

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Remodulin 10 mg/ml
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 10 mg treprostinilu vo forme treprostinilu sodného.
Každá injekčná liekovka s objemom 20 ml obsahuje 200 mg treprostinilu vo forme treprostinilu sodného (sodná soľ, ktorá sa tvorí *in situ* počas výroby konečného lieku).

Pomocné látky so známym účinkom:

Sodík: 74,85 mg v jednej injekčnej liekovke s objemom 20 ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok (na subkutánne alebo intravenózne použitie).

Číry bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba idiopatickej a dedičnej pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) na zlepšenie námahovej tolerancie a symptómov ochorenia u pacientov klasifikovaných podľa New York Heart Association (NYHA) ako funkčná trieda III.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Remodulin sa podáva plynulou subkutánnou alebo intravenóznou infúziou. Vzhľadom na riziko súvisiace s chronickým zavedením centrálného venózneho katétra vrátane závažných infekcií krvného obehu, je subkutánná infúzia (nezriedený roztok) preferovaným spôsobom podania a plynulá intravenózna infúzia sa má ponechať pre pacientov stabilizovaných na subkutánnej infúzii treprostinilu, a pre tých, ktorí prestanú tolerovať subkutánnu spôsob podania, a u ktorých sa tieto riziká považujú za akceptovateľné.

Liečbu majú začať a kontrolovať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou pľúcnej hypertenzie.

Dospelí

Začiatok liečby u pacientov po prvýkrát na prostacyklínovej terapii:

Liečba sa má začať pod starostlivým lekársym dohľadom v liečebnom zariadení schopnom poskytnúť intenzívnu starostlivosť.

Odporúčaná začiatočná rýchlosť infúzie je 1,25 ng/kg/min. Ak sa táto začiatočná dávka zle znáša, rýchlosť infúzie sa má znížiť na 0,625 ng/kg/min.

Úpravy dávkovania:

Rýchlosť infúzie sa má zvyšovať pod lekárske dohľadom o prídavok 1,25 ng/kg/min týždenne počas prvých štyroch týždňov liečby a potom o 2,5 ng/kg/min týždenne.

Dávka sa má upraviť na individuálnom základe a pod lekárske dohľadom, aby sa dosiahla udržiavacia dávka, pri ktorej sa príznaky zlepšia a ktorú pacient znáša.

Účinnosť v najdôležitejších 12 týždňových štúdiách sa udržala, len ak sa dávka zvyšovala priemerne 3-4-krát za mesiac. Cieľom chronických úprav dávkovania je určiť dávku, pri ktorej sa zlepšia príznaky PAH s minimalizáciou nadmerných farmakologických účinkov Remodulinu.

Nežiaduce účinky, ako je sčervenenie, bolesť hlavy, hypotenzia, nevoľnosť, vracanie a hnačka, spravidla závisia od podanej dávky treprostínulu. Pri pokračovaní liečby môžu vymiznúť, ale ak pretrvávajú alebo sa stanú pre pacienta neznesiteľné, rýchlosť infúzie sa má znížiť, aby sa oslabila ich intenzita.

Počas neskorších fáz klinických štúdií sa po 12 mesiacoch dosiahli priemerné dávky 26 ng/kg/min, po 24 mesiacoch boli 36 ng/kg/min a po 48 mesiacoch boli 42 ng/kg/min.

U pacientov s obezitou (nadváha ≥ 30 % vyššia ako ideálna telesná hmotnosť) má začiatková dávka a následné zvyšovanie dávok vychádzať z ideálnej telesnej hmotnosti.

Prudké prerušenie alebo náhle značné zníženie dávok Remodulinu môže spôsobiť návrat pľúcnej arteriálnej hypertenzie. Odporúča sa preto, aby sa predišlo prerušeniu liečby Remodulinom, a aby sa infúzia začala opäť čo najskôr po prudkom náhodnom znížení dávky alebo prerušení. Optimálnu stratégiu opakovaného zavedenia infúzií Remodulinu má určiť kvalifikovaný zdravotný personál od prípadu k prípadu. Vo väčšine prípadov možno po niekoľko hodinovom prerušení infúziu Remodulinu opäť začať s použitím rovnej dávkovacej rýchlosti; dlhodobšie prerušenia si môžu vyžadovať re-titráciu dávky Remodulinu.

