoner under aseptiske forhold.

En 27 eller 30 G x 12 mm kanyler bør festes til luer-koblingen for administrering av preparatet.

Ampullen skal ristes kraftig i 10 sekunder før bruk for å sikre en homogen suspensjon. Før uttrekking skal suspensjonen inspiseres for klumper eller kornete utseende (agglomerasjon). Et agglomerert produkt har blitt utsatt for temperaturer under frysepunktet og skal ikke brukes. Etter uttrekking skal Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon injiseres i glasslegemet øyeblikkelig for å unngå bunnfelling i

sprøyten. Nøyaktig teknikk skal benyttes for å unngå muligheten for å trenge inn i et blodkar eller introdusere organismer som kan føre til infeksjon.

Standard injeksjonsprosedyre skal gjennomføres ved aseptiske kirurgiske forhold under vitrektomiprosedyren, og inkluderer bruken av sterile hansker, et sterilt trekk og et sterilt øyelokkspekulum (eller tilsvarende). Tilstrekkelig anestesi og et bredspektret mikrobicid skal administreres før injeksjonen.

Før operasjonen avsluttes fjernes resterende Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon fra øyet i så stor grad som mulig ved hjelp av kontinuerlig aspirasjon eller irrigasjon.

Etter vitrektomiprosedyren skal pasienter overvåkes for endoftalmitt (se punkt 4.4). Standard postoperativ pleie skal gis, og oppfølging skal være i samsvar med den underliggende etiologien som dannet grunnlaget for vitrektomi. Pasientene skal instrueres til å rapportere øyeblikkelig alle symptomer som kan være tegn på endoftalmitt.

Hver ampulle skal bare brukes til behandlingen av ett enkelt øye under én enkel vitrektomiprosedyre.

Det er ikke nødvendig med spesifikk modifisering av dosen for noen av de studerte populasjonene (f. eks. kjønn, eldre personer).

Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon kan fortynnes med en balansert saltoppløsning (BSS) (som pr ml inneholder følgende: natriumklorid, 6,4 mg; kaliumklorid, 0,75 mg; kalsiumklorid 0,48 mg; magnesiumklorid 0,3 mg; natriumacetat 3,9 mg; natriumcitrat 1,7 mg; natriumhydroksid og/eller saltsyre 6,5 til 8,5 for å oppnå ønskelig pH på 7,5; vann til injeksjonsvæsker) før den brukes under vitrektomi. Avhengig av kirurgens preferanser vil fortynningsområdet med balansert saltoppløsning vanligvis variere fra 1 til 10 eller 1 til 20. I en klinisk studie ble Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon administrert som en 2 mg/ml suspensjon ved å fortynne 0,05 ml av Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon med 0,95 ml steril irrigasjonsløsning. Etter denne fortynningen ble et volum på 100 mikroliter injisert i glasslegemet.

Viktig merknad: Triamcinolonacetamidkrystaller begynner å bunnfelle øyeblikkelig. Derfor skal oppløsningen blandes umiddelbart før instillasjon. Til å blande trekkes en liten steril luftboble inn i sprøyten (mindre enn diameteren på sprøyten) og endene på sprøyten vippes opp og ned slik at luftboblen beveger seg gjennom sprøyten. Dette hjelper med å fordele krystallene jevnt. Luftboblen skal fjernes og den klargjorte oppløsningen skal brukes øyeblikkelig.

For ytterligere instruksjoner vedrørende korrekt administrasjon/bruk av dette produktet, se pkt. 6.2 og 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon skal ikke brukes ved aktiv okulær herpes simplex.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Triesence er bare blitt benyttet som én enkelt intravitreal injeksjon ved diagnostisk bruk. Det finnes ingen tilgjengelige data for terapeutisk bruk og gjentatt eller langvarig bruk er ikke studert. Derfor skal ikke Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon benyttes i terapeutiske situasjoner.

Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon er utelukkende til intravitreal bruk. Det skal ikke administreres intravenøst. Streng aseptisk teknikk er obligatorisk (se pkt. 4.2 Administrasjonsmåte).

