

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

REMODULIN 10 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 10 mg treprostnila v obliki natrijevega treprostnilata.

Ena 20 ml viala z raztopino vsebuje 200 mg treprostnila v obliki natrijevega treprostnilata (natrijeva sol nastane in situ med proizvodnjo končnega zdravila).

Pomožne snovi

Natrij: 74,85 mg na 20 ml vialo

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje (za subkutano ali intravensko uporabo).

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje idiopatske ali dedne pljučne arterijske hipertenzije (PAH) za izboljšanje tolerance za telesno aktivnost in simptomov pri bolnikih, razvrščenih v 3. razred po razvrstitvi New York Heart Association (NYHA).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Remodulin se daje v obliki neprekinjene subkutane ali intravenske infuzije. Zaradi tveganj, povezanih s kronično vstavljenimi centralnimi venskimi katetri, vključno z resnimi okužbami krvi, je subkutano infundiranje (nerazredčeno) prednostni način dajanja, neprekinjeno intravensko infundiranje pa je pridržano za bolnike, ki so stabilizirani s subkutanim infundiranjem treprostnila vendar subkutane poti več ne prenašajo in pri katerih se to tveganje smatra za sprejemljivo.

Zdravljenje lahko začnejo in nadzorujejo le zdravniki, izkušeni v zdravljenju pljučne hipertenzije.

Odrasli

Začetek zdravljenja pri bolnikih, ki predhodno še niso prejeli prostaciklinov

Zdravljenje je treba začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom v enoti, kjer je mogoče zagotoviti intenzivno nego.

Priporočena začetna hitrost infundiranja je 1,25 ng/kg/min. Če bolniki začetni odmerek slabo prenašajo, je treba hitrost infundiranja zmanjšati na 0,625 ng/kg/min.

Prilagoditve odmerka:

V prvih štirih tednih zdravljenja je treba hitrost infundiranja povečevati pod zdravniškim nadzorom postopno po 1,25 ng/kg/min tedensko, nato pa po 2,5 ng/kg/min tedensko.

Da bi dosegli vzdrževalni odmerek, pri katerem se simptomi izboljšajo in ki ga bolniki prenašajo, je treba odmerek prilagoditi individualno in pod zdravniškim nadzorom.

Med 12-tedenskim preskušanjem je bila učinkovitost ohranjena samo, če je bil odmerek v povprečju povečan 3-krat do 4-krat mesečno. Namen stalne prilagoditve odmerka je določiti odmerek, pri katerem se izboljšajo simptomi PAH in hkrati minimalizirajo prekomerni farmakološki učinki zdravila Remodulin.

Neželeni učinki, kot so vročinski oblivi, glavobol, hipotenzija, slabost, bruhanje in driska, so v splošnem odvisni od uporabljenega odmerka treprostinila. V nadaljevanju zdravljenja lahko izginejo, če pa vztrajajo ali jih bolniki ne morejo več prenašati, je treba hitrost infuzije zmanjšati, da se zmanjša njihova intenziteta.

V fazi spremljanja kliničnih preskušanj so bili povprečni odmerki, doseženi po 12 mesecih, 24 mesecih in 48 mesecih, 26 ng/kg/min, 36 ng/kg/min in 42 ng/kg/min. Pri bolnikih s čezmerno telesno maso ($\geq 30\%$ nad idealno telesno maso) je začetni odmerek in povečanje odmerkov potrebno določiti glede na idealno telesno maso.

Nenadna ukinitiv ali nenadno znatno zmanjšanje odmerka zdravila Remodulin lahko povzroči povratni učinek pljučne arterijske hipertenzije. Zato se priporoča izogibanje prekinitvi zdravljenja z zdravilom Remodulin in ponovno uvedbo zdravila takoj po nenadnem nenamernem zmanjšanju odmerka ali prekinitvi. Usposobljeno zdravniško osebje določi optimalno strategijo za ponovno uvedbo infundiranja zdravila Remodulin za vsak posamezni primer posebej. V večini primerov se lahko infundiranje zdravila Remodulin po nekajurni prekinitvi uvede z enako stopnjo odmerka; pri prekinitvah, ki trajajo dalj časa, pa je treba odmerek zdravila Remodulin ponovno titrirati.

Starejši

Klinična preskušanja zdravila Remodulin niso vključevala zadostnega števila bolnikov starih 65 let ali več, da bi bilo mogoče ugotoviti, ali se na zdravilo odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Pri analizi farmakokinetičnih parametrov v tej populaciji je bil plazemski očistek treprostinila zmanjšan za 20 %. Na splošno je treba odmerek pri starejših izbrati previdno, ob upoštevanju zmanjšane delovanja jeter, ledvic in srca, sočasnih bolezni ali drugih zdravil, ki jih bolnik jemlje.

Otroci in mladostniki

Podatki za bolnike pod 18. letom starosti so omejeni. Na osnovi kliničnih preskušanj, ki so na voljo, ni mogoče oceniti ali učinkovitost in varnost priporočene sheme odmerjanja za odrasle lahko ekstrapoliramo na otroke in mladostnike.

Skupine bolnikov z večjim tveganjem

Bolniki z jetrno okvaro

Plazemska izpostavljenost treprostinilu (površina pod krivuljo plazemskih koncentracij treprostinila; AUC) se pri blagi do zmerni jetrni okvari (Child-Pughovih razredih A in B) poveča za 260 % do 510 %. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je bil plazemski očistek treprostinila zmanjšan do 80 %. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost zaradi tveganja za povečano sistemsko izpostavljenost, ki lahko zmanjša toleranco in poveča od odmerka odvisne neželene učinke.

Začetni odmerek zdravila Remodulin je treba zmanjšati na 0,625 ng/kg/min, nato pa ga previdno postopoma povečevati.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Treprostinil se ne izloča z dializo [glejte *Farmakokinetične lastnosti (5.2)*].

Način prehoda na intravensko zdravljenje z epoprostenolom

Kadar je potreben prehod na intravensko dajanje epoprostenola, je treba prehodno fazo opraviti pod strogim zdravniškim nadzorom. Pri tem se lahko uporabi naslednja priporočena shema prehoda. Infuzije treprostinila je treba najprej počasi zmanjšati na 2,5 ng/kg/min. Po najmanj eni uri novega doseženega odmerka treprostinila se lahko začne zdravljenje z največjim odmerkom epoprostenola, 2 ng/kg/min. Odmerek treprostinila je treba nato zmanjševati v zaporednih presledkih po najmanj dve uri in sočasno, po vzdrževanju začetnega odmerka najmanj eno uro, večati odmerek epoprostenola.