Staršie osoby

Klinické štúdie s Remodulinom nezahrňovali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších na zistenie, či odpovedajú ináč ako mladší pacienti. V populácii s farmakokinetickou (FK) analýzou sa znížil plazmatický klírens treprostínulu o 20 %. Výber dávky u starších pacientov má byť spravidla opatrný, odrážajúci častejší výskyt zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca a sprievodného ochorenia alebo inú liečbu.

Deti a dospievajúci

U pacientov mladších ako 18 rokov je len málo údajov. Dostupné klinické štúdie nezistili, či možno účinnosť a bezpečnosť odporúčenej dávkovacej schémy pre dospelých extrapolovať na deti a dospievajúcich.

Rizikové populácie

Porucha funkcie pečene

Expozícia treprostínulu v plazme (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie verzus čas; AUC) sa zvýšila o 260 % až 510 % pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie pečene, Child-Pughovej triedy A a B v uvedenom poradí. Plazmatický klírens treprostínulu sa znížil až do 80 % u jedincov s existujúcou miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Opatrnosť sa preto odporúča pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene kvôli riziku zvýšenej systémovej expozície, ktorá môže znížiť tolerabilitu a viesť k zvýšeniu nežiaducich účinkov závislých od dávky.

Začiatková dávka Remodulinu sa má znížiť na 0,625 ng/kg/min a zvyšovanie prírastku dávky sa má vykonať opatrne.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Treprostinil sa nedá odstrániť dialýzou (pozri Farmakokinetické vlastnosti (5.2)).

Spôsob prestavenia na liečbu intravenóznym epoprostenolom

Ak je potrebný prestavenie na intravenózny epoprostenol, fáza prechodu sa má vykonať pod prísny lekárskym dohľadom. Ako návod možno uviesť vhodnú nasledovnú navrhovanú schému prestavenia liečby. Infúzia treprostinilu sa má najprv pomaly znižovať o 2,5 ng/kg/min. Minimálne 1 hodinu po novej dávke treprostinilu možno začať liečbu epoprostenolom s maximálnou dávkou 2 ng/kg/min. Dávka treprostinilu sa má potom znižovať v následných intervaloch trvajúcich minimálne 2 hodiny, a súčasne postupne zvyšovať dávku epoprostenolu po zachovaní začiatkovej dávky v priebehu najmenej jednej hodiny.

Spôsob podávania

Podanie plynulou subkutánnou infúziou

Remodulin sa podáva plynulou subkutánnou infúziou pomocou podkožného katétra s použitím ambulantnej infúznej pumpy.

Aby sa predišlo potenciálnemu prerušeniu prísunu lieku, pacient musí mať prístup k záložnej infúznej pumpke a súprave na podkožnú infúziu pre prípad, že by došlo k náhodnej poruche súpravy na podávanie.

Ambulantná infúzna pumpa použitá na podávanie nezriedeného Remodulinu subkutánne má byť:

- 1) malá a ľahká,
- 2) schopná upravovať rýchlosť infúzie s prírastkami približne o 0,002 ml/hod.,
- 3) vybavená zariadením signalizujúcim prerušenie dodávky lieku, vybitie batérie a poplach pri chybe v programe a zlyhaní motora,
- 4) presná v rozmedzí +/- 6 % naprogramovanej rýchlosti podávania,
- 5) poháňaná pretlakom (nepretržitým alebo pulzačným).

Rezervoár musí byť vyrobený z polyvinylchloridu, polypropylénu alebo zo skla.

Pacienti musia byť dôkladne zaškolení na používanie a programovanie pumpy a v pripojení, ako i v údržbe infúznej súpravy.

Preplachovanie infúznej hadičky v čase napojenia na pacienta môže vyvolať náhodné predávkovanie.

