

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REMODULIN 1 mg/ml infuusioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdessä millilitrassa on treprostiinilnatriumia vastaten 1 mg treprostiinia.

Yhdessä 20 millilitran injektio­p­ul­los­sa liuosta on treprostiinilnatriumia vastaten 20 mg treprostiinia (natriumsuola muodostuu *in situ* lopputuotteen valmistuksen aikana).

Apuaineet

Natrium: 74,04 mg 20 ml:n injektio­p­ul­los­sa

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos (ihonalaiseen tai laskimonsisäiseen käyttöön).
Kirkas liuos, jonka väri vaihtelee värittömästä lievästi keltaiseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Idiopaattisen tai perinnöllisen pulmonaalihypertension (PAH) hoito rasi­tu­to­leranssin parantamiseksi ja taudin oireiden lievittämiseksi potilailla, joiden taudin vaikeusaste on luokiteltu New York Heart Association (NYHA) -luokituksen toiminnalliseen luokkaan III.

4.2 Annostus ja antotapa

Remodulin annetaan jatkuvana ihon alle annettavana tai laskimonsisäisenä infuusiona. Keskuslaskimokatetrien pitkäaikaiskäyttöön liittyvien riskien vuoksi, vakavat verenkierron infektiot mukaan lukien, (laimentamaton) ihonalainen infuusio on suositeltavin antotapa. Jatkuvaa laskimonsisäistä infuusiota tulee käyttää vain niillä potilailla, joiden tila on stabiloitu ihonalaisen treprostiini-infuusion avulla ja joille kehittyy sietokyvyttömyys ihonalaista antoreittiä kohtaan, ja joiden kohdalla kyseisiä riskejä pidetään hyväksyttävänä.

Hoito tulee aloittaa ja sen tulee tapahtua ainoastaan pulmonaaliverenpaineen hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja seurannassa.

Aikuiset

Prostasykliinihoidon aloittaminen ensimmäistä kertaa

Hoito aloitetaan lääkärin tarkassa valvonnassa paikassa, jossa voidaan antaa tehohoitoa.

Aloitukseen suositeltu infuusionopeus on 1,25 ng/kg/min. Jos tämä aloitusannostus on huonosti siedetty, infuusionopeudeksi vähennetään 0,625 ng/kg/min.

Annostuksen muuttaminen

Infuusionopeutta lisätään lääkärin valvonnassa 1,25 ng/kg/min lisäyksinä viikkoa kohden neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja sen jälkeen 2,5 ng/kg/min viikossa.

Annostusta muutetaan yksilöllisesti ja lääkärin valvonnassa sellaisen ylläpitoannostuksen löytämiseksi, jolla oireet lievenevät ja jonka potilas sietää.

Hoidon vaikutus säilyi tärkeimmissä 12 viikon tutkimuksissa ainoastaan, jos annosta nostettiin keskimäärin 3–4 kertaa kuukaudessa. Jatkuvien annostuksen muuttamisten tarkoituksena on saavuttaa annos, joka lievittää pulmonaalihypertension oireita ja minimoi Remodulin-valmisteen liialliset farmakologiset vaikutukset.

Haittavaikutukset, kuten punoitus, päänsärky, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli ovat tavallisesti annetusta treprostiniliannoksesta riippuvaisia. Ne saattavat hävitä hoidon edetessä, mutta jos ne jatkuvat tai potilas ei siedä niitä, infuusionopeutta voidaan vähentää niiden voimakkuuden vähentämiseksi.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden keskimääräiset annokset 12 kuukauden jälkeen olivat 26 ng/kg/min, 24 kuukauden jälkeen 36 ng/kg/min ja 48 kuukauden jälkeen 42 ng/kg/min.

Ylipainoisilla potilailla (joiden paino ≥ 30 % yli ihannepainon) alkuannoksen ja sitä seuraavien annoslisäysten tulee perustua ihannepainoon.

Remodulin-hoidon äkillinen keskeyttäminen tai nopeasti tehtävät annostuksen huomattavat pienennykset voivat aiheuttaa rebound-ilmionä pulmonaalihypertension pahenemisen. Sen vuoksi on suositeltavaa, ettei Remodulin-hoitoa keskeytetä, ja että infuusio käynnistetään mahdollisimman pian uudelleen äkillisen vahingossa tapahtuneen annoksen pienennyksen tai annostelun keskeytyksen jälkeen. Lääketieteellisen koulutuksen saaneen hoitohenkilökunnan tulee valita paras vaihtoehto Remodulin-hoidon uudelleen aloitukseen tapauskohtaisesti. Useimmissa tapauksissa Remodulin-infuusio voidaan aloittaa uudelleen muutaman tunnin keskeytyksen jälkeen samalla annostelunopeudella. Pitempiaikainen keskeytys voi edellyttää Remodulin-annoksen uudelleen titrausta.

Iäkkäät

Remodulin-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi 65-vuotiaita ja sitä vanhempia potilaita, jotta olisi voitu määrittää, onko hoitovaste heillä erilainen verrattuna nuorempiin potilaisiin. Populaatiofarmakokinetiikka-analyysissä treprostinilin puhdistuma plasmasta oli 20 % alhaisempi. Yleisesti tulee noudattaa varovaisuutta, kun valitaan annosta vanhuspotilaalle, ja tulee ottaa huomioon useammin esiintyvä heikentynyt maksan, munuaisten tai sydämen toiminta, samanaikainen muu sairaus tai muu lääkehoito.

Lapset ja nuoret

Käytöstä alle 18-vuotiaille potilaille on vähän tietoa. Käytettävissä olevien kliinisten tutkimusten perusteella ei voida arvioida, voidaanko aikuisille suositellun annostusohjelman tehoa ja turvallisuutta yleistää lasten ja nuorten hoitoon.

Riskipopulaatiot

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, Child-Pugh-luokka A, plasman treprostinilin AUC (plasmapitoisuus/aika-käyrän alle jäävä pinta-ala) on 260 % suurempi ja keskivaikkea maksan vajaatoimintaa sairastavilla, Child-Pugh-luokka B, 510 % suurempi. Treprostinilin puhdistuma plasmasta oli vähentynyt jopa 80 prosentilla lievää tai keskivaikkea maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Sen vuoksi maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta

suuremman systeemisen altistuksen riskin vuoksi, joka voi heikentää hoidon siedettävyyttä ja johtaa annosriippuvaisten haittavaikutusten lisääntymiseen.

Remodulin-valmisteen aloitusannosta tulee pienentää annokseen 0,625 ng/kg/min ja annostuksen lisäykset on tehtävä varovaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Treprostinili ei poistu dialyysillä [katso Farmakokineettiset ominaisuudet (5.2)].

Siirtyminen laskimonsisäiseen epoprostenolihoitoon

Kun potilaan tila edellyttää siirtymistä laskimoon annettavaan epoprostenolihoitoon, siirtymävaiheen on tapahduttava lääkärin tarkassa valvonnassa. Ohjaavana tietona voi olla hyvä huomioida seuraava siirtymävaiheen hoito-ohjelmaehdotus. Treprostinili-infuusiota pienennetään ensin hitaasti 2,5 mg/kg/min. Kun uusi treprostiniliannostus on ollut käytössä vähintään tunnin ajan, epoprostenolihoito voidaan aloittaa annostuksella enintään 2 ng/kg/min. Tämän jälkeen treprostiniliannosta pienennetään vähintään 2 tunnin väliajoin ja samaan aikaan epoprostenoliannostusta lisätään vähitellen sen jälkeen, kun aloitusannostus on ollut käytössä vähintään yhden tunnin ajan.

Antotapa

Anto jatkuvana ihonalaisena infuusiona

Remodulin annetaan jatkuvana ihonalaisena infuusiona subkutaanikatetrin kautta mukana kannettavan infuusiopumpun avulla.

Jotta voidaan välttää mahdolliset keskeytykset lääkkeen annossa, potilaalla on oltava varalla toinen infuusiopumppu ja ihonalaiseen antoon tarkoitettuja infuusiotarvikkeita saatavilla siltä varalta, että laitteissa ilmenee toimintahäiriö.

Laimentamattoman Remodulinin ihonalaiseen antoon käytettävän ulkoisen mukana kannettavan infuusiopumpun tulee olla ominaisuuksiltaan:

- 1) pieni ja kevyt
- 2) infuusionopeuden säädettävyys noin 0,002 ml/tunti lisäyksinä
- 3) varustettu tukkeuman, akun tyhjentymisen, ohjelmavirheen ja toimintahäiriön hälyttimellä
- 4) tarkkuus $\pm 6\%$ ohjelmoidusta antonopeudesta
- 5) ylipainetoimintainen (jatkuva tai jaksottainen).

Säiliön materiaalina tulee olla polyvinyylikloridi, polypropyleeni tai lasi.

Potilaille on opetettava erittäin tarkkaan pumpun käyttö, ohjelmointi, ja infuusiojärjestelmän kytkeminen ja huolto.

Infuusiolinjan huuhteleminen sen ollessa kytkettynä potilaaseen voi johtaa tahattomaan yliannostukseen.

Infuusionopeudet ∇ (ml/h) lasketaan seuraavalla laskukaavalla:

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

D = määrätty annostus ng/kg/min

W = potilaan paino kilogrammoina

Remodulin on saatavana pitoisuuksina 1, 2,5, 5 ja 10 mg/ml.

Ihonalainen Remodulin-infuusio **annetaan laimentamatta** lasketulla nopeudella (ml/h), joka perustuu potilaalle määrättyyn annokseen (ng/kg/min), hänen painoonsa (kg) ja injektioapullossa olevan Remodulin-valmisteen vahvuuteen (mg/ml). Yksittäinen laimentamaton Remodulin-valmistetta sisältävä säiliö (ruisku) tulee käyttää 72 tunnin kuluessa 37 °C:een lämpötilassa. Ihonalaisen infuusion nopeus lasketaan seuraavan kaavan mukaan:

$$\text{Ihonalaisen infuusion nopeus (ml/h)} = \frac{\text{Annos (ng/kg/min)} \times \text{Paino (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Remodulin-valmisteen vahvuus (mg/ml)}}$$

*Muuntokerroin $0,00006 = 60 \text{ min/h} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

Seuraavassa on *ihonalaista infuusiota* koskevia esimerkkilaskelmia:

Esimerkki 1:

Jos 60 kg painavalle potilaalle käytetään suositeltua aloitusannosta 1,25 ng/kg/min Remodulin-valmistetta, jonka vahvuus on 1 mg/ml, infuusionopeus lasketaan seuraavasti:

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

Esimerkki 2:

Jos 65 kg painavan potilaan annos on 40 ng/kg/min Remodulin-valmistetta, jonka vahvuus on 5 mg/ml, infuusionopeus lasketaan seuraavasti:

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

Taulukossa 1 on ohjeet **ihonalaisen** Remodulin 1 mg/ml -infuusion antonopeudesta eripainoisille potilaille, mikä vastaa annostusta annostukseen 42,5 ng/kg/min saakka.

Taulukko 1

Ihonalaiseen annosteluun tarkoitetun pumpun infuusionopeusasetukset (ml/h) Remodulinin antoa varten treprostinilipitoisuuden ollessa 1 mg/ml

Annostus (ng/kg/min)	Potilaan paino (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	0,004	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	0,037	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	0,095	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	0,216	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

Tummennetut ruudut osoittavat suurimman infuusionopeuden käytettäessä kolmen päivän välein vaihdettavaa ruiskua

Anto jatkuvana laskimosisäisenä infuusiona (ulkoisella mukana kannettavalla pumpulla)

Remodulin annetaan jatkuvana laskimosisäisenä infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta ulkoisen mukana kannettavan infuusiopumpun avulla. Se voidaan antaa myös väliaikaisesti mieluummin suureen laskimoon asennetun perifeerisen laskimokatetrin kautta. Pitempään kuin muutamia tunteja kestävään perifeeriseen infuusioon voi liittyä kohonnut laskimotukkotulehduksen riski (ks. kohta 4.8).

Lääkkeen annon mahdollisten keskeytysten välttämiseksi potilaalla on oltava käytössään varainfuusiopumppu ja infuusiotarvikkeita annostelulaitteiston toimintahäiriöiden varalta.

Laimennetun Remodulinin laskimosisäiseen antoon käytettävän ulkoisen mukana kannettavan infuusiopumpun tulee olla ominaisuuksiltaan:

- 1) pieni ja kevyt
- 2) infuusionopeuden säädettävyys noin 0,05 ml/tunti lisäyksinä. Tyypillinen infuusionopeus 0,4–2 ml/tunti.
- 3) varustettu tukkeuman, akun tyhjentymisen, ohjelmavirheen ja toimintahäiriön hälyttimellä
- 4) tarkkuus $\pm 6\%$ ohjelmoidusta tuntiannoksesta tai parempi
- 5) ylipainetoimintainen. Säiliön materiaalina tulee olla polyvinyylidikloridi, polypropyleeni tai lasi.