Način uporabe

Dajanje v obliki stalne subkutane infuzije

Remodulin se neprekinjeno subkutano infundira preko subkutanega katetra z ambulantno infuzijsko črpalko.

Da bi se izognili morebitnim prekinitvam pri dovajanju zdravila, v primeru nenamerne okvare opreme, mora bolnik imeti dostop do nadomestne črpalke in kompletov za subkutano infundiranje.

Ambulantna infuzijska črpalka za subkutano dajanje nerazredčenega zdravila Remodulin mora imeti naslednje lastnosti:

- 1) biti mora majhna in lahka,
- 2) imeti mora možnost nastavljanja hitrosti infundiranja v korakih po približno 0,002 ml/h,
- 3) opremljena mora biti z alarmom za zamašitev, izpraznjene baterije, napake v programski opremi in okvare motorja,
- 4) biti mora natančna vsaj okvirno +/- 6 % programirane hitrosti infundiranja,
- 5) poganjati jo mora pozitivni tlak (neprekinjen ali utripajoč).

Zbiralnik mora biti izdelan iz polivinilklorida, polipropilena ali stekla.

Bolniki morajo biti dobro poučeni o uporabi in programiranju črpalke, priključitvi in vzdrževanju infuzijskega kompleta.

Izpiranje priključene infuzijske cevke lahko povzroči nenamerno preveliko odmerjanje.

Hitrost infuzije ∇ (ml/h) se izračuna po naslednji formuli:

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

D = predpisani odmerek, izražen v ng/kg/min

W = telesna masa bolnika, izražena v kg

Remodulin je na voljo v koncentracijah 1; 2,5; 5 in 10 mg/ml.

Za subkutano infundiranje se zdravilo Remodulin **dovaja brez dodatnega redčenja** s hitrostjo subkutanega infundiranja (ml/h), izračunano na podlagi bolnikovega odmerka (ng/kg/min), mase (kg) in jakosti (mg/ml) zdravila Remodulin, ki se uporablja. Med uporabo se lahko daje enkratni vsebnik (brizga) nerazredčenega zdravila Remodulin do 72 ur pri temperaturi 37°C. Hitrost subkutane infuzije se izračuna po naslednji formuli:

$$\text{Hitrost subkutane infuzije (ml/h)} = \frac{\text{Odmerek (ng/kg/min)} \times \text{Telesna masa (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Jakost zdravila Remodulin v viali (mg/ml)}}$$

*Pretvorbeni faktor 0,00006 = 60 min/uro x 0,000001 mg/ng

Primeri izračunov za *subkutano infuzijo* so naslednji:

1. primer:

Za osebo s telesno maso 60 kg in priporočenim začetnim odmerkom 1,25 ng/kg/min z uporabo zdravila Remodulin v viali z jakostjo 1 mg/ml se hitrost infuzije izračuna na sledeč način:

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

2. primer:

Za osebo s telesno maso 65 kg in priporočenim začetnim odmerkom 40 ng/kg/min z uporabo zdravila Remodulin v viali z jakostjo 5 mg/ml se hitrost infuzije izračuna na sledeč način:

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

V tabeli 1 so navodila za hitrost **subkutanega** infundiranja zdravila Remodulin v viali z jakostjo 10 mg/ml pri bolnikih z različno telesno maso, ki ustrezajo odmerkom na telesno maso do 155 ng/kg/min.

Tabela 1

Nastavitev hitrosti infundiranja subkutane črpalke (ml/h) za Remodulin pri koncentraciji treprostinila 10 mg/ml

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

Zasencena polja kažejo največjo hitrost infundiranja z eno brizgo, ki jo zamenjate vsake 3 dni.

Dajanje v obliki neprekinjene intravenske infuzije z zunanjo ambulantno črpalko

Zdravilo Remodulin se daje v obliki neprekinjene intravenske infuzije skozi centralni venski kateter z uporabo zunanje ambulantne infuzijske črpalke. Začasno se lahko daje tudi skozi periferno vensko kanilo, po možnosti z namestitvijo v veliko veno. Uporaba periferne infuzije, ki traja več kot nekaj ur, je lahko povezana s povečanim tveganjem za tromboflebitis (glejte poglavje 4.8).

Da bi se izognili morebitnim prekinitvam pri dovajanju zdravila, v primeru okvare opreme, mora bolnik imeti dostop do nadomestne črpalke in kompletov za infundiranje.

Na splošno mora imeti zunanja ambulantna infuzijska črpalka, ki se uporablja za intravensko dajanje razredčenega zdravila Remodulin, naslednje lastnosti:

- 1) biti mora majhna in lahka,
- 2) imeti mora možnost nastavljanja hitrosti infundiranja v korakih po približno 0,05 ml/h, Običajna hitrost pretoka je med 0,4 ml in 2 ml na uro.
- 3) opremljena mora biti z alarmom za zamašitev/izostanek dovajanja, izpraznjene baterije, napake v programski opremi in okvare motorja,
- 4) imeti mora natančnost dovajanja urnega odmerka $\pm 6\%$ ali boljšo
- 5) poganjati jo mora pozitiven tlak. Zbiralnik mora biti izdelan iz polivinilklorida, polipropilena ali stekla.

Zdravilo Remodulin se redči s sterilno vodo za injekcije ali z 0,9-odstotno (m/V) injekcijo natrijevega klorida in se daje intravensko v obliki neprekinjene infuzije, skozi kirurško nameščen centralni venski kateter ali začasno skozi periferno vensko kanilo z uporabo infuzijske črpalke za intravensko dovajanje zdravila.

Pri uporabi ustrezne zunanje ambulantne infuzijske črpalke in zbiralnika najprej izberite vnaprej določeno hitrost intravenskega infundiranja, da omogočite zeleno obdobje infundiranja. Najdaljše trajanje uporabe razredčenega zdravila Remodulin ne sme preseči 24 ur (glejte poglavje 6.3).