Rýchlosti infúzie ∇ (v ml/hod) sa vypočítajú podľa nasledovného vzorca:

$$\nabla \text{ (ml/hod)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times W \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{koncentrácia Remodulinu (mg/ml)}]$$

D = predpísaná dávka vyjadrená v ng/kg/min

W = telesná hmotnosť pacienta vyjadrená v kg

Remodulin existuje v koncentráciách 1; 2,5; 5 a 10 mg/ml.

Pri subkutánnej infúzii sa Remodulin **podáva bez ďalšieho riedenia** vypočítanou Rýchlosťou subkutánnej infúzie (ml/hod), ktorá je odvodená od pacientovej Dávky (ng/kg/min), Hmotnosti (kg) a použitej sily injekčnej liekovky (mg/ml) Remodulinu. Počas podávania sa môže podať jeden rezervoár (injekčná striekačka) neriedeného Remodulinu až do 14 dní pri 37 °C. Rýchlosť subkutánnej infúzie sa vypočíta pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Rýchlosť subkutánnej infúzie (ml/hod)} = \frac{\text{Dávka (ng/kg/min)} \times \text{Hmotnosť (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Sila injekčnej liekovky Remodulinu (mg/ml)}}$$

*Konverzný faktor 0,00006 = 60 min/hodinu x 0,000001 mg/ng

Príklady výpočtov pre **Subkutánne infúzie**:

Príklad 1:

Pre osobu s hmotnosťou 60 kg s odporúčanou úvodnou dávkou 1,25 ng/kg/min sa pri použití sily injekčnej liekovky Remodulinu 1 mg/ml bude rýchlosť infúzie počítat' nasledovne:

$$\begin{array}{l} \text{Rýchlosť} \\ \text{subkutánnej} \\ \text{infúzie} \\ \text{(ml/hod)} \end{array} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/hod}$$

Príklad 2:

Pre osobu s hmotnosťou 65 kg s dávkou 40 ng/kg/min sa pri použití sily injekčnej liekovky Remodulinu 5 mg/ml bude rýchlosť infúzie počítat' nasledovne:

$$\begin{array}{l} \text{Rýchlosť} \\ \text{subkutánnej} \\ \text{infúzie} \\ \text{(ml/hod)} \end{array} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/hod}$$

Tabuľka 1 poskytuje návod na rýchlosť podávania **subkutánnej** infúzie Remodulinu 10 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam až do 155 ng/kg/min.

Tabuľka 1

Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/hod.) pre Remodulin s koncentráciou treprostinilu 10 mg/ml

Dávka (ng/kg/min)	Hmotnosť pacienta (v 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	

Podávanie plynulou intravenóznou infúziou s použitím externej, ambulantnej pumpy

Remodulin sa podáva plynulou intravenóznou infúziou pomocou centrálného venózneho katétra s použitím externej, ambulantnej infúznej pumpy. Môže sa tiež dočasne podať pomocou periférnej venóznej kanyly, umiestnenej najlepšie do veľkej žily. Použitie periférnej infúzie dlhšie než niekoľko hodín sa môže spájať so zvýšeným rizikom tromboflebitídy (pozri časť 4.8).

Aby sa predišlo potenciálnemu prerušeniu prísunu lieku, pacient musí mať prístup k záložnej infúznej pumpe a infúznej súprave pre prípad, že by došlo k náhodnej poruche súpravy na podávanie.

Externá, ambulantná, infúzna pumpa použitá na intravenózne podanie zriedeného Remodulinu má byť vo všeobecnosti:

- 1) malá a ľahká,
- 2) schopná upravovať rýchlosť infúzie s prírastkami približne o 0,05 ml/hod. Typické prietoky by mali byť medzi 0,4 a 2 ml za hodinu.
- 3) vybavená zariadením signalizujúcim prerušenie/zastavenie dodávky lieku, vybitie batérie a poplach pri chybe v programe a zlyhaní motora
- 4) presná v rozmedzí +/- 6 % hodinovej dávky alebo lepšia
- 5) poháňaná pozitívnym pretlakom. Rezervoár má byť vyrobený z polyvinylchloridu, polypropylénu alebo zo skla.

Remodulin sa má zriediť buď sterilnou vodou na injekciu alebo 0,9 %-ným sterilným injekčným roztokom chloridu sodného a podáva sa intravenózne formou plynulej infúzie pomocou chirurgicky umiestneného a zavedeného centrálného venózneho katétra, alebo dočasne pomocou periférnej venóznej kanyly s použitím infúznej pumpy vyrobenej na intravenózne podávanie liekov.