Remodulin laimennetaan joko injektiokäyttöön tarkoitetulla steriilillä vedellä tai 0,9-prosenttisella (paino/tilavuus) natriumkloridi-injektioilla. Se annetaan laskimosisäisesti jatkuvana infuusiona, joko

kirurgisesti asennetun keskuslaskimokatettrin tai väliaikaisesti perifeerisen laskimokanyylin kautta laskimonsisäiseen lääkkeen annosteluun tarkoitetun infuusiopumpun avulla.

Sopivaa ulkoista mukana kannettavaa infuusiopumppua ja -säiliötä käytettäessä valitaan ensin ennalta määritelty laskimonsisäinen infuusionopeus, jotta saavutetaan halutun mittainen infuusion kesto. Laimennetun Remodulin-valmisteinfuusion enimmäiskesto on 24 tuntia (ks. kohta 6.3).

Laskimonsisäiseen infuusioon käytettävien infuusiojärjestelmien säiliön tilavuus on yleensä 20, 50 tai 100 ml. Vaadittavan laskimonsisäisen infuusion nopeuden (ml/h) sekä potilaan annoksen (ng/kg/min) ja painon (kg) määrittämisen jälkeen laimennetun laskimonsisäisesti annettavan Remodulin-valmisteen vahvuus (mg/ml) lasketaan seuraavan kaavan mukaan:

1. vaihe

$$\frac{\text{Laimennetun laskimonsisäisesti annettavan Remodulin-valmisteen vahvuus (mg/ml)}}{\text{Laskimonsisäisen infuusion nopeus (ml/h)}} = \frac{\text{Annos (ng/kg/min)} \times \text{Paino (kg)} \times 0,00006}{\text{Laskimonsisäisen infuusion nopeus (ml/h)}}$$

Säiliön koon edellyttämä Remodulin-valmisteen määrä tarvittavan laskimonsisäisesti annettavan Remodulin-vahvuuden saavuttamiseksi voidaan tällöin laskea seuraavan kaavan mukaan:

2. vaihe

$$\text{Remodulin-valmisteen määrä (ml)} = \frac{\text{Laimennetun laskimonsisäisesti annettavan Remodulin-valmisteen vahvuus (mg/ml)}}{\text{Remodulin-pullon vahvuus (mg/ml)}} \times \text{Laimennetun Remodulin-liuoksen kokonaismäärä säiliössä (ml)}$$

Säiliöön lisätään laskelman mukainen määrä Remodulin-valmistettä sekä riittävä määrä laimennusainetta (injektiokäyttöön tarkoitettua steriiliä vettä tai 0,9-prosenttista (paino/tilavuus) natriumkloridinjektioliuosta) jotta saavutetaan haluttu kokonaistilavuus säiliössä.

Seuraavassa on *laskimonsisäistä infuusiota* koskevia esimerkkilaskelmia:

Esimerkki 3:

Jos 60 kg painavalle henkilölle käytetään annosta 5 ng/kg/min ja ennalta määritelty laskimonsisäisen infuusion nopeus on 1 ml/h ja säiliön tilavuus on 50 ml, laimennettu laskimonsisäisesti annosteltava Remodulin-liuoksen vahvuus lasketaan seuraavasti:

1. vaihe

$$\begin{array}{l} \text{Laimennetun} \\ \text{laskimonsisäisen} \\ \text{Remodulin-} \\ \text{valmisteen} \\ \text{vahvuus} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \quad \times \quad 60 \text{ kg} \quad \times \quad 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ \text{(18 000 ng/ml)}$$

0,018 mg/ml:n laimennetun Remodulin-kokonaistilavuuden ja 50 ml:n kokonaistilavuuden edellyttämä Remodulin-valmisteen määrä (kun käytössä on pakkaus, jonka vahvuus on 1 mg/ml) lasketaan seuraavasti:

2. vaihe

$$\begin{array}{l} \text{Remodulin-valmisteen} \\ \text{määrä} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Esimerkin 3 mukaisen henkilön tarvitsema laimennetun, laskimonsisäisesti annettavan Remodulin-valmisteen vahvuus saataisiin siis lisäämällä sopivaan säiliöön 0,9 millilitraa Remodulin-valmistetta, jonka vahvuus on 1 mg/ml, sekä sopivaa laimennusainetta, niin että säiliössä on yhteensä 50 ml liuosta. Esimerkin mukaisessa tilanteessa pumpun infuusionopeudeksi asetettaisiin 1 ml/h.

Esimerkki 4:

Jos 75 kg painavalle henkilölle käytetään annosta 30 ng/kg/min ja ennalta määritelty laskimonsisäisen infuusion nopeus on 2 ml/h ja säiliön tilavuus on 100 ml, laimennettu laskimonsisäisesti annosteltavan Remodulin-liuoksen vahvuus lasketaan seuraavasti:

1. vaihe

$$\begin{array}{l} \text{Laimennetun} \\ \text{laskimonsisäisen} \\ \text{Remodulin-} \\ \text{valmisteen} \\ \text{vahvuus} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \quad \times \quad 75 \text{ kg} \quad \times \quad 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67 500 ng/ml)}$$

0,0675 mg/ml:n laimennetun Remodulin-kokonaistilavuuden ja 100 ml:n kokonaistilavuuden edellyttämä Remodulin-valmisteen määrä (kun käytössä on pakkaus, jonka vahvuus on 2,5 mg/ml) lasketaan seuraavasti:

2. vaihe

$$\begin{array}{l} \text{Remodulin-valmisteen} \\ \text{määrä} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

Esimerkin 4 mukaisen henkilön tarvitsema laimennetun, laskimonsisäisesti annettavan Remodulin-valmisteen vahvuus saataisiin siis lisäämällä sopivaan säiliöön 2,7 millilitraa Remodulin-valmistetta, jonka vahvuus on 2,5 g/ml, sekä sopivaa laimennusainetta, niin että säiliössä on yhteensä 100 ml liuosta. Esimerkin mukaisessa tilanteessa pumpun infuusionopeudeksi asetettaisiin 2 ml/h.

Taulukossa 2 on ohjeet Remodulin-valmisteen (vahvuus 1 mg/ml) määristä (millilitroina) valmistettaessa laimennoksia säiliöihin, joiden tilavuus on 20 ml, 50 ml tai 100 ml (jolloin vastaava infuusionopeus on 0,4, 1, tai 2 ml/h) eri painoisille potilaille; suurin annos 42,5 ng/kg/min.

Taulukko 2

Kaseteissa tai ruiskuissa laimennettavan Remodulin-valmisteen (1,0 mg/ml) tilavuus (ml)																
20 ml (infuusion nopeus 0,4 ml/h), 50 ml (infuusion nopeus 1 ml/h), 100 ml:n kasetti (infuusion nopeus 2 ml/h)																
Annos (ng/kg/min)	Potilaan paino (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

Jatkuvaa ulkoisella mukana kannettavalla pumpulla annettavaa laskimonsisäistä infuusiohoitoa saavien potilaiden opastus

Hoidosta vastaavan henkilökunnan on varmistettava, että potilas on saanut asianmukaista opastusta ja osaa käyttää valittua infuusiolaitetta. Henkilökohtaista opastusta ja valvontaa tulee jatkaa, kunnes potilaan arvioidaan pystyvän vaihtamaan infuusion, muuttamaan infuusionopeutta/annosta ohjeen mukaan sekä selviytymään infuusiolaitteen tavallisista toimintahäiriöistä. Potilaalle tulee neuvoa Remodulin-säiliön käyttöön ja infuusiolaitteen letkujen ja liittimien valmisteluun liittyvä asianmukainen aseptinen tekniikka. Potilaalle on annettava joko pumpun valmistajan tai hoitavan lääkärin erikseen laatimat kirjalliset ohjeet. Ohjeisiin tulee sisältyä lääkkeen normaalin annostelun edellyttämät toimet, ohjeet tukkeutumien ja muiden pumpun toimintahäiriöiden varalta, sekä tiedot siitä, keneen tulee ottaa yhteyttä hätätilanteessa.

Kateetriin liittyvän verenkierron infektioriskin minimointi käytettäessä ulkoista mukana kannettavaa pumppua

Seuraaviin seikkoihin tulee kiinnittää erityistä huomiota katetrista aiheutuvien verenkierron infektioiden välttämiseksi potilaille, jotka saavat Remodulin-infuusiohoitoa laskimonsisäisesti ulkoista mukana kannettavaa pumppua käyttäen (ks. kohta 4.4). Ohjeistus noudattaa parhaita tämänhetkisiä katetreihin liittyvien verenkierron infektioiden torjuntaan tähtäviä hoitokäytäntöjä, ja se käsittää seuraavaa:

Yleiset periaatteet

- kalvosimella varustetun ja tunneloidun keskuslaskimokatetrin käyttö, jossa on mahdollisimman vähän portteja.
- keskuslaskimokatetrin asennus steriiliä tekniikkaa noudattaen.
- asianmukaisen käsihygienian ja aseptisen tekniikan noudattaminen katetrin asennuksen, vaihdon, käytön ja korjauksen yhteydessä sekä katetrin sisäänmenokohtaa tutkittaessa ja/tai siteen vaihdon yhteydessä.
- katetrin sisäänmenokohta tulee peittää steriilillä taitoksella (joka vaihdetaan joka toinen päivä) tai steriilillä läpinäkyvällä puoliläpäisevällä kalvolla (joka vaihdetaan vähintään kerran viikossa).
- side tulee vaihtaa mikäli se kastuu, löystyy tai likaantuu sekä aina katetrin sisäänmenokohdan tutkimuksen jälkeen.
- paikallisesti käytettäviä antibioottivoiteita ei tule käyttää, koska ne voivat edistää sieni-infektioiden ja antibioottiresistenttien bakteerien kasvua.

Laimennetun Remodulin-liuoksen käytön kesto

- laimennettu valmiste tulee käyttää 24 tunnin kuluessa.

0,2 mikronin suodattimen käyttö infuusiojärjestelmässä

- infuusioletkun ja katetrin kannan välillä on oltava 0,2 mikronin suodatin, joka vaihdetaan 24 tunnin välein infuusiosäiliön vaihdon yhteydessä.

Lisäksi katetrin kannan hoitoon liittyy kaksi suositusta, joilla voi olla tärkeä merkitys veden kautta välittyvien gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamien veri-infektioiden ehkäisemiseksi. Nämä koskevat seuraavia seikkoja:

Umpikantaisen katetrin käyttö

- umpikantaisen katetrin käyttö (jossa on jaettu väliseinä mielummin kuin mekaaninen venttiili) varmistaa, että katetrin lumen pysyy suljettuna aina infuusiojärjestelmän ollessa irrotettuna. Tämä estää mikrobikontaaminaation riskin.
- umpikantainen katetri, jossa on jaettu väliseinä tulee vaihtaa 7 päivän välein.

Infuusiojärjestelmän sisäiset Luer-liitännät

Veden kautta kulkeutuvien gram-negatiivisten bakteerien kontaminaation riski kasvaa, mikäli järjestelmän sisäinen Luer-liitäntä on märkä joko infuusioletkun tai umpikantaisen katetrin vaihdon aikana. Sen vuoksi:

- uimista ja katetrin kannan upottamista veteen tulee välttää.
- umpikantaista katetria vaihdettaessa Luer-liitännän liitinlangoissa ei tulisi näkyä lainkaan vettä.
- infuusioletku tulee irrottaa umpinaisesta katetrin kannasta ainoastaan 24 tunnin välein vaihdon aikana.

Jatkuvan laskimoinfuusion antaminen kokonaan sisäisesti implantoitavalla pumpulla, joka on tarkoitettu Remodulinin antamiseen laskimonsisäisesti.

Remodulin voidaan antaa jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona keskuslaskimokatetrilla käyttäen leikkauksessa asennettua kokonaan sisäisesti implantoitavaa infuusiopumppua, joka on tarkoitettu Remodulinin laskimonsisäiseen antamiseen ja varustettu hälyttimellä (johon sisältyy tukkeutumisen ja alhaisen akun varauksen hälytykset) ja sisäisellä 0,22 µm:n suodattimella, joka rajoittaa veren kautta tarttuvan infektion riskiä. Kiinteän virtausnopeuden omaavia implantoitavia pumppuja on saatavana eri säiliön tilavuuksin/mallein, joilla voidaan antaa sopiva yksilöllinen annos infuusiona ja välttää ali- ja yliannostustilanteet. Välikalvon käyttöään tulee olla vähintään 500 pistosta täyttöportin ja 250 pistosta katetriportin osalta.