Običajni zbiralnik intravenskega infuzijskega sistema ima prostornino 20, 50 ali 100 ml. Po določitvi potrebne hitrosti intravenskega infundiranja (ml/h) in odmerka za bolnika (ng/kg/min) ter telesne mase (kg) se lahko koncentracija intravenskega razredčenega zdravila Remodulin (mg/ml) izračuna po naslednji formuli:

1. korak

$$\begin{array}{l} \text{Koncentracija} \\ \text{razredčenega} \\ \text{intravenskega} \\ \text{zdravila} \\ \text{Remodulin} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Odmerek} \\ \text{(ng/kg/min)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Telesna} \\ \text{masa} \\ \text{(kg)} \end{array} \times 0,00006}{\begin{array}{l} \text{Hitrost intravenskega infundiranja} \\ \text{(ml/h)} \end{array}}$$

Količina zdravila Remodulin, ki je potrebna za zahtevano koncentracijo razredčenega intravenskega zdravila Remodulin za določeno velikost zbiralnika, se nato lahko izračuna po naslednji formuli:

2. korak

$$\begin{array}{l} \text{Količina} \\ \text{zdravila} \\ \text{Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Koncentracija} \\ \text{razredčenega} \\ \text{intravenskega} \\ \text{zdravila} \\ \text{Remodulin} \\ \text{(mg/ml)} \\ \text{Jakost zdravila} \\ \text{Remodulin v viali} \\ \text{(mg/ml)} \end{array}}{\text{Jakost zdravila}} \times \begin{array}{l} \text{Celokupna prostornina} \\ \text{razredčenega zdravila} \\ \text{Remodulin v zbiralniku} \\ \text{(ml)} \end{array}$$

Izračunana količina zdravila Remodulin se nato doda v zbiralnik skupaj z zadostno količino redčila (sterilna voda za injekcije ali 0,9-odstotna injekcija natrijevega klorida), da se doseže želena celokupna prostornina v zbiralniku.

Primer izračuna *intravenske infuzije* je:

Primer 3:

Za 60 kg osebo in odmerkom 5 ng/kg/min s predhodno določeno hitrostjo intravenskega infundiranja 1 ml/h in zbiralnikom 50 ml se koncentracija razredčenega intravenskega zdravila Remodulin izračuna kot sledi:

1. korak

$$\begin{array}{l} \text{Koncentracija} \\ \text{razredčenega} \\ \text{intravenskega} \\ \text{zdravila} \\ \text{Remodulin} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ \text{(18,000 ng/ml)}$$

Količina zdravila Remodulin (z uporabo vial z jakostjo 1 mg/ml), potrebna za celokupno koncentracijo razredčenega zdravila Remodulin 0,018 mg/ml in celokupno prostornino 50 ml se izračuna kot sledi:

2. korak

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

Koncentracija razredčenega intravenskega zdravila Remodulin za osebo iz primera 3 se tako pripravi z dodajanjem 0,9 ml zdravila Remodulin, jakosti 1 mg/ml, v ustrezni zbiralnik skupaj z zadostno prostornino redčila, da se doseže celokupna prostornina 50 ml v zbiralniku. Hitrost črpalke se v tem primeru nastavi na 1 ml/h.

Primer 4:

Za 75 kg osebo in odmerkom 30 ng/kg/min s predhodno določeno hitrostjo intravenskega infundiranja 2 ml/h in zbiralnikom 100 ml se koncentracija razredčenega intravenskega zdravila Remodulin izračuna kot sledi:

1. korak

$$\begin{array}{l} \text{Koncentracija} \\ \text{razredčenega} \\ \text{intravenskega} \\ \text{zdravila} \\ \text{Remodulin} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \quad \times \quad 75 \text{ kg} \quad \times \quad 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67.500 ng/ml)}$$

Količina zdravila Remodulin (z uporabo vial z jakostjo 2,5 mg/ml), potrebna za celokupno koncentracijo razredčenega zdravila Remodulin 0,0675 mg/ml in celokupno prostornino 100 ml se izračuna kot sledi:

2. korak

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

Koncentracija razredčenega intravenskega zdravila Remodulin za osebo iz primera 4 se tako pripravi z dodajanjem 2,7 ml zdravila Remodulin, jakosti 2,5 mg/ml, v ustrezni zbiralnik skupaj z zadostno količino redčila, da se doseže celokupna prostornina 100 ml v zbiralniku. Hitrost črpalke se v tem primeru nastavi na 2 ml/h.

V tabeli 2 so smernice za zdravilo Remodulin 10 mg/ml za prostornino (ml) zdravila Remodulin, ki se razredči v zbiralnikih, velikih 20 ml, 50 ml ali 100 ml (hitrost infundiranja 0,4, 1 ali 2 ml/h) za bolnike različnih telesnih mas, kar ustreza odmerkom do 100 ng/kg/min.

Tabela 2

Prostornina (ml) zdravila Remodulin 10 mg/ml, ki se razredči v kasetah ali injekcijskih brizgah 20 ml (hitrost infundiranja 0,4 ml/h), 50 ml (hitrost infundiranja 1 ml/h), 100 ml vložek (hitrost infundiranja 2 ml/h)																
Odmer ek (ng/kg/ min)	Telesna masa bolnika (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
55	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
60	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
65	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
70	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
80	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
85	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
90	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
95	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
100	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000

Usposabljanje za bolnike, ki prejemajo neprekinjeno intravensko infuzijo z zunanjo ambulantno črpalko

Klinična ekipa, odgovorna za zdravljenje, mora zagotoviti, da je bolnik povsem usposobljen in zmožen za uporabo izbrane infuzijske naprave. Obdobje osebnega svetovanja in nadziranja se mora nadaljevati, dokler se ne oceni, da je bolnik zmožen za menjavo infuzije, spreminjanje hitrosti/odmerjanja po navodilih in, da je sposoben ravnati z alarmom naprave. Bolnika je treba usposobiti za ustrezno aseptično

ravnanje pri pripravi zbiralnika za infuzijo zdravila Remodulin in pripravo cevja ter povezav za dovajanje infuzije. Bolniku je treba izročiti pisna navodila izdelovalca črpalke ali posebej pripravljene nasvete zdravnika, ki zdravljenje predpiše. To mora vsebovati običajne postopke za dovajanje zdravila, nasvet o ukrepanju pri zamašitvi in drugih alarmih črpalke ter podrobnosti o osebi, na katero se je treba obrniti v primeru nuje.