Triamcinolonacetamid er et glukokortikosteroid. Kortikosteroider kan maskere enkelte tegn på infeksjon, og nye eller latente infeksjoner kan oppstå ved bruk av disse. Redusert motstand og manglende mulighet til å lokalisere infeksjon kan forekomme ved bruk av kortikosteroider. Kortikosteroider kan øke etableringen av sekundære okulære infeksjoner grunnet sopp, bakterier eller virus (f.eks. vaccinia, varicella). Legen skal spørre pasienten om de nylig har hatt eller har pågående infeksjoner. Hvis en infeksjon forekommer under

behandling med kortikosteroider, skal den kontrolleres øyeblikkelig med passende antimikrobiell behandling. Bruken av kortikosteroider kan øke forekomsten av infeksjose komplikasjoner.

Kortikosteroider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med okulær herpes simplex, spesielt de med en underliggende autoimmun sykdom på grunn av risikoen for korneaperforasjon. Kortikosteroider **skal ikke brukes ved aktiv** okulær herpes simplex (se pkt. 4.3).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Som forventet ved intravitreale injeksjoner, kan forhøyet intraokulært trykk forekomme. Derfor må perfusjonen av det optiske nervehodet kontrolleres, og det intraokulære trykknivået skal håndteres på passende måte etter injeksjon. Risikoen for kortikosteroidindusert økt intraokulært trykk er større hos pasienter med risikofaktorer som f.eks. diabetes. Økt intraokulært trykk forbundet med injeksjoner med triamcinolonacetonid har blitt observert hos 20-60 % av pasientene når pasientene har blitt behandlet for terapeutiske indikasjoner. Dette kan føre til glaukom med mulig skade på synsnerven. Effekten på intraokulært trykk kan vare i opp til 6 måneder etter injeksjon og håndteres vanligvis gjennom topikal glaukombehandling. En liten prosentandel av pasientene kan ha behov for aggressiv ikke-topikal behandling. Intraokulært trykk samt perfusjon av det optiske nervehodet må overvåkes og håndteres på passende måte. Dette er spesielt viktig hos barn, ettersom faren for kortikosteroidindusert okulær hypertensjon kan være større hos pediatriske pasienter og kan oppstå tidligere enn hos voksne. Triesence er ikke godkjent for bruk hos pediatriske pasienter.

Det finnes ingen data vedrørende bruken av Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon hos pasienter med okulær hypertensjon eller glaukom, eller pasienter som har en historie med kronisk eller gjentatt okulær inflammasjon. Kirurgen skal vurdere risikoene grundig opp mot fordelene for å avgjøre om Triesence egner seg for bruk hos disse pasientene.

Forekomsten av infeksjos kulturpositiv endoftalmitt er på 0,5 % ved bruk for behandling av terapeutiske indikasjoner. Korrekt aseptisk teknikk skal alltid benyttes ved administrasjon av triamcinolonacetonid under vitrektomiprosedyrer for å forhindre risikoen for endoftalmitt. I tillegg skal pasienter overvåkes etter injeksjon slik at det er mulig å igangsette tidlig behandling dersom en infeksjon skulle oppstå.

Forlenget bruk av topikale og intravitreale kortikosteroider kan føre til katarakter, spesielt posterior subkapsulær katarakt (se pkt. 4.8). Denne risikoen er større hos pasienter med risikofaktorer som f.eks. diabetes.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Kaliuminnhold

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs. så godt som "kaliumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Det er ikke beskrevet klinisk relevante interaksjoner i sammenheng med Triesence.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede mengder data for bruk av Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt 5.3). Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Triesence 40mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon skal avstås fra.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført studier som evaluerer effekten av en okulær injeksjon av Triesence 40 mg/ml på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon vil bli brukt som del av en kirurgisk prosedyre. Effekten av prosedyren på pasientens syn kan ha en betydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten må informeres om at det er forbudt å kjøre eller bruke farlige maskiner etter operasjonen helt til skarpsynet går tilbake til normalt.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I to kliniske multisenterutprøvnninger ble 92 pasienter eksponert for en enkelt intravitreal injeksjon med omtrent 1 til 4 mg triamcinolonacetonid for visualisering under vitreoretinal operasjon. Rapporterte bivirkninger med triamcinolonacetonid i disse to utprøvnningene omfattet enkeltrapporter om forhøyet intraokulært trykk.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger er klassifisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger etter avtakende alvorlighetsgrad. Bivirkningene ble innhentet fra to kliniske utprøvnninger og spontane rapporter etter markedsføring.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Øyesykdommer	Mindre vanlig:	Økt intraokulært trykk.
	Ikke kjent:	Endoftalmitt, ikke-infeksiøs endoftalmitt, hypopyon, redusert skarpsyn, tåkesyn (se pkt 4.4)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data fra publisert litteratur: Førtifire (44) publiserte artikler som evaluerer bruken av triamcinolonacetonid ved triamcinolonassistert vitrektomi ble analysert for sikkerhetsdata. Forhøyet intraokulært trykk var den hyppigst rapporterte bivirkningen som pasientene i disse artiklene opplevde. Forhøyet intraokulært trykk som oppsto i løpet av perioden som umiddelbart etterfulgte operasjonen var forbigående. Forhøyet intraokulært trykk er en vanlig postoperativ komplikasjon ved vitrektomi, og i noen av disse artiklene ble forhøyet intraokulært trykk spesifikt ansett for å være uten tilknytning til triamcinolonacetonid.