Noudata tarkasti pumpun valmistajan käyttöopasta pumpun valmistelun, implantoinnin, valvonnan ja uudelleentäyttämisen osalta

Käytettävissä olevien vakautta koskevien koetulosten perusteella suositellaan, jos mahdollista, käyttämään implantoitavan pumpun säiliön täyttämässä suurempaa pitoisuutta kuin 0,5 mg/ml (katso kohta 6.3). Täydelliset tiedot painon ja pumpun ominaisuudet huomioivia laskelmia varten ovat saatavissa pumpun valmistajan käsikirjasta.

Jatkuva laskimonsisäinen infuusio implantoitavalla pumpulla tulee rajata sellaisten valikoitujen potilaiden hoitoon, jotka kestävät kyseisen toimenpiteen ja joiden on jo osoitettu sietävän treprostinilia, jotka on jo vakautettu treprostinili-infuusiolla ja joille kehittyy yliherkkyys, he eivät ole sopivia tai kieltäytyvät ihonalaisesta tai laskimonsisäisestä antotavasta ulkoisella kannettavalla pumpulla.

Alkuannos implantoitavalla pumpulla on sama kuin vakaa annettu annos ulkoisella infuusiopumpulla antotapojen vaihtamishetkellä. Implantoitavaa pumppua ei ole tarkoitettu alkuannoksen säätämiseen.

Vain pätevät ja infuusiojärjestelmän toimintaan ja käyttöön koulutuksen saaneet lääkärit saavat implantoida infuusiopumpun.

Pumpun saa täyttää uudelleen sairaalassa vain infuusiojärjestelmän toiminnasta ja käytöstä koulutuksen saaneet pätevät terveydenhuollon ammattihenkilöt noudattaen valmistajan käyttöopasta ja jotka pystyvät hoitamaan pumppua ympäröivään ihonalaiskudokseen tapahtuvan treprostinilin tahattoman pistoksen tai vuodon mahdollisesti aiheuttamia komplikaatioita.

Kiinteän virtausnopeuden implantoitavissa infuusiopumpuissa voi esiintyä poikkeamia infuusionopeudessa niiden käytön aikana. Implantoidun pumpun turvallinen kliininen käyttö varmistetaan siten, että pumpun käyttöön perehtynyt terveydenhuollon ammattihenkilö vertaa todellista kliinistä virtausnopeutta mittaamalla jokaisella uudelleentäyttökerralla pumpussa jäljellä olevan lääkemäärän. Asianmukaiset toimenpiteet on määriteltävä jokaisella uudelleentäyttökerralla noudattamalla pumpun valmistajan käsikirjaa.

Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan välittömästi yhteyttä hoitavaan sairaalaan tukkeutumishälytyksen lauetessa.

4.3 Vasta-aiheet

- tiedossa oleva yliherkkyys treprostinilille tai jollekin sen aineosista.
- laskimotukokseen liittyvä pulmonaalihypertensio.
- vaikeasta sydämen vasemman kammion toimintahäiriöstä johtuva sydämen kongestiivinen vajaatoiminta.
- vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).
- aktiivinen maha-suolikanavan haavauma, kallonsisäinen verenvuoto, vamma tai muu verenvuotosairaus.
- synnynnäinen tai myöhemmin ilmaantunut läppävika, johon liittyy kliinisesti merkittäviä pulmonaalihypertensiosta riippumattomia sydänlihaksen toimintahäiriöitä.

- Vakava sydänverisuonisairaus tai epästabili rintakipu; sydäninfarkti viimeisten kuuden kuukauden aikana; hoitamaton sydämen vajaatoiminta, jos potilas ei ole tarkassa lääkärin seurannassa; vakavat rytmihäiriöt; aivoverenkierron häiriöt (esim. TIA, aivohalvaus) viimeisten kolmen kuukauden aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Päätettäessä Remodulin-hoidon aloittamisesta tulee huomioida, että jatkuvaa infuusiota on hyvin todennäköisesti jatkettava pitkäkestoisesti. Näin potilaan kyky hyväksyä ihonalainen katetri ja infuusiopumppu sekä kyky huolehtia niistä on arvioitava tarkoin.

Treprostiiniili on tehokas keuhkojen ja systeemisen verenkierron verisuonia laajentava lääkeaine. Potilailla, joilla systeeminen valtimopaine on matala, treprostiiniilihoito voi lisätä systeemisen hypotension vaaraa. Hoitoa ei suositella annettavaksi potilaille, joiden systolinen valtimopaine on alle 85 mmHg.

On suositeltavaa, että systeemistä verenpainetta ja pulssia tarkkaillaan annostuksen muutosten aikana ja neuvotaan lopettamaan infuusio, jos hypotensio-oireita ilmenee, tai jos systolinen verenpaine on alle 85 mmHg.

Remodulin-hoidon äkillinen keskeyttäminen tai nopeasti tehtävät annostuksen huomattavat pienennykset voivat aiheuttaa rebound-ilmionä pulmonaalihypertension pahenemisen/vaikeutumisen (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla ilmenee keuhkopöhö Remodulin-hoidon aikana, keuhkolaskimotukokseen liittyvän sairauden mahdollisuus on otettava huomioon. Hoito tulee keskeyttää.

Ylipainoisilla potilailla (painoindeksi yli 30 kg/m²) treprostiiniilin puhdistuma elimistöstä on hitaampaa.

Ihon alle annettavan Remodulin-hoidon hyötyä vaikeampaa pulmonaalihypertensiota (NYHA-luokituksen toiminnallinen luokka IV) sairastavien hoidossa ei ole osoitettu.

Remodulin-hoidon hyöty/haitta-suhdetta ei ole tutkittu sydämen vasemmalta oikealle suuntautuvaan oikovirtaukseen, porttilaskimon hypertensioon tai HIV-infektioon liittyvän pulmonaalihypertension yhteydessä.

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tulee annostella varoen (ks. Kohta 4.2).

Varovaisuutta kehoitetaan noudattamaan sellaisissa tiloissa, joissa treprostiiniili saattaa aiheuttaa lisääntyneen vuotoriskin ehkäisemällä verihutaleiden aggregaatiota.

Tämä lääkevalmiste sisältää 74,04 mg natriumia per 20 ml, joka vastaa 3,8 % WHO:n suosittelemasta aikuisen päivittäisestä ravinnosta saatavasta 2 g:n natriumannoksesta.

Sytokromi P450 (CYP) 2C8 -entsyymin estäjän (esim. gemfibrotsiilin) samanaikainen antaminen voi lisätä treprostiiniilialtistusta (sekä C_{max}- että AUC-arvoja). Lisääntynyt altistus lisää todennäköisesti treprostiiniilin antamiseen liittyviä haittavaikutuksia. Treprostiiniilin annostuksen pienentämistä on harkittava (ks. kohta 4.5).

CYP2C8-entsyymin indusoijan (esim. rifampisiinin) samanaikainen antaminen voi vähentää treprostiiniilialtistusta. Vähentynyt altistus vähentää todennäköisesti kliinistä tehokkuutta. Treprostiiniilin annostuksen suurentamista on harkittava (ks. kohta 4.5).

Laskimonsisäiseen lääkkeenantojärjestelmään liittyvät haittatapahtumat:

Laskimonsisäistä Remodulin-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu keskuslaskimokatetriin liittyviä verenkierron infektoita ja sepsistä. Riskit ovat yhdistettävissä lääkkeenantojärjestelmään. Yhdysvaltain tartuntatautiviraston CDC:n retrospektiivisessä tutkimuksessa, joka koski seitsemää Yhdysvalloissa

sijaitsevaa tutkimuskeskusta joissa käytettiin laskimonsisäistä Remodulin-hoitoa ulkoisella mukana kannettavalla pumpulla pulmonaalihypertension hoitoon todettiin katetreihin liittyvien verenkierron infektioiden ilmaantuvuudeksi 1,10 tapahtumaa 1000:ta katetripäivää kohti. Kliinikoiden tulee olla tietoisia keskuslaskimokatetrin pitkäaikaiskäytöstä potilaille aiheutuvasta gram-negatiivisten ja -positiivisten mikrobien tartuntariskistä. Jatkuva ihonalainen hoito laimentamattomalla Remodulin-valmisteella on sen vuoksi suositeltava antotapa.

Infektioiden riski, mukaan lukien veren kautta leviävät infektiot, on merkittävästi alhaisempi kokonaan sisäisesti implantoitavalla pumpulla verrattuna ulkoiseen mukana kannettavaan pumppuun.

Hoidosta vastaavan henkilöstön on varmistettava, että potilas on saanut asianmukaista opastusta ja osaa käyttää valittua infuusiolaitteistoa (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomioitavat yhteisvaikutukset

+ Diureetit, verenpaine lääkkeet tai muut vasodilatoivat valmisteet

Remodulinin samanaikainen käyttö diureettien, verenpaine lääkkeiden tai muiden vasodilatoivien valmisteiden kanssa lisää systeemisen hypotension vaaraa.

+ Verihiutaleiden aggregaatiota estävät valmisteet mukaan lukien tulehduskipulääkkeet ja antikoagulantit

Treprostiiniili saattaa estää verihiutaleiden toimintakykyä. Remodulin-valmisteen samanaikainen käyttö verihiutaleiden aggregaatiota estävien valmisteiden, mukaan lukien tulehduskipulääkkeet, typpioksidin luovuttajat, tai antikoagulanttien kanssa saattaa lisätä verenvuotovaaraa. Antikoagulantteja käyttävien potilaiden seurannasta tulee huolehtia tarkoin tällaisten hoitojen tavanomaisten seurantasuosituksen mukaisesti. Samanaikaista muiden verihiutaleiden toimintaa ehkäisevien valmisteiden käyttöä tulee välttää potilailla, jotka käyttävät antikoagulantteja. Jatkuva ihonalainen treprostiiniili-infuusio ei vaikuttanut varfariinin yksittäisannoksen (25 mg) farmakodynaamikkaan ja farmakokinetiikkaan. Treprostiiniilin ja typpioksidiluovuttajien samanaikaisen käytön aiheuttamista verenvuotoriskiä lisäävistä mahdollisista yhteisvaikutuksista ei ole tutkimustuloksia.

+ Furosemiidi

Furosemiidihoitoa saavilla potilailla treprostiiniilin puhdistuma plasmasta saattaa olla hieman pienentynyt. Tämä yhteisvaikutus johtuu todennäköisesti joistakin kummallekin yhdisteelle yhteisistä metaboliaominaisuuksista (karboksylaattiryhmän glukuronidikonjugaatio).

+ Sytokromi P450 (CYP) 2C8 -entsyymien indusoijat ja estäjät

Gemfibrotsiili: Ihmisten farmakokineettiset tutkimukset suun kautta otettavalla treprostiiniidilamiinilla viittaavat siihen, että sytokromi P450 (CYP) 2C8 -entsyymien estäjän, gemfibrotsiilin, samanaikainen antaminen kaksinkertaistaa treprostiiniialtistuksen (sekä C_{max} - että AUC-arvot). Ei ole määritetty, muuttavatko CYP2C8:n estäjät ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (ihon läpi tai laskimoon) annettavan Remodulinin turvallisuutta ja tehokkuutta. Jos CYP2C8:n estäjä (esim. gemfibrotsiili, trimetopriimi ja deferasiroksi) lisätään potilaan lääkitykseen tai poistetaan potilaan lääkityksestä lääkkeen titrausjakson jälkeen, treprostiiniilin annoksen säätämistä on harkittava.

Rifampisiini: Ihmisten farmakokineettiset tutkimukset suun kautta otettavalla treprostiiniidilamiinilla viittaavat siihen, että CYP2C8-entsyymien indusoijan, rifampisiinin, samanaikainen antaminen vähentää treprostiiniialtistusta (noin 20 %). Ei ole määritetty, muuttaako rifampisiini ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (ihon läpi tai laskimoon) annettavan Remodulinin turvallisuutta ja tehokkuutta. Jos

rifampisiini lisätään potilaan lääkitykseen tai poistetaan potilaan lääkityksestä lääkkeen titrausjakson jälkeen, treprostiiniilin annoksen säätämistä on harkittava.

CYP2C8:n indusoijat (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja kuisma) voivat vähentää treprostiiniilialtistusta. Jos CYP2C8:n indusoija lisätään potilaan lääkitykseen tai poistetaan potilaan lääkityksestä lääkkeen titrausjakson jälkeen, treprostiiniilin annoksen säätämistä on harkittava.

+ **Bosentaani**

Bosentaanilla (250 mg/vrk) ja treprostiiniidilamiinilla (suun kautta 2 mg/vrk) suoritettussa ihmisten farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu treprostiiniilin ja bosentaanin välisiä yhteisvaikutuksia.

+ **Sildenafil**

Sildenafililla (60 mg/vrk) ja treprostiiniidilamiinilla (suun kautta 2 mg/vrk) suoritettussa ihmisten farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu treprostiiniilin ja sildenafilin välisiä yhteisvaikutuksia.