Zmanjšanje tveganja za okužbe krvi, povezane s katetrom, pri uporabi zunanje ambulantne črpalke

Posebno pozornost je treba nameniti spodaj navedenemu za pomoč pri zmanjšanju tveganja za okužbe krvi, povezane s katetrom pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Remodulin z intravensko infuzijo z uporabo zunanje ambulantne črpalke (glejte poglavje 4.4). Ti nasveti so v skladu s trenutnimi smernicami najboljše prakse za preprečevanje okužb krvi, povezanih s katetrom, in vsebujejo:

Splošna načela

- uporaba tuneliranega centralnega venskega katetra (CVC) z manšeto z najmanjšim številom vhodov;
- vstavev CVC z uporabo tehnike sterilne pregrade;
- uporaba pravilne higiene rok in aseptičnih tehnik pri vstavljanju in zamenjavi katetra, dostopanju do njega, njegovem popravljanju ali pregledovanju in/ali menjavi obveze na mestu vstavitve katetra;
- za prekritje mesta vstavitve katetra je treba uporabiti sterilno gazo (zamenjati jo je treba vsaka dva dni) ali sterilno transparentno polprepustno obvezo (zamenjati jo je treba vsaj vsakih sedem dni);
- obvezo je treba zamenjati, ko postane vlažna, popusti, se umaže ali po pregledu mesta vstavitve;
- topikalnih antibiotičnih maziv ali krem ni dovoljeno uporabljati, saj lahko spodbujajo glivične okužbe in bakterije, odporne na antimikrobna zdravila.

Trajanje uporabe razredčene raztopine zdravila Remodulin

- čas uporabe razredčenega zdravila ne sme biti daljši od 24 ur.

Uporaba notranjega 0,2-mikronskega filtra

- med cevje infuzije in petelinček katetra je treba vstaviti 0,2-mikronski filter in ga vsakih 24 ur zamenjati, ko je čas za menjavo infuzijskega zbiralnika.

Dve nadaljnji priporočili, pomembni za preprečevanje po Gramu negativnih okužb krvi, ki se prenašajo z vodo, se nanašata na petelinček katetra. Ti vključujeta:

Uporaba zaprtega sistema petelinčka z deljenima prekatoma

- uporaba zaprtega sistema petelinčka (prednostno z deljenim prekatom, bolje kot s pripomočkom z mehanskim ventilom) zagotovi zaprtje svetline katetra vsakič, ko se infuzijski sistem loči. To prepreči tveganje za izpostavljenost okužbi z mikrobi.
- pripomoček z zaprtim sistemom petelinčka in deljenima prekatoma je treba zamenjati vsakih 7 dni.

Notranje povezave infuzijskih sistemov "luer lock"

Tveganje okužbe s po Gramu negativnimi organizmi, ki se prenašajo z vodo, se bo verjetno povečala, če je notranja povezava "luer lock" mokra v času menjave infuzijske linije ali petelinčkov z zaprtim sistemom. Zato:

- odsvetovati je treba namakanje ali potapljanje infundirnega sistema na mestu povezave petelinčka katetra;
- v času menjave pripomočka z zaprtim petelinčkom ne sme biti vidne vode v navojnem spoju priključka "luer lock";
- infuzijsko linijo je treba ločiti od pripomočka z zaprtim petelinčkom le enkrat vsakih 24 ur, ob času menjave.

Dajanje z neprekinjeno intravensko infuzijo z notranjo implantirano črpalko z namenom uporabe zdravila Remodulin

Zdravilo Remodulin se lahko daje z neprekinjeno intravensko infuzijo skozi centralni venski kateter s kirurško vstavljenjo notranjo implantirano infuzijsko črpalko z namenom intravenske uporabe zdravila Remodulin, ki je opremljena z zvočnimi alarmi (zamašitev in izpraznjena baterija) in notranjim filtrom 0,22 µm za omejitev tveganja za okužbo krvi.

Črpalke s fiksnim pretokom so na voljo z različnimi možnostmi prostornin/modelov rezervoarja, da se prepreči preveliko ali premajhno odmerjanje. Življenjska doba silikonskih septumov mora biti najmanj: 500 vbodov za odprtino za polnjenje, 250 vbodov za odprtino za kateter,

Za natančna navodila v zvezi s pripravo, implantacijo, nadzorom in ponovnim polnjenjem črpalke natančno glejte priročnik proizvajalca črpalke.

Na podlagi razpoložljivih eksperimentalnih podatkov o stabilnosti je za polnjenje rezervoarja implantirane črpalke zaželeno uporabiti koncentracijo nad 0,5 mg/ml (glejte poglavje 6.3). Vse podrobnosti za izračune, ki upoštevajo maso in značilnosti črpalke, so na voljo v priročniku za uporabo črpalke.

Neprekinjeno intravensko infundiranje z implantirano črpalko je primerno za izbrane bolnike, ki sam postopek lahko prenašajo in za katere je že dokazano, da prenašajo treprostinil, so stabilizirani z infuzijo treprostinila ter subkutane poti ali zunanjega intravenskega dajanja ne prenašajo več, zanje ni primeren ali pa so ga zavrnili.

Začetni odmerek z implantirano črpalko je enak kot stabilni odmerek, ki se daje z zunanjo infuzijsko črpalko v času prehoda. Implantirana črpalka ni zasnovana za začetno prilagoditev odmerka.

Infuzijsko črpalko smejo vsaditi samo usposobljeni zdravstveni delavci, ki so usposobljeni za delovanje in uporabo infuzijskega sistema.

Črpalko smejo ponovno napolniti v bolnišnicah samo usposobljeni zdravstveni delavci, ki so usposobljeni za delovanje in uporabo infuzijskega sistema v skladu z navodili za uporabo proizvajalca in so pripravljene za obvladovanje zapletov, ki bi se lahko pojavili v primeru nenamernega injiciranja ali uhajanja treprostinila v podkožni prostor, ki obdaja črpalko.

Implantirana infuzijska črpalka s fiksnim pretokom lahko med uporabo kaže odstopanja hitrosti infuzije. Varna klinična uporaba vsajene črpalke je zagotovljena s primerjavo dejanskega kliničnega pretoka, ki ga je izmeril zdravstveni delavec, ki je seznanjen z uporabo črpalke pri vsakem ponovnem polnjenju, ob upoštevanju preostale količine zdravila, ki ostane v črpalki. Pri vsakem ponovnem polnjenju je treba upoštevati navodila za uporabo, da se določijo ustrezni ukrepi, ki jih je treba izvesti.