Skriftlig rapporterte hendelser ved bruk av triamcinolonacetonid for visualisering under vitrektomi er gjengitt nedenfor. De fleste av disse hendelsene skyldtes sannsynligvis den kirurgiske prosedyren, men en mulig årsakssammenheng kan ikke utelukkes. Disse hendelsene omfattet (i alfabetisk rekkefølge): dannelse eller videre progresjon av katarakt, korneal defekt (vedvarende defekt i hornhinneepitelet, lesjoner, eller fordunkling), ødem (cystoid, makuløs, eller korneal), dannelsen av fibrøse membraner (subretinale,

neovaskulære eller preretinale), blødning (i glasslegemet, subretinalt, eller intraretinalt), forskyvning av intraokulær linse, intraoperativ blødning, irissyneki, arrvev på makula, øyebetennelse, ugjennomsiktig korneal stroma, bakre kapselruptur, proliferativ vitreoretinopati (PVR), netthinneløsning, netthinneruptur og netthinnetårer. I de fleste tilfellene forsvant rester av triamcinolonacetonid uten inngrep og ble ikke forbundet med noen form for komplikasjoner.

Man har merket seg at forhøyet intraokulært trykk, endoftalmitt og dannelse/videreutvikling av katarakt (grå stær) forekommer hyppigere når triamcinolonacetonid eller andre kortikosteroider har blitt brukt til terapeutiske indikasjoner, sammenlignet med bruk for visualisering (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon skal ikke brukes til pasienter under 18 år, da effektiviteten og sikkerheten for denne aldersgruppen ikke er klarlagt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering har blitt rapportert. I og med at produktet administreres av en lege under kontrollerte forhold er risikoen for utilsiktet pasientoverdosering minimal eller ubetydelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, anti-inflammatoriske midler, kortikosteroider, usammensatte, ATC-kode: S01BA05

Virkningsmekanisme

Triamcinolonacetonid er et glukokortikosteroid som har blitt brukt som et betennelseshemmende middel i behandlingen av ulike øyesykdommer.

Farmakodynamiske effekter

Etter intravitreal injeksjon, vil fordelingen av vannløslige triamcinolonacetonidpartikler inne i det bakre kammeret gi kontrast til de gjennomsiktige glasslegemet og membranene. Derfor er intraokulær triamcinolonacetonid indisert til bruk ved vitrektomi for å visualisere glasslegemet, den indre avgrensende membranen, og patologiske epiretinale membraner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effektiviteten til Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon ble undersøkt i to fase-III, observatørmaskerte, kliniske multisenterstudier. I de to kliniske studiene ble Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon i doser på opp til 4 mg administrert gjennom en kirurgisk port inn i øyet på alle pasientene (32 pasienter i én klinisk utprøving, og 60 pasienter i en annen klinisk utprøving). Kirurgene fjernet så mye av produktet som mulig før operasjonene ble avsluttet. Videoopptakene som ble registrert under hver av operasjonene, og registrering av visualisering før og etter injeksjon med studielegemidlet ble evaluert for visualiseringsgrad av en uavhengig maskert leser. Etter studieoperasjonen gjennomførte alle pasientene sikkerhetsevaluering på dag 1, dag 3 og dag 7 (avsluttende besøk). Resultater fra begge studiene viste at Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon er svært effektiv når det brukes som en hjelp til visualisering under vitrektomi hos voksne og eldre pasienter.