4.6 **He delmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaus

Riittävä tietoa treprostiiniilin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole. Eläinkokeet eivät ole riittäviä raskauden aikaisten vaikutusten määrittelemiseen (katso kohtaa 5.3). Mahdollisia ihmiselle aiheutuvia riskejä ei tunneta. Remodulin-valmistetta tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos käytöstä mahdollisesti saatavalla hyödyllä voidaan perustella mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Lisääntymiskäiset naiset

Remodulin-hoidon aikana suositellaan raskauden ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö treprostiiniili rintamaitoon. Imettäviä, Remodulin-hoitoa saavia naisia on kehoitettava lopettamaan imettäminen.

4.7 **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Hoidon aloittamiseen tai annostuksen muutoksiin saattaa liittyä haittavaikutuksia, kuten oireista systeemistä hypotensiota tai huimausta, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 **Haittavaikutukset**

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeen havaitut treprostiiniilin haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Huimaus	Yleinen

Sydän	Sydämen suuren minuuttitilavuudenvajaatoiminta	Tuntematon
Verisuonisto	Vasodilataatio, kuumotus	Hyvin yleinen
	Hypotensio	Yleinen
	Verenvuototapahtuma [§]	Yleinen
	Tromboflebiitti*	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	Hyvin yleinen
	Kutina	Yleinen
	Yleistyneet ihottumat (luonteeltaan makulaarisia tai papulaarisia)	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Leukakipu	Hyvin yleinen
	Lihaskipu, nivelkipu	Yleinen
	Raajakipu	Yleinen
	Luukipu	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan reaktio, verenvuoto tai hematooma	Hyvin yleinen
	Turvotus	Yleinen
Veri ja imukudos	Trombosytopenia	Tuntematon
Infektiot	Keskuslaskimokatetriin liittyvä verenkierron infektio, sepsis, bakteremia**	Tuntematon
	Infuusiokohdan infektio, infuusiokohdan ihonalainen absessi	Tuntematon
	Selluliitti	Tuntematon

* Perifeeriseen laskimoinfuusioon liittyviä tromboflebiittitapauksia on raportoitu.

** **Hengenvaarallisia ja fataaleja tapauksia on raportoitu.**

§ Ks. kohta ”Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus”.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuototapahtumat

Verenvuodot olivat hyvin yleisiä, kuten oli odotettua potilasryhmässä, josta suuri osa sai antikoagulanttihoitoa. Johtuen vaikutuksista verihituleiden aggregaatioon, Remodulin saattaa lisätä verenvuotovaaraa, kuten kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin lisääntyneinä nenäverenvuotoina ja maha-suolikanavan vuotoina (mukaan lukien maha-suolikanavan, peräsuolen ja ikenien verenvuoto ja veriripuli). Myös veriysköksiä, verioksenuksia ja verivirtsaisuutta raportoitiin, mutta niiden esiintymistiheys oli sama tai harvempi kuin lumelääkettä saaneen ryhmän.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Remodulin-valmisteen yliannostuksen oireet ovat samankaltaisia kuin annostuksen suurentamista rajoittavat vaikutukset. Näitä ovat punoitus, päänsärky, verenpaineen lasku, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Yliannostusoireiden ilmetessä treprostiniiliannosta on välittömästi pienennettävä tai oireiden vakavuudesta riippuen hoito on lopetettava siihen saakka, kunnes yliannostusoireet väistyvät. Uudelleen annostelu on aloitettava varovaisesti lääkärin valvonnassa ja potilaiden tilaa on seurattava tarkkaan ei-toivottujen oireiden uusiutumismahdollisuuden vuoksi.

Vasta-ainetta ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aggregaation estäjät hepariinia lukuun ottamatta. ATC-koodi B01A C21

Vaikutusmekanismi: Treprostiniili on prostasykliinianalogi.

Sillä on suora verisuonia laajentava vaikutus keuhkojen ja elimistön valtimoverenkiertoon ja se estää verihitaleiden takertuvuutta.

Eläimillä verisuonia laajentava vaikutus vähentää oikean ja vasemman kammion jälkikuormitusta ja lisää sydämen minuuttitilavuutta ja iskutilavuutta. Treprostiniilin vaikutus eläinten sydämen sykkeeseen vaihtelee annostuksen mukaan. Tärkeitä sydämen johtumiseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu.

Tiedot tehosta pulmonaalihypertensiota sairastavilla aikuisilla:

Ihonalaisesti annosteltua Remodulin-valmistetta koskevat tutkimukset

Jatkuvana ihonalaisena infuusiona annetulla Remodulinilla (treprostiniili) on tehty kaksi vaiheen III satunnaistettua, kaksoissokkoutettua lumelääkekontrolloitua kliinistä tutkimusta vakaassa tilassa olevaa pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla. Näihin kahteen tutkimukseen osallistui yhteensä 469 aikuista: 270 sairasti idiopaattista tai perinnöllistä pulmonaalihypertensiota (treprostiniiliryhmä = 134 potilasta, lumelääkeryhmä = 136 potilasta), 90 potilasta sairasti sidekudossairauteen (pääasiassa skleroderma) liittyvää kohonnutta keuhkovaltimopainetta (treprostiniiliryhmä = 41 potilasta, lumelääkeryhmä = 49 potilasta) ja 109 potilasta sairasti synnynnäisestä sydänviasta johtuvaa vasemmalta oikealle suuntautuvaan oikovirtaukseen liittyvää kohonnutta keuhkovaltimopainetta (treprostiniili = 58 potilasta, lumelääke = 51 potilasta). Alkutilanteessa 6 minuutin kävelytestin keskimääräinen tulos oli 326 ± 5 metriä treprostiniilia ihonalaisena infuusiona saaneessa ryhmässä ja 327 ± 6 metriä lumelääkettä saaneessa ryhmässä. Kummankin verrattavana olevan hoidon annostusta lisättiin asteittain tutkimuksen aikana pulmonaalihypertension oireiden ja hoidon kliinisen siedettävyyden perusteella. 12 viikon jälkeen saavutettu annostus oli keskimäärin 9,3 ng/kg/min treprostiniiliryhmässä ja 19,1 ng/kg/min lumelääkeryhmässä. 12 viikon hoidon jälkeen 6 minuutin kävelytestin keskimääräinen muutos verrattuna alkutilanteeseen oli kummankin tutkimuksen kokonaispopulaatiosta laskettuna -2 metriä \pm 6,61 metriä treprostiniilia saaneilla potilailla ja -21,8 metriä \pm 6,18 metriä lumelääkeryhmässä. Nämä tulokset kuvastavat hoidon keskimääräistä tehoa 6 minuutin kävelytestin tuloksella 19,7 metriä ($p = 0,0064$) arvioituna verrattuna lumelääkkeeseen kummankin tutkimuksen kokonaispopulaation osalta. Keskimääräiset muutokset verrattuna alkutilanteen hemodynaamisiin muuttujiin (keskimääräinen keuhkovaltimopaine (PAPm)), oikea eteispaine (RAP), keuhkoverenkierron vastus (PVR), sydämen minuutti-indeksi (CI) ja laskimoiden happikyllästeisyys (SvO₂) osoittivat Remodulin-valmisteen olevan tehokkaampi kuin lumelääke. Pulmonaalihypertension oireet (pyörtyminen, huimaus, rintakivut, väsymys ja hengenahdistus) parantuivat tilastollisesti merkittävässä määrin ($p < 0,0001$). Lisäksi Remodulin-hoitoa saaneiden potilaiden hengenahdistusta ja väsymystä mittaava luokitus ja Borgin hengenahdistusta mittaava

pisteitys paranivat 12 viikon jälkeen ($p < 0,0001$). Yhdistetyn kriteerin analyysissä, johon liittyi raskauskestävyyden (6 minuutin kävelytesti) paraneminen vähintään 10 prosentilla 12 viikon jälkeen alkutilanteeseen verrattuna, NYHA-luokituksessa vähintään yhden luokan paraneminen 12 viikon jälkeen alkutilanteeseen verrattuna ja pulmonaalihypertension pahenemisen pysähtyminen sekä se, ettei kummankaan tutkimuksen kokonaispopulaatiossa ilmoitettu kuolemia ennen viikkoa 12, osoitti treprostiinilille vasteen saaneiden potilaiden määräksi 15,9 % (37/233), kun taas lumelääkeryhmästä 3,4 % (8/236) potilaista sai vasteen. Kokonaispopulaation alaryhmäanalyysi osoitti Remodulin-valmisteen hoitovaikutuksen olevan tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen 6 minuutin kävelytestissä niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli idiopaattinen tai perinnöllinen pulmonaalihypertensio ($p = 0,043$), mutta ei niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli sklerodermaan tai synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä pulmonaalihypertensio.

Havaittu vaikutus ensimmäisen tutkimusjakson päättyessä (ts. muutos 6 minuutin kävelytestissä 12 viikon hoidon jälkeen) oli pienempi kuin perinteisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa bosetaanilla, iloprostilla ja epoprostenolilla.

Remodulin-hoitoa ja laskimonsisäisesti annettavaa epoprostenoli-infuusiota suoraan vertailevaa tutkimusta ei ole tehty.

Pulmonaalihypertensiota sairastavilla lapsilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia.

Kliinisistä tutkimuksista, joissa primaarista pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla käytettäisiin aktiivista lääkettä vertailuaineena, ei ole tuloksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihmisellä vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan tavallisesti 15–18 tunnin kuluessa joko ihon alle tai laskimonsisäisesti annettavan treprostiinili-infuusion aloittamisesta. Plasman vakaan tilan treprostiinilipitoisuudet ovat annosriippuvaisia infuusiona nopeudella 2,5–125 ng/kg/min annettuna.

Ihonalaisesti ja laskimoon annetut Remodulin-annokset olivat vakaassa tilassa bioekvivalentteja annoksen ollessa 10 ng/kg/min.

Havaittava keskimääräinen eliminaatiopuoliintumisaika ihonalaisen annon jälkeen oli 1,32–1,42 tuntia yli 6 tunnin infuusioiden jälkeen, 4,61 tuntia yli 72 tunnin infuusioiden jälkeen, ja 2,93 tuntia vähintään 3 viikkoa kestäneiden infuusioiden jälkeen. Treprostiinilin keskimääräinen jakautumistilavuus oli 1,11–1,22 l/kg, ja puhdistuma plasmasta 586,2–646,9 ml/kg/h. Ylipainoisilla potilailla (painoindeksi > 30 kg/m²) puhdistuma on pienentynyt.

Terveillä vapaaehtoisilla ¹⁴C-leimatulla radioaktiivisella treprostiinililla tehdyssä tutkimuksessa ihonalaisesti annetusta radioaktiivisesta annoksesta havaittiin 78,6 % virtsassa ja 13,4 % ulosteissa 224 tunnin mittaisen jakson aikana. Mitään yksittäistä pääasiallista metaboliittia ei todettu. Virtsassa havaittiin viisi metaboliittia, joiden määrä vaihteli 10,2:sta 15,5 prosenttiin annetusta annoksesta. Nämä viisi metaboliittia yhdessä käsittivät kaikkiaan 64,4 %. Näistä kolme on muodostunut 3-hydroksyylioktyyli-sivuketjun hapettumisen tuotteena, yksi on glukuronidikonjugaattijohdos (treprostiiniliglukuronidi) ja yksi on tunnistamaton. Vain 3,7 % annoksesta havaittiin erittyneen virtsaan muuttumattomana kanta-aineena.

Seitsemän päivän mittaisessa 14 terveellä vapaaehtoisella tehdyssä pitkäkestoisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa ihonalaisena infuusiona annetuilla 2,5–15 ng/kg/min Remodulin-annoksilla, treprostiinilin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavuttivat huippupitoisuuden kaksi kertaa (klo 1.00 yöllä ja klo 10.00 aamulla) sekä alimman pitoisuuden kaksi kertaa (klo 7.00 aamulla ja klo 16.00 iltapäivällä). Huippupitoisuudet olivat noin 20–30 % suuremmat kuin alimmat pitoisuudet.

In vitro -tutkimuksessa osoitettiin, että treprostiinili ei estä ihmisen maksan sytokromi P450 -isoentsyymejä (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A).

Treprostiniilihoito ei myöskään vaikuttanut indusoivasti maksan mikrosomaalisen proteiinin, P450-sytokromin kokonaispitoisuuteen (CYP) tai CYP1A-, CYP2B- ja CYP3A-isoentsyymien aktiivisuuteen.

Terveillä vapaaehtoisilla tehtäviä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia on tehty parasetamolilla (4 g/vrk) ja varfariinilla (25 mg/vrk). Nämä tutkimukset eivät osoittaneet treprostiniililla olevan kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä vaikutuksia. Varfariinilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu ilmeisiä farmakodynaamisia tai farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia treprostiniilin ja varfariinin välillä.

Treprostaniilin metabolia liittyy pääasiassa CYP2C8:aan.