Pri použití vhodnej externej, ambulantnej, infúznej pumpy a rezervoára sa majú najprv vybrať vopred určené rýchlosti intravenóznej infúzie, ktoré umožnia dosiahnuť požadovaný čas infúzie. Maximálne dĺžka používania zriedeného Remodulinu nesmie byť dlhšia než 24 hodín (pozri časť 6.3).

Typické intravenózne infúzne systémové rezervoáre majú objemy 20, 50 a 100 ml. Po určení požadovanej rýchlosti intravenóznej infúzie (ml/h) a dávky pre pacienta (ng/kg/min) a hmotnosti (kg), sa koncentrácia zriedeného intravenózneho Remodulinu (mg/ml) vypočíta pomocou nasledujúcej rovnice:

Krok 1

$$\begin{array}{l} \text{Koncentrácia} \\ \text{zriedeného} \\ \text{intravenózneho} \\ \text{Remodulinu} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{\text{Dávka} \\ \text{(ng/kg/min)} \times \text{Hmotnosť (kg)} \times 0,00006}{\text{Rýchlosť intravenóznej infúzie} \\ \text{(ml/h)}}$$

Množstvo Remodulinu potrebné na prípravu požadovanej koncentrácie zriedeného intravenózneho Remodulinu na danú veľkosť rezervoára možno vypočítať pomocou nasledujúcej rovnice:

Krok 2

$$\begin{array}{l} \text{Množstvo} \\ \text{Remodulinu} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{\text{Koncentrácia} \\ \text{zriedeného} \\ \text{intravenózneho} \\ \text{Remodulinu} \\ \text{(mg/ml)}}{\text{Sila Remodulinu v} \\ \text{injekčnej liekovke} \\ \text{(mg/ml)}} \times \begin{array}{l} \text{Celkový objem zriedeného} \\ \text{roztoku Remodulinu v} \\ \text{rezervoári} \\ \text{(ml)} \end{array}$$

Vypočítané množstvo Remodulinu sa potom pridá do rezervoáru spolu s dostatočným objemom zried'ovadla (sterilná voda na injekcie alebo 0,9 %-ný injekčný roztok chloridu sodného), aby sa dosiahol požadovaný celkový objem v rezervoári.

Príklady výpočtu pre *intravenózne infúzie*:

Príklad 3:

Pre osobu s hmotnosťou 60 kg s dávkou 5 ng/kg/min s predurčenou rýchlosťou intravenózne infúzie 1 ml/hod a rezervoárom 50 ml, sa koncentrácia zriedeného intravenózneho roztoku Remodulinu vypočíta nasledovne:

Krok 1

$$\begin{array}{l} \text{Koncentrácia} \\ \text{zriedeného} \\ \text{intravenózneho} \\ \text{Remodulinu} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ \text{(18 000 ng/ml)}$$

Množstvo Remodulinu (s použitím sily injekčnej liekovky 1 mg/ml) potrebné na celkovú koncentráciu zriedeného Remodulinu 0,018 mg/ml a celkový objem 50 ml sa vypočíta nasledovne:

Krok 2

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

Koncentrácia zriedeného intravenózneho Remodulinu pre osobu v príklade 3 sa teda pripraví pridaním 0,9 ml Remodulinu s koncentráciou 1 mg/ml do vhodného rezervoára spolu s dostatočným objemom zried'ovadla, aby sa v rezervoári dosiahol celkový objem 50 ml. Prietoková rýchlosť pumpy bude v tomto príklade nastavená na 1 ml/hod.