Bolnika je treba obvestiti, da se v primeru alarma za zamašitev takoj obrne na lečečo bolnišnico.

4.3 Kontraindikacije

- Znana preobčutljivost za treprostinil ali katerokoli pomožno snov.
- Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z vensko okluzivno boleznijo.

- Kongestivna srčna odpoved zaradi hude okvare delovanja levega prekata.
- Hudo okvarjeno delovanje jeter (Child-Pughov razred C).
- Aktiven čir na želodcu, intrakranialna krvavitev, poškodba ali drugo stanje s krvavitvijo.
- Prirojene ali pridobljene okvare zaklopk s klinično pomembno disfunkcijo srčne mišice, ki ni povezana s pljučno hipertenzijo.
- Huda koronarna srčna bolezen ali nestabilna angina pectoris; miokardni infarkt v preteklih šestih mesecih; dekompenzirana srčna odpoved, ki ni pod skrbnim zdravniškim nadzorom; hude aritmije; cerebrovaskularni dogodki (na primer tranzitorna ishemična ataka, kap) v preteklih treh mesecih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri odločitvi o začetku zdravljenja z zdravilom Remodulin morate upoštevati veliko verjetnost, da bo neprekinjeno infundiranje trajalo dalj časa. Zato je treba pretehtati bolnikovo pripravljenost in odgovornost za sprejetje vstavljenega katetra in naprave za infundiranje.

Treprostinil je močan pljučni in sistemski vazodilatator. Pri osebah, pri katerih je sistemski arterijski tlak nizek, lahko zdravljenje s treprostinilom poveča tveganje za sistemsko hipotenzijo. Zdravljenje ni priporočeno pri bolnikih s sistoličnim arterijskim tlakom, nižjim od 85 mmHg.

Priporočljivo je, da se ob spremembi odmerka spremlja sistemski krvni tlak in srčni utrip, infundiranje pa je treba prekineti, če se razvijejo simptomi hipotenzije oziroma, če sistolični krvni tlak pade pod 85 mmHg.

Nenadna odtegnitev ali hitro znatno zmanjšanje odmerka zdravila Remodulin lahko povzroči ponovni pojav pljučne arterijske hipertenzije (glejte poglavje 4.2).

Če bolnik med zdravljenjem z zdravilom Remodulin dobi pljučni edem, je treba upoštevati možnost, da je s tem povezana pljučna venska okluzivna bolezen. Zdravljenje morate prekiniti.

Pri bolnikih s čezmerno telesno maso (ITM večji od 30 kg/m²) je očistek treprostinila počasnejši.

Korist subkutanega zdravljenja z zdravilom Remodulin pri bolnikih s hujšo pljučno arterijsko hipertenzijo (4. razred po razvrstitvi NYHA) ni bila ugotovljena.

Razmerja učinkovitosti in varnosti zdravila Remodulin pri pljučni arterijski hipertenziji, povezani z levo-desnim srčnim spojem, portalno hipertenzijo ali okužbo z virusom HIV, niso raziskovali.

Bolnikom z jetrno okvaro je treba zdravilo odmerjati previdno (glejte poglavje 4.2).

Bodite previdni v primerih, pri katerih lahko treprostinil z zaviranjem agregacije trombocitov poveča nevarnost krvavitve.

To zdravilo vsebuje 74,85 mg natrija na 20 ml, kar je enako 3,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Sočasna uporaba zaviralca encima citokroma P450 (CYP) 2C8 (npr. gemfibrozila) lahko poveča izpostavljenost (tako C_{max} kot tudi AUC) treprostinilu. Povečana izpostavljenost pa povečuje verjetnost neželenih učinkov, povezanih z uporabo treprostinila. Zato je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka treprostinila (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba spodbujevalca encima CYP2C8 (npr. rifampicina) lahko zmanjša izpostavljenost treprostinilu. Manjša izpostavljenost pa verjetno zmanjša klinično učinkovitost. Zato je treba razmisliti o povečanju odmerka treprostinila (glejte poglavje 4.5).

Neželjeni učinki, pripisani intravenskemu sistemu dovajanja zdravila:

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Remodulin v obliki intravenske infuzije, so poročali o okužbah krvi in sepsi, povezanih s centralnim venskim katetrom. Ta tveganja se pripisujejo sistemu dovajanja zdravila. Retrospektivna ocena sedmih centrov v Združenih državah Amerike, kjer so za zdravljenje PAH zdravilo Remodulin uporabljali intravensko z zunanjo ambulantno črpalko, je pokazala stopnjo incidence za okužbe krvi, povezane s katetrom, 1,10 dogodka na 1.000 katetrskih dni. Zdravniki morajo poznati niz možnih po Gramu negativnih in po Gramu pozitivnih organizmov, s katerimi se lahko bolnik pri centralnem venskem katetrom dolgoročno okuži, zato je neprekinjeno subkutano infundiranje nerazredčenega zdravila Remodulin prednostni način dajanja.

Tveganje za okužbe, vključno z okužbami krvi, je pri notranji implantirani črpalki bistveno manjše kot pri zunanji ambulantni črpalki.

Klinična ekipa, odgovorna za zdravljenje, mora zagotoviti, da je bolnik povsem usposobljen in zmožen za uporabo izbrane infundirne naprave (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, ki jih je treba upoštevati

+ Diuretiki, antihipertenzivi ali drugi vazodilatatorji

Sočasna uporaba zdravila Remodulin z diuretiki, antihipertenzivi ali drugimi vazodilatatorji poveča tveganje za nastanek sistemske hipotenzije.

+ Zaviralci agregacije trombocitov, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili in antikoagulanti

Treprostnil lahko zavre delovanje trombocitov. Sočasna uporaba zdravila Remodulin z zaviralci agregacije trombocitov, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili in donorji dušikovega oksida ali antikoagulanti lahko poveča tveganje za krvavitve. Bolnike, ki jemljejo antikoagulante, je treba nenehno pozorno opazovati skladno s priporočili običajne zdravniške prakse za nadzor takih oblik zdravljenja. Bolniki, ki jemljejo antikoagulate, naj sočasno ne uporabljajo drugih zaviralcev agregacije trombocitov. Neprekinjeno subkutano infundiranje treprostnila ni vplivalo na farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti enkratnega odmerka (25 mg) varfarina. Ni podatkov o možnem medsebojnem delovanju, ki bi povečalo nevarnost krvavitve ob sočasni uporabi treprostnila in donorjev dušikovega oksida.