Erityiset potilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Portapulmonaalihypertensiota ja lievää (n = 4) tai keskivaiketta (n = 5) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla Remodulin-hoito ihonalaisesti annoksella 10 ng/kg/min 150 minuutin ajan tuotti AUC-arvot 0–24 h, mikä verrattuna terveisiin koehenkilöihin oli 260–510 % korkeampi. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuma heikkeni jopa 80 prosentilla verrattuna terveisiin aikuisiin (katso kohtaa 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta:

Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla dialyysihoidon tarvitsevilla potilailla (n=8) yhden 1 mg:n oraalisen treprostiniilin antaminen ennen dialyysihoidon aloitusta ja sen jälkeen johti AUC_{0-inf}-arvoon, joka ei poikennut huomattavasti terveiden henkilöiden arvosta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

13 ja 26 viikon pituisissa eläinkokeissa jatkuvat ihonalaiset treprostiniiliuminfuusiot aiheuttivat infuusiokohdan reaktioita rotilla ja koirilla (turvotusta/punotusta, kudoksen paksuuntumia/turpoamista, kipua/kosketusarkuutta). Koirilla todettiin vakavia kliinisiä vaikutuksia (hypoaktiivisuus, oksentelua, löysiä ulosteita ja infuusiokohdan turvotusta) ja kuolemantapauksia (liittyen suolentuppeumaan ja peräsuolen esiinluiskahdukseen) eläimillä, jotka saivat hoitoa ≥ 300 ng/kg/min. Näillä eläimillä mitatut keskimääräiset plasman vakaan tilan treprostiniilipitoisuudet olivat 7,85 ng/ml. Tämäntasoiset plasman pitoisuudet ihmisillä voidaan saavuttaa, kun Remodulin-infuusioita annetaan annoksilla > 50 ng/kg/min.

Koska jatkuvasti riittävää treprostiniilialtistusta ei ole osoitettu millään annostuksella rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, nämä tutkimukset saattavat olla riittämättömiä koskien mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, sikiön syntymää edeltävään ja syntymän jälkeiseen kehitykseen.

Pitkäaikaisia eläinkokeita treprostiniilin karsinogeenisuuden arvioimista varten ei ole suoritettu. *In vitro*- ja *in vivo*-mutageenisuustutkimuksissa treprostiniililla ei havaittu olevan mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia.

Yhteenvetona todettakoon, että prekliiniset tiedot eivät tuo esiin erityisiä ihmisiin kohdistuvia vaaroja tavanomaisten turvallisuustutkimuksien, farmakologisten tutkimuksien, toistoannoksia käyttävien toksisuustutkimuksien, genotoksisuustutkimuksien ja lisääntymistoksisuustutkimuksien perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Suolahappo

Metakresoli
Natriumhydroksidi
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa, injektionesteisiin tarkoitettua steriiliä vettä tai 0,9-prosenttista (paino/tilavuus) natriumkloridi-injektioliuosta lukuun ottamatta (ks. kohta 6.6).

6.3 Kesto aika

Myyntipakkauksessa olevan lääkevalmisteen kesto aika: 3 vuotta
Kesto aika pakkauksen avaamisen jälkeen: 30 vuorokautta

Kesto aika jatkuvan ihonalaisen annon aikana

Ihonalaisesti annettavaa laimentamatonta Remodulinia sisältävän säiliön (ruiskun) on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 72 tuntia 37 °C:ssa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kesto aika jatkuvan laskimonsisäisen annon aikana ulkoisella mukana kannettavalla pumpulla

Laskimonsisäisesti annettavaa laimennettua Remodulinia sisältävän polyvinyylkloridi-, polypropyleeni- tai lasisäiliön (ruiskun) on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti, fysikaalisesti ja mikrobiologisesti stabiilina enintään 48 tuntia 37 °C:ssa jopa niin alhaisella kuin 0,004 mg/ml:n vahvuudella. Verenkierron infektoriskin minimoimiseksi laimennettu Remodulin tulee kuitenkin käyttää 24 tunnin kuluessa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kesto aika jatkuvan laskimonsisäisen annon aikana implantoitavalla pumpulla, joka on tarkoitettu Remodulinin laskimonsisäiseen antamiseen.

Laskimonsisäisellä infuusiolla annettavan Remodulin-liuoksen kemiallinen, fysikaalinen ja mikrobiologinen stabiilisuus on osoitettu enintään 35 päivän ajan lämpötiloissa 37 ja 40 °C vähintään 0,5 mg/ml:n pitoisuudella implantoitavassa pumpussa. Muut käyttö- ja säilytysajat ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Katso lääkevalmisteen ensimmäisen käyttökerran jälkeiset säilytysolosuhteet kohdasta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20 ml:n tyyppin I kirkas lasinen injektiopullo, joka on sinetöity kumitulpalla ja varustettu keltaisella (värikoodattu) korkilla, yhden injektiopullon pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Remodulinia käytetään **laimentamattomana**, mikäli se annetaan jatkuvana ihonalaisena infuusiona (ks. kohta 4.2).

Mikäli Remodulin annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona, se **tulee laimentaa** steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä tai 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) (paino/tilavuus) natriumkloridi-injektiolla (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Remodulin-liuos **pitää laimentaa** 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) (paino/tilavuus) natriumkloridi-injektioilla, jos sitä annetaan jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona kirurgisesti implantoidun pumpun kautta (ks. kohta 4.2).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 – BarcelonaEspanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21101

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.06.2007 / 28.02.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.03.2022

MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Luettelo I.

Ainoastaan sairaalakäyttöön tarkoitettu valmiste, rajoitettu keuhkotautien tai kardiologian erikoislääkäreiden ja/tai niihin erikoistuneiden yksiköiden käyttöön.

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

REMODULIN 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 1 mg treprostnil som treprostnilnatrium.

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 20 mg treprostnil som treprostnilnatrium (natriumsalt som bildas *in situ* under tillverkningen av den färdiga produkten).

Hjälpämnen

Natrium: 74,04 mg per 20 ml injektionsflaska

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning (för subkutan eller intravenös användning).

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av idiopatisk eller ärftlig pulmonell arteriell hypertension (PAH) för att öka ansträngningstoleransen och minska sjukdomssymtomen hos patienter som klassificerats som New York Heart Association (NYHA) klass III.

4.2 Dosering och administreringsätt

Remodulin ges som kontinuerlig subkutan eller intravenös infusion.

På grund av risker som associeras med långvarig användning av centrala venkatetrar bl.a. allvarliga systemiska infektioner, föredras subkutan infusion (outspädd) som administreringsätt för preparatet. Kontinuerlig intravenös infusion ska reserveras för patienter som stabiliserats med subkutan treprostnilinfusion och som inte längre kan tolerera den subkutana administreringsvägen och vars risknivå anses vara acceptabel.

Behandlingen skall enbart inledas och följas upp av kliniker med erfarenhet av behandling av pulmonell hypertension.

Vuxna:

Inledande behandling för vuxna som inte behandlats med prostacyclin förut:

Behandlingen bör inledas under noggrann medicinsk övervakning på en sjukvårdsinrättning där intensivvård kan erbjudas.

Rekommenderad inledande infusionshastighet är 1,25 ng/kg/min. Om den inledande dosen inte tolereras väl kan infusionshastigheten reduceras till 0,625 ng/kg/min.

Dosjusteringar:

Infusionshastigheten bör ökas stegvis under medicinsk övervakning med 1,25 ng/kg/min per vecka under de fyra första behandlingsveckorna och sedan med 2,5 ng/kg/min per vecka.

Dosen bör anpassas individuellt och under medicinsk övervakning för att uppnå en underhållsdos som förbättrar symtomen och som tolereras av patienten.

Effekten under de 12 veckor långa huvudprövningarna upprätthölls endast om dosen ökades i medeltal 3–4 gånger per månad. Målet för kroniska dosjusteringar är att fastställa en dos vid vilken symtomen på pulmonell hypertension förbättras, samtidigt som de kraftiga farmakologiska effekterna av Remodulin minimeras.

Biverkningar som rodnad, huvudvärk, hypotoni, illamående, kräkning och diarré är vanligtvis beroende av den treprostiniildos som ges. De kan försvinna under behandlingens gång men om de är ihållande eller blir intolerabla kan infusionshastigheten sänkas för att minska besvärens intensitet.

Under uppföljningsfasen i kliniska prövningar låg de medeldoser som uppnåddes efter 12 månader på 26 ng/kg/min, efter 24 månader på 36 ng/kg/min och efter 48 månader på 42 ng/kg/min.

För patienter med obesitas (vikt \geq 30 % över idealvikt) skall den initiala dosen och följande doshöjningar baseras på idealvikt.

Plötsligt avbrott i behandlingen med Remodulin eller plötsliga betydande dosminskningar kan leda till en reboundeffekt av pulmonell arteriell hypertension. Därför rekommenderas att behandlingen med Remodulin inte avbryts och att infusionen inleds på nytt så snart som möjligt efter plötslig, oavsiktlig dosminskning eller avbrott. Medicinskt kvalificerad personal ska bestämma den optimala strategin för återinsättning av Remodulin-infusionen individuellt för varje enskild patient. Efter avbrott på några timmar kan Remodulin-infusionen oftast inledas på nytt med samma dos; längre avbrott kan kräva återtitrering av Remodulin-dosen.

Äldre:

I de kliniska studierna av Remodulin ingick inte tillräckligt många patienter som var 65 år och äldre för att man skulle kunna fastställa om de reagerade annorlunda än yngre patienter. I en farmakokinetisk (PK) populationsanalys var plasmaclearance för treprostiniil reducerad med 20 %. I allmänhet skall dosvalet för äldre göras med försiktighet och det skall spegla den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion, samt av åtföljande sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling.

Barn och ungdomar:

Det finns få data beträffande patienter under 18 års ålder. Tillgängliga kliniska studier fastställer inte om effekten och säkerheten för det rekommenderade doseringsschemat för vuxna kan extrapoleras till barn och ungdomar.

Riskpopulationer

Nedsatt leverfunktion

Plasmatreprostiniilexponering (ytan under kurvan för plasmakoncentration-tid; AUC) ökar med 260 % till 510 % vid lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh-klass A respektive B. Plasmaclearance för treprostiniil reducerades med upp till 80 % hos försökspersoner med lindrig till måttlig nedsättning av leverfunktionen. På grund av risken för ökad systemisk exponering bör försiktighet därför iaktas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion, då detta kan reducera tolerabiliteten och leda till en ökning av dosberoende biverkningar.

Den initiala Remodulin-dosen skall sänkas till 0,625 ng/kg/min och stegvisa dosökningar skall göras försiktigt.

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Treprostinil utsöndras inte ur kroppen genom dialys (se *Farmakokinetiska egenskaper* [5.2]).

Tillvägagångssätt vid övergång till behandling med intravenöst epoprostenol

När övergång till intravenöst epoprostenol är nödvändig, skall övergångsfasen utföras under noggrann medicinsk övervakning. Följande förslag på behandlingsschema kan fungera som riktlinje vid övergång. Infusion med treprostinil bör först minskas sakta med 2,5 ng/kg/min. Efter minst 1 timme med den nya treprostinildosen kan behandling med epoprostenol inledas med en maximal dos på 2 ng/kg/min. Treprostinildosen bör sedan minskas i intervall om minst 2 timmar, samtidigt som epoprostenoldosen gradvis ökas efter att den inledande dosen bibehållits under minst en timme.

Administreringsätt:

Administrering som kontinuerlig subkutan infusion

Remodulin administreras som kontinuerlig subkutan infusion via en subkutan kateter med en infusionspump för ambulatoriskt bruk.

För att undvika eventuellt avbrott i läkemedelsadministreringen måste en infusionspump och en subkutan infusionssats finnas tillgänglig som reserv till patienten om administreringsutrustningen skulle drabbas av ett tillfälligt tekniskt fel.

Den infusionspump som används för att administrera utspädd Remodulin subkutant bör:

- 1) vara liten och lätt
- 2) möjliggöra justering av infusionshastigheten i steg om cirka 0,002 ml/timme,
- 3) vara utrustad med larm för ocklusion, svagt batteri, programmeringsfel och motorfel
- 4) vara exakt till inom +/- 6 % av den programmerade infusionshastigheten
- 5) vara övertrycksdriven (kontinuerligt eller pulserande)

Reservoaren måste vara tillverkad av polyvinylklorid, polypropen eller glas.

Patienterna måste vara väl förtrogna med hur man använder och programmerar pumpen, samt hur man ansluter och sköter infusionssetet.

Om infusionsslangen spolas medan den är ansluten till patienten kan det leda till en oavsiktlig överdos.

Infusionshastigheter ∇ (ml/timme) beräknas enligt följande formel:

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

D = ordinerad dos uttryckt som ng/kg/min

W = patientens kroppsvikt uttryckt i kg

Remodulin finns i koncentrationer om 1, 2,5, 5 och 10 mg/ml.