Príklad 4:

Pre osobu s hmotnosťou 75 kg s dávkou 30 ng/kg/min s vopred určenou rýchlosťou intravenózne infúzie 2 ml/hod a rezervoárom 100 ml, sa koncentrácia zriedeného intravenózneho roztoku Remodulinu vypočíta nasledovne:

Krok 1

$$\begin{array}{l} \text{Koncentrácia} \\ \text{zriedeného} \\ \text{intravenózneho} \\ \text{Remodulinu} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67 500 ng/ml)}$$

Množstvo Remodulinu (s použitím sily injekčnej liekovky 2,5 mg/ml) potrebné na celkovú koncentráciu zriedeného Remodulinu 0,0675 mg/ml a celkový objem 100 ml sa vypočíta nasledovne:

Krok 2

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

Koncentrácia zriedeného intravenózneho Remodulinu pre osobu v príklade 4 sa teda pripraví pridaním 2,7 ml Remodulinu s koncentráciou 2,5 mg/ml do vhodného rezervoára spolu s dostatočným objemom zriedovadla, aby sa v rezervoári dosiahol celkový objem 100 ml. Prietoková rýchlosť pumpy bude v tomto príklade nastavená na 2 ml/hod.

Tabuľka 2 poskytuje návod na objem (ml) Remodulinu pre Remodulin 10 mg/ml, ktorý sa má zriediť v 20 ml, 50 ml alebo 100 ml rezervoároch (infúzne rýchlosti 0,4; 1 alebo 2 ml/hod) u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam až do 100 ng/kg/min.

Tabuľka 2

Objem (ml) Remodulinu 10,0 mg/ml, ktorý sa má zriediť v sadách alebo injekčných striekačkách																
20 ml (rýchlosť infúzie 0,4 ml/hod), 50 ml (rýchlosť infúzie 1 ml/hod), 100 ml sada (rýchlosť infúzie 2 ml/hod)																
Dávka (ng/ kg/ min)	Hmotnosť pacienta (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

Zaškolenie pacientov, ktorí dostávajú plynulú intravenóznú infúziu s použitím externej, ambulantnej pumpy

Zdravotný tím zodpovedný za liečbu musí zabezpečiť, aby bol pacient plne poučený a vedel kompetentne používať zvolenú zdravotnícku pomôcku. Obdobie poskytovania osobných inštrukcií a dohľadu má pokračovať kým sa pacient považuje za spôsobilého na výmenu infúzií, zmenu prietokových rýchlostí / dávok podľa pokynov a je schopný zvládnuť bežné problémy s pomôckou. Pacient musí byť poučený o vhodnej aseptickkej technike pri príprave infúzneho rezervoára Remodulinu a preplachovania rozvodových infúzných hadičiek a spojení. Pacient má mať k dispozícii písomné pokyny buď od výrobcu pumpy, alebo špeciálne pripravené rady predpisujúceho lekára. Tieto majú zahrňovať požadované normálne úkony podania lieku, rady ako zaobchádzať s upchatím a inými problémami pumpy, ako aj podrobnosti o tom, koho kontaktovať v prípade neodkladného zásahu.

Minimalizácia rizika infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom pri použití externej, ambulantnej pumpy

Osobitná pozornosť sa musí venovať nasledovným pokynom, aby sa minimalizovalo riziko infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom u pacientov, ktorí dostávajú Remodulin cestou intravenózne infúzie s použitím externej, ambulantnej pumpy (pozri časť 4.4). Tieto pokyny sú v súlade s terajšími smernicami správnej praxe v prevencii rizika infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom a zahŕňajú:

Všeobecné princípy

- Použitie manžetového a tunelového centrálného venózneho katétra (central venous catheter, CVC) s minimálnym počtom portov.
- Zavedenie CVC s použitím sterilných bariérových techník.
- Použitie vhodnej hygieny rúk a aseptických techník pri zavedení, náhrade, prístupe, oprave katétra, alebo keď sa miesto zavedenia katétra vyšetruje a/alebo obväzuje.

- Na prekrytie miesta zavedenia katétra sa má použiť sterilná gáza (vymieňa sa každé dva dni) alebo sterilný priehľadný polo-priepustný obväz (vymieňa sa každých sedem dní).
- Preväz sa má vymeniť, zakaždým keď zvlhne, uvoľní sa, alebo sa zašpiní alebo po vyšetrení miesta.
- Lokálne antibiotické masti alebo krémy sa nemajú používať, keďže môžu podporiť kvasinkové infekcie a baktérie s antimikrobiálnou rezistenciou.