+ Furosemid

Pri bolnikih, ki jemljejo furosemid, se plazemski očistek treprostnila lahko rahlo zmanjša. Vzrok za to interakcijo so verjetno skupne presnovne poti teh dveh učinkovin (glukurokonjugacija karboksilatne skupine).

+ Spodbujevalci/zaviralci encima citokroma P450 (CYP) 2C8

Gemfibrozil - Farmakokinetične študije peroralne uporabe treprostnil diolamina pri ljudeh so pokazale, da sočasna uporaba gemfibrozila, zaviralca encima citokroma P450 (CYP) 2C8, podvoji izpostavljenost (tako C_{max} kot AUC) treprostnilu. Ni bilo ugotovljeno, če zaviralci CYP2C8 vplivajo na varnost in učinkovitost zdravila Remodulin pri parenteralni (subkutani ali intravenozni) aplikaciji. Če se po obdobju titracije bolnikovim zdravilom doda ali odvzame zaviralec CYP2C8 (npr. gemfibrozil, trimetoprim in deferasiroks), je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka treprostnila.

Rifampicin - Farmakokinetične študije peroralne uporabe treprostnil diolamina pri ljudeh so pokazale, da sočasna uporaba rifampicina, spodbujevalca encima CYP2C8, zmanjša izpostavljenost treprostnilu (za približno 20 %). Ni bilo ugotovljeno, če rifampicin vpliva na varnost in učinkovitost zdravila Remodulin pri parenteralni (subkutani ali intravenozni) aplikaciji. Če se po obdobju titracije bolnikovim zdravilom doda ali odvzame rifampicin, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka treprostnila.

Spodbujevalci CYP2C8 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka) lahko zmanjšajo izpostavljenost treprostini. Če se po obdobju titracije bolnikovim zdravilom doda ali odvzame spodbujevalec CYP2C8, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka treprostini.

+ **Bosentan**

V farmakokinetični študiji uporabe bosentana (250 mg/dan) in treprostini diolamina (2 mg/dan peroralno), niso opazili farmakokinetičnih interakcij med treprostini in bosentanom.

+ **Sildenafil**

V farmakokinetični študiji uporabe sildenafil (60 mg/dan) in treprostini diolamina (2 mg/dan peroralno), niso opazili farmakokinetičnih interakcij med treprostini in sildenafilom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi treprostini pri nosečnicah niso na voljo. Rezultati raziskav na živalih so glede učinkov na nosečnost nezadostni (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje pri ljudeh ni znano. Uporaba zdravila Remodulin med nosečnostjo je dovoljena samo, če potencialna korist za nosečnico upravičuje potencialno tveganje za zarodek.

Ženske v rodni dobi

Med zdravljenjem z zdravilom Remodulin se priporoča uporaba kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, da bi se treprostini izločal v materino mleko. Ženskam, ki jemljejo Remodulin, je treba svetovati, da prenehajo z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Začetek zdravljenja in prilagajanje odmerkov lahko spremljajo neželeni učinki kot sta sistemska hipotenzija ali vrtoglavica, ki lahko zmanjšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah, nadzorovanih s placebom, in v izkušnjah trženja treprostini, so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	pogosti
Srčne bolezni	srčno popuščanje s povečanim minutnim volumnom	neznana
Žilne bolezni	vazodilatacija, zardevanje	zelo pogosti
	hipotenzija	pogosti
	krvavitve [§]	pogosti
	tromboflebitis*	neznana
Bolezni prebavil	driska, siljenje na bruhanje	zelo pogosti

	bruhanje	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti
	pruritus	pogosti
	generalizirani izpuščaji (makularni ali papularni)	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v čeljustih	zelo pogosti
	mialgija, artralgiija	pogosti
	bolečina v okončini	pogosti
	bolečine v kosteh	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečine na mestu infundiranja, reakcija na mestu infundiranja, krvavitev ali hematoma	zelo pogosti
	edem	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe krvi, povezane s centralnim venskim katetrom, sepsa, bakteriemija**	neznana
	okužbe mesta infundiranja, nastanek abscesa na mestu subkutane infundiranja	neznana
	celulitis	neznana

* Poročali so o primerih tromboflebitisa, povezanega s perifernim intravenskim infundiranjem

** **Poročali so o življenjsko nevarnih in smrtnih primerih**

§ Glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

V skupini bolnikov, v kateri je veliko število bolnikov zdravljenih z antikoagulantmi, so bile krvavitve pričakovane pogoste. Zdravilo Remodulin lahko zaradi učinkov na agregacijo trombocitov poveča nevarnost krvavitve, kar se je pri nadzorovanih kliničnih preskušanjih odražalo s pogostejšo pojavnostjo krvavitve iz nosu in prebavil (vključno s krvavitvami v prebavila, iz danke, dlesni in meleno). Prisotne so bile tudi hemoptiza, hematemeza in hematurija, vendar z enako ali manjšo pogostostjo kot pri skupini bolnikov, ki so jemali placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja zdravila Remodulin so podobni učinkom, zaradi katerih moramo omejiti povečanje odmerka; mednje spadajo oblivi vročine, glavobol, hipotenzija, slabost, bruhanje in driska. Bolniki, ki kažejo simptome prevelikega odmerjanja, morajo, glede na resnost simptomov,

nemudoma zmanjšati odmerek ali treprostinil prenehati jemati, dokler simptomi prevelikega odmerjanja ne izzvenijo. Ponovno odmerjanje je treba začeti previdno ob zdravniškem nadzoru in natančnem opazovanju bolnikov zaradi ponovitve neželenih simptomov.
Ni znanega antidota.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV BREZ HEPARINA
Oznaka ATC: B01A C21

Mehanizem delovanja: Treprostinil je analog prostaciklina.

Ima neposredni vazodilatacijski učinek na pljučni in sistemski arterijski obtok ter zavira agregacijo trombocitov.

Pri živalih ti vazodilatacijski učinki zmanjšajo levo in desno ventrikularno obremenitev ter povečajo moč in prostornino srčnega iztisa. Učinek treprostinila na hitrost srčnega utripa pri živalih je odvisen od odmerka. Večjih učinkov na prevodnost srca niso opazili.