För subkutan infusion **levereras** Remodulin **utan ytterligare spädning** med en beräknad subkutan infusionshastighet (ml/timme) baserat på en patients dos (ng/kg/min), vikt (kg) och ampullstyrka (mg/ml) av använt Remodulin. Under användning kan en enda behållare (spruta) med utspädd Remodulin administreras upp till 72 timmar vid 37°C. Den subkutana infusionshastigheten beräknas med följande formel:

$$\text{Subkutan infusions- hastighet (ml/timme)} = \frac{\text{Dos (ng/kg/min)} \times \text{Vikt (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Remodulin ampullstyrka (mg/ml)}}$$

*Konverteringsfaktor på 0,00006 = 60 min/timme x 0,00001 mg/ng

Exempel på beräkningar för **Subkutan infusion**:

Exempel 1:

För en 60 kg person med rekommenderad initialdos på 1,25 ng/kg/min med 1 mg/ml Remodulin ampullstyrka kan infusionshastigheten beräknas på följande sätt:

$$\begin{array}{l} \text{Subkutan} \\ \text{infusions-} \\ \text{hastighet} \\ \text{(ml/timme)} \end{array} = \frac{1,25 \text{ (ng/kg/min)} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/timme}$$

Exempel 2:

För en 65 kg person med en dos på 40 ng/kg/min med 5 mg/ml Remodulin ampullstyrka beräknas infusionshastigheten på följande sätt:

$$\begin{array}{l} \text{Subkutan} \\ \text{infusions-} \\ \text{hastighet} \\ \text{(ml/timme)} \end{array} = \frac{40 \text{ (ng/kg/min)} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/timme}$$

Tabell 1 anger riktlinjer beträffande **subkutan** infusionshastighet för Remodulin 1 mg/ml för patienter med olika kroppsvikt motsvarande doser med upp till 42,5 ng/kg/min.

Tabell 1

Inställning av infusions hastighet med subkutan pump (ml/timme) för Remodulin vid en treprostinilkoncentration av 1 mg/ml

Dos (ng/kg/min)	Patientens vikt (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	0,004	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	0,037	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	0,095	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	0,086	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	0,216	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

Skuggade områden indikerar den högsta infusionshastighet som en spruta som byts var tredje dag klarar av

Administrering som kontinuerlig intravenös infusion med en extern ambulatorisk pump

Remodulin administreras som kontinuerlig intravenös infusion via en centralvenös kateter. Extern ambulatorisk infusionspump används. Läkemedlet kan också tillfälligt administreras via en perifer venkanyl, som helst anläggs i en stor ven. Användning av perifer infusion under en längre tid än några timmar kan vara associerad med en ökad risk för tromboflebit (se avsnitt 4.8).

För att undvika eventuella avbrott i läkemedelsadministreringen måste patienten ha tillgång till reservinfusionspump och reservinfusionsaggregat för den händelse att administreringsutrustningen slutar fungera.

I allmänhet ska den externa ambulatoriska infusionspumpen som används för att administrera utspädd intravenös Remodulin ha följande egenskaper:

- 1) den ska vara liten och lätt.
- 2) man ska kunna justera infusionshastigheten i steg på cirka 0,05 ml/timme. Typiska flödeshastigheter är mellan 0,4 ml och 2 ml per timme.
- 3) den ska ha alarm för tillstockning/administreringsstopp, lågt batteri, programmeringsfel och motorfel.
- 4) precisionen för läkemedelsadministreringen ska vara minst $\pm 6\%$ för administrerad dos per timme.
- 5) den ska drivas av övertryck. Reservoiren ska vara gjord av polyvinylklorid, polypropylen eller glas.

Remodulin ska spädas antingen med sterilt vatten för injektionsvätskor eller med 0,9 % (w/v) natriumkloridlösning för injektionsvätskor och administreras intravenöst som kontinuerlig infusion via en kirurgiskt anlagd centralvenös kvarkateter eller tillfälligt via en perifer venkanyl. Infusionspump avsedd för intravenös läkemedelsadministrering ska användas.

När lämplig extern ambulatorisk infusionspump med läkemedelsreservoar används, ska en på förhand bestämd intravenös infusionshastighet väljas för att ge önskad infusionstid. Den maximala tiden under vilken utspädd Remodulin används får inte överstiga 24 timmar (se avsnitt 6.3).

Typvolymerna för läkemedelsreservoarer som används för intravenösa infusionssystem är 20, 50 eller 100 ml. Sedan lämplig hastighet för den intravenösa infusionen (ml/timme), patientens dos (ng/kg/min) och patientens vikt (kg) har bestämts, kan koncentrationen (mg/ml) för den utspädda intravenösa Remodulin-lösningen beräknas med följande formel:

Steg 1

$$\text{Koncentration för utspädd intravenös Remodulin-lösning (mg/ml)} = \frac{\text{Dos (ng/kg/min)} \times \text{Vikt (kg)} \times 0,00006}{\text{Hastighet för intravenös infusion (ml/timme)}}$$

Mängden Remodulin som behövs för att tillreda önskad koncentration av utspädd intravenös Remodulin-lösning för en given reservoarstorlek kan beräknas med följande formel:

Steg 2

$$\text{Mängd av Remodulin (ml)} = \frac{\text{Koncentration för utspädd intravenös Remodulin-lösning (mg/ml)}}{\text{Styrkan av Remodulin i injektionsflaskan (mg/ml)}} \times \text{Total volym för utspädd Remodulin-lösning i reservoar (ml)}$$

Den beräknade mängden av Remodulin tillsätts sedan i reservoaren tillsammans med en tillräcklig volym utspädningsvätska (sterilt vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % natriumkloridlösning för injektionsvätskor) för att uppnå den önskade totala volymen i reservoaren.

Räkneexempel för *intravenös infusion*:

Exempel 3:

För en person som väger 60 kg och som har ordinerats en dos på 5 ng/kg/min med en på förhand bestämd infusionshastighet på 1 ml/timme och en reservoar på 50 ml beräknas den utspädda Remodulin-lösningens koncentration på följande sätt:

Steg 1

$$\text{Koncentration för utspädd intravenös Remodulin-lösning (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/timme}} = 0,018 \text{ mg/ml (18,000 ng/ml)}$$

Mängden Remodulin (styrkan av Remodulin i infusionsflaskan är 1 mg/ml) som behövs för att Remodulin-koncentrationen ska bli 0,018 mg/ml och volymen 50 ml beräknas på följande sätt:

Steg 2

$$\begin{array}{l} \text{Mängd av Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Koncentrationen för utspädd intravenös Remodulin-lösning för personen i exempel 3 bereds således genom att tillsätta 0,9 ml av 1 mg/ml Remodulin i lämplig reservoar tillsammans med en tillräcklig volym utspädningsvätska för att uppnå en total volym på 50 ml i reservoaren. Pumpens flödes hastighet ska i detta exempel ställas in på 1 ml/timme.

Exempel 4:

För en person som väger 75 kg och som har ordinerats en dos på 30 ng/kg/min med en på förhand bestämd infusionshastighet på 2 ml/timme och en reservoar på 100 ml beräknas den utspädda Remodulin-lösningens koncentration på följande sätt:

Steg 1

$$\begin{array}{l} \text{Koncentration för} \\ \text{utspädd} \\ \text{intravenös} \\ \text{Remodulin-lösning} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/timme}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67,500 ng/ml)}$$

Mängden Remodulin (styrkan av Remodulin i infusionsflaskan är 2,5 mg/ml) som behövs för att Remodulin-koncentrationen ska bli 0,0675 mg/ml och volymen 100 ml beräknas på följande sätt:

Steg 2

$$\begin{array}{l} \text{Mängd av Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

Koncentrationen för utspädd intravenös Remodulin-lösning för personen i exempel 4 bereds således genom att tillsätta 2,7 ml av 2,5 mg/ml Remodulin i en lämplig reservoar tillsammans med en tillräcklig volym utspädningsvätska för att uppnå en total volym på 100 ml i reservoaren. Pumpens flödes hastighet ska i detta exempel ställas in på 2 ml/timme.

Tabell 2 anger riktlinjer för hur mycket Remodulin 1 mg/ml som ska utspädas för att uppnå den volym (ml) som behövs för reservoarer på 20 ml, 50 ml eller 100 ml (motsvarande infusionshastigheter 0,4; 1 och 2 ml/timme) för patienter med olika kroppsvikt, när doser på upp till 42,5 ng/kg/min ska administreras.

Tabell 2

Volym (ml) av Remodulin 1,0 mg/ml som späds ut i kassetter eller sprutor																
20 ml (infusionshastighet 0,4 ml/timme), 50 ml (infusionshastighet 1 ml/timme), 100 ml kassett (infusionshastighet 2 ml/timme)																
Dos (ng/kg/min)	Patientens vikt (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

Instruktion av patienter som får kontinuerlig intravenös infusion med en extern ambulatorisk pump

Det kliniska teamet som ansvarar för behandlingen ska säkerställa att patienten är utförligt instruerad och kan använda den valda infusionsapparaten. Patienten ska instrueras individuellt och övervakas tills patienten kan byta infusion, ändra flödeshastighet/dos enligt anvisningar och åtgärda apparatens vanliga alarm. Patienten måste instrueras i rätt aseptisk teknik för beredningen av Remodulin-infusionsreservoaren och för fyllning av infusions slangarna och kopplingarna inför infusionsstart. Skriftliga anvisningar måste finnas tillgängliga för patienten: antingen tillverkarens bruksanvisning för infusionspumpen eller skraddarsydda anvisningar som den ordinerade läkaren gjort upp. Dessa anvisningar ska omfatta instruktioner för rutinemässig läkemedelsadministrering, råd för hur stockningar och andra pumpalarm ska hanteras samt kontaktuppgifter för nödfall.

Minimering av risken för kateterrelaterade systemiska infektioner när en extern ambulatorisk pump används

Anvisningarna i detta avsnitt kräver särskild uppmärksamhet, då de bidrar till att minimera risken för kateterrelaterade systemiska infektioner hos patienter som får Remodulin som intravenös infusion med hjälp av en extern ambulatorisk pump (se avsnitt 4.4). Dessa råd överensstämmer med gällande riktlinjer för god medicinsk praxis för förebyggande av kateterrelaterade systemiska infektioner och omfattar:

Allmänna principer

- använd en tunnelerad centralvenös kateter med kuff och minsta möjliga antal portar.
- sätt in den centralvenösa katetern med steril barriärteknik.
- tillämpa noggrann handhygien och aseptisk teknik när katetern anläggs, byts ut, används, repareras eller när insättningsstället undersöks och/eller omläggs.
- använd steril gasväv (som byts ut varannan dag) eller sterilt genomskinligt semipermeabelt förband (som byts ut var sjunde dag) för att täcka stället där katetern anlagts.
- förbandet ska bytas ut alltid då det blir fuktigt, löst eller smutsigt och efter undersökning av inläggningsstället.
- lokala antibiotiska salvor eller krämer får inte appliceras, då dessa kan främja svampinfektioner och bakterier som är resistenta mot antimikrober.

Användningstiden för utspädd Remodulin-lösning

- den maximala tiden under vilken utspädd Remodulin används får inte överstiga 24 timmar.

Användning av in-line 0,2 mikrometer filter

- ett 0,2 mikrometer filter måste placeras mellan infusionsslangen och kateternavet och bytas ut en gång om dygnet samtidigt som infusionsreservoaren byts ut.

Ytterligare två rekommendationer som kan vara viktiga för att förebygga vattenburna gramnegativa systemiska infektioner har samband med hanteringen av kateternavet. Dessa är:

Användning av system med kluven skiljevägg och slutet kateternav

- användning av ett system med slutet nav (helst med kluven skiljevägg, inte mekanisk klaff) garanterar att kateterns lumen förseglas varje gång infusionssystemet kopplas av. Detta förebygger risken för mikrobkontamination.
- aggregatet med kluven skiljevägg och slutet kateternav ska bytas ut var 7:e dag.

Infusionssystemets luer-lockkopplingar

Risken för kontamination med vattenburna gramnegativa organismer ökar troligen om en luer-lockkoppling är våt när infusionsslangen eller det slutna kateternavet byts ut. Därför ska:

- patienten avrådas från att simma och väta infusionssystemet på stället där det ansluts till kateternavet.
- inget vatten vara synligt i gängorna i luer-lockkopplingarna när apparaten med slutet kateternav byts ut.
- infusionsslangen bör kopplas loss från aggregatet med slutet kateternav bara en gång om dygnet när den byts ut.

Administrering genom kontinuerlig intravenös infusion (med en helt intern implanterbar pump) avsedd för intravenös administrering av Remodulin.