Utformingen av de kliniske studiene gjorde det mulig for kirurgene å bruke varierende mengder med Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon etter eget skjønn med en total dose på omtrent 1 til 4 mg. Analyse av undergrupper som ble utført på én klinisk studie, viste samsvaret mellom funnene på tvers av

undergruppene samt lignende resultater totalt. Dette indikerer at dosen har en minimal effekt på suspensjonens effektivitet når den brukes som et kontrast-/avbildningsmiddel for å forenkle visualisering under pars plana vitrektomi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til triamcinolonacetonid i kammervannet har blitt vurdert hos 5 pasienter etter en enkel intravitreal administrasjon (4 mg) av triamcinolonacetonid. Prøver av kammervannet ble hentet inn fra 5 pasienter (5 øyne) via en paracentese i fremre kammer på dag 1, 3, 10, 17 og 31 etter injeksjon. Toppkonsentrasjoner av triamcinolon i kammervannet varierte fra 2151 til 7202 ng/ml, halveringstid 76 til 635 timer, og området under kurven for konsentrasjon-tid (AUC_{0-t}) fra 231 til 1911 ng.h/ml etter enkel intravitreal administrasjon. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid var på $18,7 \pm 5,7$ dager i 4 ikke-vitrektomiserte øyne (4 pasienter). Hos en pasient som hadde gjennomført vitrektomi (1 øye), var eliminasjonshalveringstiden for triamcinolon fra glasslegemet mye raskere (3,2 dager) i forhold til pasienter som ikke hadde gjennomført vitrektomi. Den farmakokinetiske profilen for Triesence ble vurdert i den kliniske studien C-08-055. I denne studien ble plasmakonsentrasjonen av triamcinolonacetonid målt i en undergruppe pasienter (n = 22) for å vurdere systemisk eksponering til triamcinolonacetonid etter instillering av triamcinolonacetonid i suspensjon i øyehulen for visualisering under pars plana-vitrektomi. Blodprøver ble samlet inn på dag 0 før dose og 3 timer (± 1 time) etter instillering av triamcinolonacetonid i suspensjon, og på dag 7. Hos 2 av 22 pasienter var triamcinolonacetonid kvantifiserbar i plasma 3 timer etter administrasjon av Triesence på dag 0. På dag 7 var det ingen pasienter med kvantifiserbar plasmakonsentrasjon av triamcinolonacetonid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data for triamcinolonacetonid viser ingen spesielle farer for mennesker. Doserelaterte teratogene virkninger hos rotter og kaniner som mottok triamcinolonacetonid omfattet ganespalte og/eller intern hydrocefalus og aksiale defekter i skjelettet, mens virkningene som ble observert hos aper var misdannelser i hodeskallen. Disse effektene forekom ved doseringer som er lik eller lavere enn de som produseres ved administrasjon av en injeksjon på 4 mg triamcinolonacetonid i øyet på en person som veier 50 kg. Observerte funn i disse reproduksjonstoksicitetsstudiene av triamcinolonacetonid er lik de man observerer med andre kortikosteroider. Det at den administrerte dosen av triamcinolonacetonid bare forblir i øyet den tiden det kirurgiske inngrepet varer, betyr at risikoen for potensielle bivirkninger knyttet til prenatal eksponering til triamcinolonacetonid reduseres. Derfor, med unntak av toksisitetseffektene for reproduksjon og utvikling nevnt ovenfor, ble effekten av triamcinolonacetonid i ikke-kliniske studier bare observert ved en eksponering som ble ansett for å være tilstrekkelig over maksimal human eksponering etter intraokulær bruk slik at det foreligger liten relevans til klinisk bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumkarboksymetylcellulose
Polysorbat 80
Kaliumklorid
Kalsiumklorid (dihydrat)
Magnesiumklorid (heksahydrat)
Natriumacetat (trihydrat)
Natriumsitrat
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Saltsyre (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Når hetteglasset er åpnet må suspensjonen brukes øyeblikkelig.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Oppbevaringsbetingelser etter åpning av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type 1 glass til engangsbruk med kork av klorobutyl og en aluminiumshette. Hvert hetteglass inneholder 1 ml suspensjon. Hvert av de merkede hetteglassene er forseglet i en blister av polykarbonat med et foliemateriale som viser om pakningen har blitt tuklet med, og oppbevares i en eske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Bruk ikke Triesence 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon dersom hetteglasset er sprukket eller skadet på noen måte.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS
Postboks 4284 Nydalen
0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

09-7061

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. juli 2011
Dato for siste fornyelse: 16. mars 2016

10. OPPDATERINGSDATO

25.08.2023