Podatki o učinkovitosti pri odraslih s pljučno arterijsko hipertenzijo:

Študije s subkutanim odmerjanjem zdravila Remodulin

Z zdravilom Remodulin (treprostinil), apliciranim z neprekinjeno subkutano infuzijo, so opravili dve randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični preskušanja 3. faze pri osebah s stabilno pljučno arterijsko hipertenzijo. V teh dveh preskušanjih je sodelovalo 469 odraslih bolnikov: 270 z idiopatsko ali dedno pljučno arterijsko hipertenzijo (skupina, ki je prejela treprostinil = 134 bolnikov; skupina, ki je prejela placebo = 136 bolnikov), 90 bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano z boleznijo vezivnega tkiva (večinoma skleroderma) (skupina, ki je prejela treprostinil = 41 bolnikov; skupina, ki je prejela placebo = 49 bolnikov), in 109 bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s kongenitalno kardiopatijo z levo-desnim spojem (treprostinil = 58 bolnikov; placebo = 51 bolnikov). Glede na izhodiščno vrednost so bolniki v skupini, ki je prejela treprostinil subkutano, pri testu razdalje, prehojene v 6 minutah, v povprečju prehodili 326 metrov \pm 5 metrov, bolniki v skupini, ki je prejela placebo, pa 327 metrov \pm 6 metrov. Med študijo so odmerek pri obeh zdravljenih progresivno povečevali glede na simptome pljučne arterijske hipertenzije in klinično toleranco. Srednji odmerek, ki so ga dosegli po 12 tednih, je bil v skupini, ki je prejela treprostinil 9,3 ng/kg/min, v skupini, ki je prejela placebo pa 19,1 ng/kg/min. Po 12 tednih zdravljenja je bila srednja vrednost odstopanja pri testu razdalje, prehojene v 6 minutah glede na izhodiščno vrednost pri skupni populaciji iz obeh preskušanj -2 metra \pm 6,61 metra pri bolnikih, ki so prejeli treprostinil, in $-21,8$ metra \pm 6,18 metra pri skupini, ki je prejela placebo. Ti rezultati kažejo, da je bila srednja vrednost učinka zdravljenja v primerjavi s placebom, pri skupni populaciji iz obeh preskušanj, ocenjenega s testom razdalje prehojene v 6 minutah, 19,7 metra ($p = 0,0064$). Spremembe hemodinamičnih parametrov (srednje vrednosti arterijskega pljučnega tlaka (PAPm), desnega arterijskega tlaka (RAP), pljučne vaskularne rezistence (PVR), srčnega indeksa (CI) in venske nasičenosti s kisikom (SvO₂)) so pokazale, da je Remodulin boljši od placeba. Izboljšanje znakov in simptomov pljučne hipertenzije (sinkopa, vrtoglavica, bolečine v prsih, utrujenost in dispneja) je bilo statistično značilno ($p < 0,0001$). Poleg tega so se pri bolnikih, ki so 12 tednov prejeli Remodulin, izboljšali tudi simptomi dispneje in utrujenosti ter simptomi dispneje po Borgovi lestvici ($p < 0,0001$). Glede na analizo skupnih kriterijev, ki povezujejo vsaj 10-odstotno izboljšanje zmožnosti za telesno aktivnost (preskus s 6-minutnim sprehodom) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo po 12 tednih, izboljšanje boleznin za vsaj en razred po razvrstitvi NYHA v primerjavi z izhodiščno vrednostjo po 12 tednih in odsotnost skupnega poslabšanja arterijske hipertenzije ter odsotnost smrti pred 12. tednom pri skupni populaciji obeh študij, je bilo skupno število bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje s treprostinilom, 15,9 % (37/233), medtem ko se je v skupini, ki

je prejela placebo, odzivalo 3,4 % (8/236) bolnikov. Analiza podskupin skupnih populacij je v primerjavi s placebom pokazala statistično pomemben učinek zdravljenja z zdravilom Remodulin pri testu razdalje, prehojene v 6 minutah v podskupini bolnikov s primarno pljučno arterijsko hipertenzijo ($p = 0,043$), ne pa tudi v podskupini bolnikov z idiopatsko ali dedno pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s sklerodermo ali kongenitalno kardiopatijo.

Učinki na končne vrednosti (npr. sprememba razdalje prehojene v 6 minutah po 12-tedenskem zdravljenju) so bili manjši kot pri preteklih kontrolah z bosentanom, iloprostom in epoprostenolom.

Študij neposredne primerjave zdravila Remodulin in intravenske infuzije epoprostenola niso opravili.

Pri otrocih z PAH niso opravili specifičnih študij.

Ni podatkov o kliničnih raziskavah z aktivno primerjavo pri bolnikih z PAH.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku so ponavadi dosežene po 15 do 18 urah po začetku subkutanega ali intravenskega infundiranja treprostnila. Plazemske koncentracije treprostnila v stanju dinamičnega ravnovesja so pri hitrosti infundiranja 2,5 do 125 ng/kg/min odvisne od odmerka.

Pri subkutanem in intravenskem odmerjanju zdravila Remodulin je bila dosežena bioekvivalenca v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerku 10 ng/kg/min.

Povprečna razpolovna doba izločanja po 6-urnem subkutanem dajanju znaša med 1,32 in 1,42 ure, po 72-urnem infundiranju 4,61 ure in po vsaj 3-tedenskem infundiranju 2,93 ure. Povprečni volumen porazdelitve za treprostnil je znašal med 1,11 in 1,22 l/kg, plazemski očistek pa med 586,2 in 646,9 ml/kg/h. Pri osebah s čezmerno telesno maso ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$) je očistek manjši.

V študiji na zdravih prostovoljcih, pri kateri so uporabili [^{14}C] radioaktivni treprostnil, se je v 224 urah izločilo z urinom 78,6 %, v blatu pa 13,4 % subkutanega radioaktivnega odmerka. Opazili niso nobenega posameznega pomembnejšega presnovka. V urinu so odkrili pet presnovkov, ki so tvorili 10,2 % do 15,5 % uporabljenega odmerka. Teh pet presnovkov je skupaj pomenilo 64,4 % odmerka. Trije so produkti oksidacije 3-hidroksiloktilne stranske verige, eden je glukurokonjugirani derivat (treprostnil glukuronid), eden pa je neopredeljen. Z urinom se je izločilo samo 3,7 % odmerka v obliki nespremenjene spojine.