Remodulin kan administreras genom kontinuerlig intravenös infusion via en central venkateter med användning av en kirurgiskt placerad helt intern implanterbar infusionspump avsedd för intravenös administrering av Remodulin, utrustad med ett larm (integrerande larm för ocklusion och lågt batteri) och ett internt 0,22 µm filter för att begränsa risken för systemiska infektioner. Implanterbara pumpar med fast flödes hastighet finns med olika alternativ/modeller för behållarvolym för att tillåta infusion av lämpliga individuella doser och undvika överdosering eller underdosering. Septumets livslängd bör vara, minst 500 punkteringar för påfyllningsport, 250 punkteringar för kateterport.

Se pumptillverkarens manual för specifika instruktioner om förberedelse, implantering, övervakning och påfyllning av pumpen.

Baserat på tillgängliga stabilitetsexperimentella data föredras det, om möjligt, att använda högre koncentrationer än 0,5 mg/ml för att fylla behållaren på den implanterbara pumpen (se avsnitt 6.3). Fullständiga detaljer för beräkningar med hänsyn till vikt och pumpegenskaper finns i pumptillverkarens manual.

Kontinuerlig intravenös infusion med implanterbar pump bör endast användas till utvalda patienter som kan tolerera själva proceduren, som redan visat sig tolerera treprostinil, som är stabiliserade med treprostinilinfusion och som blir intoleranta mot, inte lämpar sig för eller vägrar subkutan väg eller intravenös extern administrering.

Den initiala dosen med den implanterbara pumpen är densamma som den stabila dosen som administreras med extern infusionspump vid tidpunkten för förändringen. Den implanterbara pumpen är inte avsedd för initial dosjustering.

Infusionspumpen bör endast implanteras av kvalificerade läkare som är utbildade i drift och användning av infusionssystemet.

Pumpen ska endast fyllas på sjukhus av kvalificerad vårdpersonal som är utbildad i drift och användning av infusionssystemet enligt tillverkarens bruksanvisning och som är beredda att hantera de komplikationer som kan uppstå vid oavsiktlig injektion eller läckage av treprostinil i det subkutana utrymmet som omger pumpen.

De implanterbara infusionspumparna med fast flödes hastighet kan uppvisa avvikelser i infusionshastigheten under deras användning. Säker klinisk användning av den implanterade pumpen säkerställs genom att jämföra den faktiska kliniska flödes hastigheten mätt av vårdpersonal som är bekant med användning av pumpen vid varje påfyllning med beaktande av kvarvarande läkemedelsvolym i pumpen. Pumptillverkarens manual måste följas vid varje påfyllning för att avgöra lämplig åtgärd som ska utföras.

Patienten ska informeras att omedelbart kontakta det behandlande sjukhuset i händelse av ett ocklusionslarm.

4.3 Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot treprostinil eller mot något innehållsämne.
- Pulmonell arteriell hypertension relaterad till veno-ocklusiv sjukdom.
- Hjärtsvikt på grund av svår vänsterkammardysfunktion.
- Kraftigt nedsatt leverfunktion (klass C enligt Child-Pugh).

- Aktivt gastrointestinalt sår, intrakraniell blödning, skada eller annat blödningstillstånd.
- Medfödda eller förvärvade klaffmissbildningar med kliniskt relevanta myokardiella funktionsstörningar som inte är relaterade till pulmonell arteriell hypertension.
- Svår ischemisk hjärtsjukdom eller instabil angina; hjärtinfarkt inom de senaste sex månaderna; inkompenenserad hjärtsvikt som ej står under noggrann medicinsk övervakning; svåra arytmier; cerebrovaskulär sjukdom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke) inom de senaste 3 månaderna.

4.4 Varningar och försiktighet

Beslutet att inleda behandling med Remodulin bör fattas efter beaktande av att de kontinuerliga infusionerna sannolikt kommer att behöva göras under en längre period. Patientens förmåga att acceptera och vara ansvarig för ett katetersystem och infusionsapparat måste övervägas noggrant.

Treprostinil är en potent pulmonell och systemisk vasodilatator. Hos försökspersoner med lågt systemiskt blodtryck kan treprostinilbehandling öka risken för systemisk hypotoni. Behandling rekommenderas inte till patienter med ett systoliskt blodtryck som understiger 85 mmHg.

Det systemiska blodtrycket och hjärtfrekvensen bör kontrolleras under alla förändringar av dosen med anvisningar om att stoppa infusionen om det utvecklas symtom på hypotoni, eller uppvisar ett systoliskt blodtryck på 85 mmHg eller lägre.

Abrupt utsättande eller plötsliga markanta sänkningar av Remodulin-dosen kan orsaka en rekyleffekt med avseende på lungartärtrycket (se avsnitt 4.2).

Om en patient som behandlas med Remodulin drabbas av lungödem bör eventuell associerad pulmonell veno-ocklusiv sjukdom övervägas. Behandlingen skall stoppas.

Patienter med obesitas (BMI större än 30 kg/m²) har långsammare clearance för treprostinil.

Fördelen med subkutan Remodulin-behandling till patienter med svår pulmonell arteriell hypertension (NYHA-klass IV) har inte fastställts.

Nytta/risk-förhållandet för Remodulin har inte studerats vid pulmonell arteriell hypertension associerad med vänster-höger-shunt, portahypertension eller HIV-infektion.

Patienter med nedsatt leverfunktion ska doseras med försiktighet (se 4.2).

Försiktighet tillråds även i situationer där treprostinil kan öka risken för blödning genom att hämma trombocytaggregationen.

Detta läkemedel innehåller 74,04 mg natrium per 20 ml motsvarande 3,8% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Samtidig administrering av en cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzymhämmare (t.ex. gemfibrozil) kan öka exponeringen (både C_{max} och AUC) för treprostinil. Ökad exponering ökar sannolikt biverkningarna i samband med administrering av treprostinil. Sänkning av treprostinildosen bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av en CYP2C8-enzyminducerare (t.ex. rifampicin) kan minska exponeringen för treprostinil. Minskad exponering minskar sannolikt klinisk effektivitet. Höjning av treprostinildosen bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Biverkningar som beror på det intravenösa läkemedelsadministreringssystemet:

Systemiska infektioner associerade med centralvenösa katetrar och sepsis har rapporterats hos patienter som fått Remodulin som intravenös infusion. Riskerna anses bero på läkemedelsadministreringssystemet. En retrospektiv undersökning genomförd av Centers for Disease Control vid sju centra i USA, där man använde intravenöst Remodulin med extern ambulatorisk pump för behandling av PAH, visade att frekvensen av kateterrelaterade systemiska infektioner var 1,10 fall per 1 000 kateterdygn. Läkare med kliniskt ansvar för dessa patienter ska vara medvetna om spektret av gramnegativa och grampositiva organismer som kan infektera patienter som använder centralvenös kateter under en lång tid. Därför ska man helst administrera Remodulin som utspädd lösning i form av kontinuerlig subkutan infusion.

Risken för infektioner, inklusive systemiska infektioner, är betydligt lägre med den helt interna implanterbara pumpen än med den externa ambulatoriska pumpen.

Det kliniska teamet som ansvarar för behandlingen ska säkerställa att patienten är utförligt instruerad och kan använda det valda infusionsaggregatet (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samband som bör övervägas

+ Diuretika, blodtryckssänkande medel eller andra vasodilatatorer

Samtidig administrering av Remodulin med diuretika, blodtryckssänkande medel eller andra vasodilatatorer ökar risken för systemisk hypotoni.

+ Trombocytaggregationshämmande medel, inklusive NSAID-medel och antikoagulantia

Treprostinil kan hämma trombocytfunktionen. Samtidig administrering med Remodulin och trombocytaggregationshämmande medel, inklusive NSAID-medel, läkemedel som verkar via kväveoxidfrisättning eller antikoagulantia kan öka blödningsrisken. Noggrann övervakning av patienter som tar antikoagulantia bör ske enligt gängse medicinska rekommendationer vid kontroll av sådana behandlingar. Undvik samtidig användning av andra trombocytaggregationshämmande medel till patienter som tar antikoagulantia. Kontinuerlig subkutan infusion av treprostinil hade ingen effekt på farmakodynamiken och farmakokinetiken för en singeldos (25 mg) warfarin. Det finns inga tillgängliga data om potentiella interaktioner som leder till en ökad blödningsrisk om treprostinil ordinerar samtidigt med läkemedel som verkar via kväveoxidfrisättning.

+ Furosemid

Plasmaclearance för treprostinil kan minska något hos patienter som behandlas med furosemid. Denna interaktion beror förmodligen på vissa gemensamma metabola drag för de båda preparaten (glukuronidering av en karboxylgrupp).

+ Cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzyminducerare/hämmare

Gemfibrozil – Farmakokinetikstudier på människa med oralt treprostinildiolamin indicerade att samtidig administrering av cytokrom P450 (CYP) 2C8-enzymhämmaren gemfibrozil fördubblar exponeringen (både C_{max} och AUC) för treprostinil. Det har inte fastställts om säkerheten och effekten för Remodulin via den parenterala (subkutan eller intravenöst) vägen förändras av CYP2C8-hämmare. Om en CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil, trimetoprim och deferasirox) läggs till eller tas bort från patientens medicinering efter titreringsperioden bör en justering av treprostinildosen övervägas.

Rifampicin – Farmakokinetikstudier på människa med oralt treprostinildiolamin indicerade att samtidig administrering av CYP2C8-enzyminduceraren rifampicin minskar exponeringen för treprostinil (med cirka 20 %). Det har inte fastställts om säkerheten och effekten för Remodulin via den parenterala (subkutan eller intravenöst) vägen förändras av rifampicin. Om rifampicin läggs till

eller tas bort från patientens medicinerings efter titreringsperioden bör en justering av treprostinildosen övervägas.

CYP2C8-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört) kan minska exponeringen för treprostinil. Om en CYP2C8-inducerare läggs till eller tas bort från patientens medicinerings efter titreringsperioden bör en justering av treprostinildosen övervägas.

+ Bosentan

I en farmakokinetikstudie på människa som utfördes med bosentan (250 mg/dag) och treprostinildiolamin (oral dos 2 mg/dag) observerades inga farmakokinetiska interaktioner mellan treprostinil och bosentan.

+ Sildenafil

I en farmakokinetikstudie på människa som utfördes med sildenafil (60 mg/dag) och treprostinildiolamin (oral dos 2 mg/dag) observerades inga farmakokinetiska interaktioner mellan treprostinil och sildenafil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data beträffande användning av treprostinil till gravida kvinnor saknas. Djurstudier är otillräckliga med avseende på graviditet (se 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Remodulin skall användas under graviditet endast då de förväntade fördelarna för modern överväger den eventuella risken för fostret.

Kvinnor som kan bli gravida

Preventivmedelsanvändning rekommenderas under behandling med Remodulin.

Amning

Det är inte känt om treprostinil utsöndras i modersmjölk. Ammande kvinnor som tar Remodulin skall rådas att avbryta amningen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inledning av behandling eller dosjusteringar kan leda till biverkningar som symtomatisk systemisk hypotoni eller yrsel, vilka kan leda till försämrade förmåga att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av treprostinil som observerats i placebokontrollerade studier och efter godkännandet för marknadsföring redovisas efter frekvens enligt följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell över biverkningar

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanlig
	Yrsel	Vanlig
Hjärtat	Hjärtsvikt med hög hjärtminutvolym	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Vasodilatation, vallningar	Mycket vanliga
	Hypotoni	Vanlig
	Blödning ^s	Vanlig
	Tromboflebit*	Ingen känd frekvens

Magtarmkanalen	Diarré, illamående	Mycket vanliga
	Kräkningar	Vanlig
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Mycket vanlig
	Klåda	Vanlig
	Generaliserat hudutslag (makulärt eller papulärt)	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i käken	Mycket vanlig
	Myalgi, artralgi	Vanlig
	Smärta i arm eller ben	Vanlig
	Smärta i skelettet	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Smärta på infusionsstället, reaktion på infusionsstället, blödning eller hematom.	Mycket vanliga
	Ödem	Vanlig
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion i blodet i samband med central venkateter, sepsis, bakteremi**	Ingen känd frekvens
	Infektion på infusionsstället, subkutan abscess på infusionsstället	Ingen känd frekvens
	Cellulit	Ingen känd frekvens

*Fall av tromboflebit i samband med perifer intravenös infusion har rapporterats

****Livshotande fall och fall med dödlig utgång har rapporterats**

§ Se avsnitt ”Beskrivning av utvalda biverkningar”

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningar

Blödningar var vanliga vilket kunde förutses i denna patientpopulation med en hög andel patienter som behandlades med antikoagulantia. På grund av dess effekter på trombocyttaggregation kan Remodulin öka risken för blödning, vilket bekräftats genom en ökad incidens av näsblödningar och gastrointestinala blödningar (mag-tarmblödningar, rektala blödningar, tandköttblödningar och melena) i kontrollerade kliniska prövningar. Det fanns även rapporter om hemoptys, hematemes och hematuri, men dessa förekom i samma eller lägre frekvens jämfört med placebogruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom vid överdosering med Remodulin liknar de effekter som vanligtvis begränsar dosökningar; rodnad, huvudvärk, hypotoni, illamående, kräkning och diarré. Patienter som får symtom på överdos skall genast minska eller avbryta dosen av treprostinil beroende på hur allvarliga symtomen är, tills symtomen på överdos har gått tillbaka. Dosering skall rekommenderas med försiktighet under medicinsk kontroll och patienter skall monitoreras noga i det fall oönskade symtom skulle återkomma.