Dĺžka používania zriedeného roztoku Remodulinu

- Maximálna dĺžka používania zriedeného lieku nesmie byť dlhšia ako 24 hodín.

Použitie 0,2 mikrónového filtra vo vedení

- 0,2 mikrónový filter musí byť umiestnený medzi infúzne hadičky a hrdlo katétra a musí sa vymeniť každých 24 hodín v čase výmeny infúzneho rezervoáru.

Dve ďalšie odporúčania, ktoré sú potenciálne dôležité na prevenciu infekcií krvného obehu spôsobených gram-negatívnymi baktériami pochádzajúcimi z vody, sa vzťahujú na zaobchádzanie s hrdlom katétra. Zahŕňajú:

Použitie systému uzatvoreného hrdla s deliacou prepážkou

- Použitie systému uzatvoreného hrdla (uprednostňuje sa deliaca prepážka pred zariadením s mechanickým ventilom) zabezpečí, že bude lumen katétra uzatvorený vždy pri odpojení infúzneho systému. Takto sa zabráni riziku expozície mikrobiálnej kontaminácii.
- Systém uzatvoreného hrdla s deliacou prepážkou sa má vymeniť každých 7 dní.

Infúzny systém s medzikonektormi s uzáverom luer

Riziko kontaminácie gramnegatívnymi organizmami prenášanými vodou sa pravdepodobne zvyšuje, ak je medzikonektor s uzáverom luer vlhký počas výmeny infúznej hadičky alebo uzatvoreného hrdla. Preto:

- Infúzny systém v mieste pripojenia k hrdlu katétra by nemal v roztoku plávať, ani byť doň ponorený.
- V čase výmeny zariadenia s uzatvoreným hrdlom nesmie byť v závitoch medzikonektoru uzáveru luer viditeľná žiadna voda.
- Infúzna hadička sa má od uzatvoreného hrdla odpojovať len raz za 24 hodín v čase výmeny.

Podávanie plynulou intravenóznou infúziou pomocou plne interne implantovateľnej pumpy, určenej na intravenózne podanie Remodulinu.

Remodulin sa môže podávať plynulou intravenóznou infúziou pomocou centrálného venózneho katétra s použitím chirurgicky zavedenej, plne interne implantovateľnej infúznej pumpy, určenej na intravenózne podanie Remodulinu, vybavenej alarmom (integrovaná oklúzia a indikátor slabej batérie) a vnútorným filtrom 0,22 µm na obmedzenie rizika infekcie krvného obehu. K dispozícii sú implantovateľné pumpy so stabilnou rýchlosťou prietoku a rôznymi alternatívami objemov/typmi rezervoárov, ktoré umožňujú infúziu príslušných individuálnych dávok a zabraňujú predávkovaniu alebo poddávkovaniu. Životnosť septa by mala byť minimálne 500 prepichnutí pre plniaci otvor, 250 prepichnutí pre port katétra.

Konkrétne pokyny týkajúce sa prípravy, implantácie, monitorovania a dopĺňania pumpy nájdete v príručke výrobcu pumpy.

Na základe dostupných experimentálnych údajov o stabilite je lepšie, ak je to možné, použiť na naplnenie rezervoára implantovateľnej pumpy koncentráciu vyššiu ako 0,5 mg/ml (pozri časť 6.3). Všetky podrobnosti týkajúce sa výpočtov zohľadňujúcich telesnú hmotnosť a charakteristiky pumpy sú uvedené v príručke s návodom na použitie pumpy.

Plynulá intravenózna infúzia pomocou implantovateľnej pumpy má byť vyhradená pre vybraných pacientov tolerujúcich samopodanie, u ktorých sa už preukázalo, že tolerujú treprostinil, ktorí sú stabilizovaní infúziou treprostinilu a, ktorí netolerujú subkutánne podanie alebo externé, intravenózne podanie.

Začiatková dávka použitím implantovateľnej pumpy je rovnaká ako stabilná dávka podaná externými infúznymi pumpami v čase prestavenia. Implantovateľná pumpa nie je navrhnutá na začiatkovú úpravu dávky.