V sedemdnevni farmakokinetični študiji na 14 zdravih prostovoljcih, v kateri so subkutano infundirali odmerke zdravila Remodulin od 2,5 do 15 ng/kg/min, je plazemska koncentracija treprostnila v stanju dinamičnega ravnovesja dvakrat dosegla največje vrednosti (ob 1. in 10. uri), dvakrat pa najmanjše (ob 7. in 16. uri). Največje koncentracije so bile približno 20 % do 30 % večje od najnižjih.

Raziskava *in vitro* ni razkrila zaviralnega učinka treprostnila na človeške jetrne mikrosomske citokrom P450 izoencime (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A).

Odmerjanje treprostnila ni učinkovalo na jetrni mikrosomski protein, skupno vsebnost citokroma (CYP) P 450 ali aktivnosti izoencimov CYP1A, CYP2B in CYP3A.

S paracetamolom (4 g/dan) in varfarinom (25 mg/dan) so na zdravih prostovoljcih opravili študije interakcij. Te študije niso pokazale klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko treprostnila. V študiji z varfarinom so ugotovili, da med treprostnilom in varfarinom ni očitnih farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij.

Treprostnil se presnavlja v glavnem preko CYP2C8.

Posebne skupine

Jetrna okvara

Pri bolnikih s portalno hipertenzijo in z blago (n = 4) do zmerno (n = 5) jetrno insuficienco, ki so 150 minut dobivali subkutani odmerek zdravila Remodulin 10 ng/kg/min, je bila površina pod krivuljo (0-24 ur) večja za 260 % oz. 510 % v primerjavi z zdravimi osebami. Očistek pri bolnikih z jetrno insuficienco se je v primerjavi z zdravimi odraslimi osebami zmanjšal za do 80 % (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki potrebujejo dializo (n = 8), se po dajanju enkratnega peroralnega odmerka 1 mg treprostinila pred dializo in po njej vrednost AUC_{0-inf} ni bistveno spremenila v primerjavi z zdravimi osebami.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

V 13- in 26-tedenskih preskušanjih je neprekinjeno subkutano infundiranje natrijevega treprostinilata pri podganah in psih povzročilo reakcije na mestu infundiranja (edem/eritem, izpuščaji/otekanje, bolečina/občutljivost na dotik). Pri psih, ki so prejeli po ≥ 300 ng/kg/min, je prišlo do hudih kliničnih učinkov (zmanjšana aktivnost, bruhanje, redek iztrebek in edem na mestu infundiranja) in smrti (ob ugreznjenju črevesja in zdrsru danke). Pri teh živalih je bila povprečna plazemska koncentracija treprostinila v stanju dinamičnega ravnovesja 7,85 ng/ml. Takšno plazemsko koncentracijo je pri ljudeh mogoče doseči z infundiranjem > 50 ng/kg/min zdravila Remodulin.

Ker raziskave plodnosti pri podganah pri različnih odmerkih treprostinila niso trajale dovolj dolgo, ne zadoščajo za oceno morebitnega učinka treprostinila na plodnost, prenatalni in postnatalni razvoj.

Dolgoročnih raziskav na živalih za oceno rakotvornega potenciala treprostinila niso opravili. Raziskave mutagenosti, opravljene *in vitro* ter *in vivo*, niso pokazale mutagenih in klastogenih učinkov treprostinila.

Če povzamemo, predklinični podatki na osnovi konvencionalnih raziskav farmakološke varnosti, toksičnosti po večkratnem odmerjanju, genotoksičnosti in toksičnih učinkov na reprodukcijo ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
klorovodikova kislina
metakrezol
natrijev hidroksid
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja raziskav kompatibilnosti se tega zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s sterilno vodo za injekcije ali 0,9-odstotno (m/V) injekcijo natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6).

6.3. Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v originalni ovojnini: 3 leta

Rok uporabnosti vial po odprtju ovojnine: 30 dni

Rok uporabnosti med neprekinjenim subkutanim dajanjem

Kemična in fizična stabilnost za uporabo enega zbiralnika (injekcijske brizge) nerazredčenega zdravila Remodulin, danega subkutano, je bila dokazana do 72 ur pri 37 °C. Za druge čase in pogoje shranjevanja zdravila med uporabo je odgovoren uporabnik.

Rok uporabnosti med neprekinjenim intravenskim dajanjem z zunanjo ambulantno črpalko

Kemična, fizična in mikrobiološka stabilnost za uporabo enega zbiralnika (injekcijske brizge) razredčene raztopine zdravila Remodulin, danega z intravensko infuzijo, je bila dokazana do 48 ur pri 37 °C pri koncentracijah do 0,004 mg/ml v polivinilkloridu, polipropilenu in steklu. Vendar pa najdaljši čas uporabe razredčenega zdravila Remodulin ne sme trajati več kot 24 ur, da se zmanjša tveganje okužb krvi. Za druge čase in pogoje shranjevanja zdravila med uporabo je odgovoren uporabnik.

Rok uporabnosti med intravenskim dajanjem z implantirano črpalko z namenom intravenske uporabe zdravila Remodulin

Kemična, fizikalna in mikrobiološka stabilnost razredčene raztopine zdravila Remodulin, ki se daje z intravensko infuzijo, je bila dokazana do 35 dni pri 37 °C, in 40 °C pri koncentracijah do 0,05 mg/ml v implantirani črpalki. Za druge čase in pogoje shranjevanja zdravila med uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in opremljena z rdečim pokrovčkom (barvna oznaka) po 20 ml; škatla z eno vialo.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Remodulin se uporablja **nerazredčeno**, če se daje v obliki stalne subkutane infuzije (glejte poglavje 4.2).

Raztopino zdravila Remodulin **je treba razredčiti** s sterilno vodo za injekcije ali 0,9-odstotno (m/V) injekcijo natrijevega klorida, če se daje s stalno intravensko infuzijo (glejte poglavje 4.2).

Raztopino zdravila Remodulin **je treba razredčiti** z 0,9-odstotno (m/V) injekcijo natrijevega klorida, če se zdravilo daje z neprekinjeno intravensko infuzijo preko kirurško nameščene implantirane črpalke (glejte poglavje 4.2).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

FERRER INTERNACIONAL, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 – Barcelona
Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/01338/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4.3.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 21.04.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 7. 2021