Det finns ingen känd antidot.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocyttaggregationshämmande medel, exkl. heparin
ATC-kod: B01A C21

Verkningsmekanism:

Treprostinil är en prostacyklinanalog.

Den utövar en direkt vasodilaterande effekt på den pulmonella och systemiska cirkulationen och hämmar trombocyttaggregation.

Hos djur reducerar den vasodilatoriska effekten efterbelastningen i vänster och höger kammare, samt ökar hjärtminutvolymen och slagvolymen. Effekten av treprostinil på hjärtfrekvensen hos djur är dosberoende. Inga större effekter har observerats på AV-överledningen.

Data beträffande effekten hos vuxna med pulmonell arteriell hypertension:

Studier med subkutant administrerat Remodulin

Två fas III randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar har genomförts med Remodulin (treprostinil) administrerat via kontinuerlig subkutan infusion hos försökspersoner med stabil pulmonell arteriell hypertension. Totalt 469 vuxna var inkluderade i de två prövningarna: 270 hade idiopatisk eller ärftlig pulmonell arteriell hypertension (treprostinilgrupp = 134 patienter; placebogrupp = 136 patienter), 90 patienter hade pulmonell arteriell hypertension associerad med bindvävsjukdom (huvudsakligen skleroderma) (treprostinilgrupp = 41 patienter; placebogrupp = 49 patienter) och 109 patienter hade pulmonell arteriell hypertension associerad med medfödd hjärtsjukdom med höger-vänster-shunt (treprostinil = 58 patienter; placebo = 51 patienter). Vid baslinjen var medelsträckan för 6-minuters gångtest 326 meter \pm 5 i gruppen som fick treprostinil via subkutan infusion och 327 meter \pm 6 i gruppen som fick placebo. Vid båda de jämförda behandlingarna ökades dosen progressivt under studiens gång, i enlighet med symtom på pulmonell arteriell hypertension och klinisk tolerans. Medeldosen som uppnåddes efter 12 veckor var 9,3 ng/kg/min i treprostinilgruppen och 19,1 ng/kg/min i placebogruppen. Efter 12 veckors behandling var medelvariationen i 6-minuters gångtest jämfört med baslinje, beräknat på den globala populationen i båda prövningarna, -2 meter \pm 6,61 meter hos de patienter som fick treprostinil och -21,8 meter \pm 6,18 meter i placebogruppen. Dessa resultat återspeglade en behandlingseffekt med ett medelvärde på 19,7 meter ($p = 0,0064$) från 6-minuters gångtest jämfört med placebo för de två prövningarnas globala population. Medelförändringar jämfört med baslinjevärden för hemodynamiska parametrar (medeltryck i a. pulmonalis (mPAP)), medeltryck i höger förmak (RAP), lungkärlsmotstånd (PVR), hjärtindex (CI) och blandad venös syrgasmättnad (SvO₂), visade att Remodulin var överlägset jämfört med placebo. Förbättringen av tecken och symtom på pulmonell arteriell hypertension (synkope, yrsel, bröstsmärta, trötthet och dyspné) var statistiskt signifikant ($p < 0,0001$). Dessutom förbättrades skattningen av dyspné-trötthet och dyspnéopäng enligt Borg hos patienter som behandlades med Remodulin efter 12 veckor ($p < 0,0001$). Analys av ett kombinerat kriterium som associerade en förbättring i träningskapacitet (6-minuters gångtest) med minst 10 % jämfört med baslinje efter 12 veckor, med en förbättring med minst en NYHA-klass jämfört med baslinje efter 12 veckor, samt med avsaknad av försämring i pulmonell arteriell hypertension och avsaknad av rapporterade dödsfall innan vecka 12 för den globala populationen i båda studierna, visade att antalet som svarade på treprostinil var 15,9 % (37/233) medan 3,4 % (8/236) av försökspersonerna i placebogruppen svarade. En analys av subgrupper i den globala populationen visade en statistiskt signifikant behandlingseffekt av Remodulin jämfört med placebo i 6-minuters gångtest hos subpopulationen med försökspersoner som hade idiopatisk eller ärftlig pulmonell arteriell hypertension ($p = 0,043$) men inte hos subpopulationen med försökspersoner som hade pulmonell arteriell hypertension associerad med skleroderma eller medfödd hjärtsjukdom.

Effekten som sågs vid det primära effektmåttet (dvs. förändringen i sexminuters gångtest efter 12 veckors behandling) var mindre än den som sågs i historiska kontroller med bosentan, iloprost och epoprostenol.

Inga studier som direkt jämför Remodulin med epoprostenol i form av intravenös infusion har utförts.

Inga specifika studier har gjorts på barn med PAH.

Det saknas kliniska data från kliniska prövningar utförda med aktiv komparator på patienter med PAH.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Hos människa uppnås steady-state plasmakoncentrationer vanligtvis inom 15–18 timmar efter inledande av subkutan eller intravenös infusion med treprostinil. Steady-state plasmakoncentrationer av treprostinil står i proportion till dosen vid infusionshastigheter på 2,5–125 ng/kg/min.

Vid subkutan och intravenös administrering av Remodulin påvisades bioekvivalens vid steady state vid doser på 10 ng/kg/min.

Den observerade eliminationshalveringstiden efter subkutan administrering varierade från 1,32 till 1,42 timmar efter 6-timmarsinfusioner, 4,61 timmar efter 72-timmarsinfusioner och 2,93 timmar efter infusioner som pågick minst 3 veckor. Distributionsvolymen för treprostinil varierade från 1,11 till 1,22 l/kg, och plasmaclearance varierade från 586,2 till 646,9 ml/kg/timme. Clearance är lägre för försökspersoner med obesitas (BMI > 30 kg/m²).

I en studie som genomfördes på friska frivilliga försökspersoner med [¹⁴C] radioaktivt treprostinil, återfanns 78,6 % respektive 13,4 % av den subkutana radioaktiva dosen i urin respektive feces under en period av 224 timmar. Ingen enskild huvudmetabolit observerades. Fem metaboliter upptäcktes i urinen, varierande från 10,2 % till 15,5 % av den administrerade dosen. De fem metaboliterna utgjorde sammanlagt 64,4 % av den administrerade dosen. Tre är produkter av oxidation av 3-hydroxioktylsidokedjan, en är ett derivat av glukuronidkonjugattyp (treprostinilglukuronid) och en är oidentifierad. Endast 3,7 % av dosen återfanns i urinen i form av oförändrad modersubstans.

I en farmakokinetisk studie på 14 friska frivilliga försökspersoner med Remodulin-doser på mellan 2,5 till 15 ng/kg/min administrerade som subkutan infusion under sju dagar nådde steady-state treprostinilkoncentrationerna i plasma toppvärden två gånger (kl. 01.00 respektive kl. 10.00) och dalvärden två gånger (kl. 07.00 respektive kl. 16.00). Toppkoncentrationerna var cirka 20 % till 30 % högre än dalvärdena.

En *in vitro*-studie påvisade ingen hämmande potential för treprostinil beträffande humana mikrosomala cytokrom P450-isoenzymer i levern (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A). Dessutom hade administreringen av treprostinil ingen inducerande effekt på mikrosomalt protein i levern, totalt innehåll av cytokrom (CYP) P450 eller på aktiviteterna för isoenzymerna CYP1A, CYP2B och CYP3A. Läkemedelsinteraktionsstudier har genomförts med paracetamol (4 g/dag) och warfarin (25 mg/dag) på friska frivilliga försökspersoner. Dessa studier visade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för treprostinil. I en studie som genomfördes med warfarin fann man ingen märkbar farmakodynamisk eller farmakokinetisk interaktion mellan treprostinil och warfarin.

Metabolismen för treprostinil involverar främst CYP2C8.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion:

Hos patienter med portopulmonell hypertension och lindrigt (n=4) eller måttligt (n=5) nedsatt leverfunktion hade Remodulin vid en subkutan dos på 10 ng/kg/min i 150 minuter en AUC_{0-24 h} som ökade med 260 % respektive 510 %, jämfört med friska försökspersoner. Hos patienter med nedsatt leverfunktion reducerades clearance med upp till 80 % jämfört med friska vuxna (se 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion som krävde dialys (n=8), resulterade administrering av en enkeldos på 1 mg treprostinil oralt före och efter dialys i en AUC_{0-inf} som inte skiljde sig avsevärt jämfört med den hos friska försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I 13- och 26-veckorsstudier orsakade kontinuerliga subkutana infusioner av treprostinilnatrium reaktioner på infusionsstället hos råttan och hund (ödem/erytem, knölar/svullnader, smärta/beröringskänslighet). Hos hund observerades allvarliga kliniska effekter (hypoaktivitet, kräkningar, lös avföring och ödem på infusionsstället) och dödsfall (associerat med intestinal invagination av tunntarmen och rektal prolaps) hos djur som fått ≥ 300 ng/kg/min. Ett medelvärde vid steady-state av treprostinil-nivåer i plasma på 7,85 ng/ml uppmättes hos dessa djur. Plasmanivåer av denna storlek kan uppnås hos människa vid behandling med Remodulininfusioner > 50 ng/kg/min.

Eftersom en kontinuerlig tillräcklig exponering för treprostinil inte har kunnat visas för någon dos som testats i reproduktionsstudierna på råttan, så kan dessa studier vara otillräckliga för att visa eventuella effekter på fertilitet, prenatal och postnatal utveckling.

Inga långsiktiga djurstudier har utförts för att evaluera treprostinils karcinogena potential. Mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* påvisade ingen mutagen eller klastogen effekt för treprostinil.

Sammanfattningsvis, gängse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Saltsyra
Metakresol
Natriumhydroxid
Natriumklorid,
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, förutom sterilt vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % (w/v) natriumkloridlösning för injektionsvätskor (se avsnitt 6.6).

6.3 Hållbarhet

Läkemedlets hållbarhet på försäljningspackningen: 3 år

Hållbarhet efter första öppnandet av injektionsflaskan: 30 dagar.

Hållbarhet under användning i form av kontinuerlig subkutan administrering

En reservoar (spruta) med utspädd Remodulin som administreras subkutan har visats vara kemiskt och fysikaliskt stabil i upp till 72 timmar vid 37 °C. Andra förvaringstider och -förhållanden för användning är på användarens eget ansvar.

Hållbarhet under användning i form av kontinuerlig intravenös administrering med extern ambulatorisk pump

En reservoar (spruta) med utspädd Remodulin-lösning som administreras intravenöst har påvisats vara kemiskt, fysikaliskt och mikrobiologiskt stabil i upp till 48 timmar vid 37 °C i koncentrationer på minst 0,004 mg/ml i polyvinylklorid, polypropen och glas. För att minimera risken för systemiska infektioner får den maximala användningstiden för utspädd Remodulin dock inte överstiga 24 timmar. Andra förvaringstider och -förhållanden för användning är på användarens eget ansvar.

Hållbarhet under användning i form av intravenös administrering med implanterbar pump avsedd för intravenös administrering av Remodulin

Kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet vid användning av utspädd Remodulin-lösning administrerad genom intravenös infusion har visats i upp till 35 dagar vid 37°C och 40°C vid koncentrationer på minst 0,5 mg/ml i en implanterbar pump. Andra förvaringstider och -förhållanden för användning är på användarens eget ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml i genomskinlig glasflaska typ I, förseglad med gummipropp och ett gult (färgkodat) lock; kartong om en flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Remodulin ska användas **outsätt** när det administreras som kontinuerlig subkutan infusion (se avsnitt 4.2).

Remodulin-lösning **ska spädas ut** med sterilt vatten för injektionsvätskor eller med 9 mg/ml (0,9 % (w/v)) natriumkloridlösning för injektionsvätskor om det administreras som kontinuerlig intravenös infusion (se avsnitt 4.2).

Remodulinlösning **ska spädas ut** med 9 mg/ml (0,9% (w/v)) natriumkloridlösning för injektionsvätskor om det administreras som kontinuerlig intravenös infusion genom en kirurgiskt placerad implanterbar pump (se avsnitt 4.2).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Via Carlos III, 94
08028 – Barcelona
Spanien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21101

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2006-09-08/2010-02-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.03.2022