Infúziu pumpu majú implantovať iba kvalifikovaní lekári, zaškolení na obsluhu a používanie infúzneho systému.

V nemocniciach majú pumpu naplňovať iba kvalifikovaní zdravotnícki pracovníci, ktorí sú zaškolení na obsluhu a používanie infúzneho systému podľa pokynov v návode na použitie od výrobcu a ktorí sú schopní zvládnuť komplikácie, ktoré by mohli vzniknúť v prípade neúmyselného podania injekcie alebo pri úniku treprostinilu do podkožného priestoru okolo pumpy.

Implantovateľná infúzna pumpa so stabilným prietokom môže v priebehu jej používania zobrazovať odchýlky rýchlosti infúzie. Bezpečné klinické použitie implantovateľnej pumpy je zabezpečené porovnaním skutočného klinického prietoku nameraného zdravotníckym pracovníkom oboznámeným s používaním pumpy pri každom doplnení, berúc do úvahy zvyškový objem liečiva zostávajúceho v pumpe. Pri každom doplnení je potrebné postupovať podľa príručky výrobcu pumpy, aby boli vykonané presne stanovené kroky.

Pacient má byť informovaný, že v prípade alarmu oklúzie má okamžite kontaktovať príslušnú nemocnicu.

4.3 Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na treprostinil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pľúcna arteriálna hypertenzia súvisiaca s venooklúziívnou chorobou.
- Kongestívne zlyhanie srdca v dôsledku závažnej ľavej ventrikulárnej dysfunkcie.
- Závažná porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C).
- Aktívny gastrointestinálny vred, intrakraniálna hemorágia, poranenie alebo iný krvácajúci stav.
- Vrodené alebo získané poruchy chlopní s klinicky významnými poruchami funkcie srdca nesúvisiacimi s pľúcnou hypertenziou.
- Závažná koronárna choroba srdca alebo nestabilná angina; infarkt myokardu v priebehu posledných šiestich mesiacov; dekompenzované zlyhanie srdca, ak nie je pod starostlivým lekárskeym dohľadom; závažné arytmie; cerebrovaskulárne príhody (napr. prechodný ischemický atak, cievná mozgová príhoda) v priebehu posledných troch mesiacov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri rozhodovaní o začatí liečby Remodulinom je potrebné zohľadniť vysokú pravdepodobnosť, že plynulá infúzia bude musieť pokračovať dlhší čas. Preto sa má starostlivo zvážiť pacientova schopnosť akceptovať zavedený katéter a byť za katéter a infúziu súpravu zodpovedný.

Treprostinil je silné pľúcne a systémové vazodilatancium. U jedincov s existujúcim nízkym systémovým arteriálnym tlakom môže liečba treprostinilom zvyšovať riziko systémovej hypotenzie. Liečba sa neodporúča u pacientov so systolickým arteriálnym tlakom nižším ako 85 mmHg.

Počas akejkoľvek zmeny dávky sa odporúča sledovať systémový krvný tlak a srdcovú frekvenciu s pokynmi na ukončenie infúzie, ak sa vyvinú príznaky hypotenzie alebo sa zistí systolický krvný tlak 85 mmHg alebo nižší.

Náhle vysadenie alebo neočakávané významné zníženia dávky Remodulinu môžu vyvolať recidívu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (pozri časť 4.2).

Ak sa u pacienta objaví počas liečby Remodulinom pľúcny edém, musí sa zväžiť možnosť pridruženej pulmonárnej venookluzívnej choroby. Liečba sa má ukončiť.

Obézni pacienti (BMI vyšší než 30 kg/m²) vylučujú treprostinil pomalšie.

Prínos subkutánnej liečby Remodulinom u pacientov so závažnou pľúcnou arteriálnou hypertenziou (NYHA funkčná trieda IV) nie je doposiaľ stanovený.

Pomer účinnosť/bezpečnosť Remodulinu sa pri pľúcnej arteriálnej hypertenzii doposiaľ neanalyzoval v súvislosti s ľavoprávnym srdcovým skratom, portálnou hypertenziou alebo infekciou HIV.

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má dávka stanoviť s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Opatrnosť sa odporúča v prípadoch, keď treprostinil môže zvyšovať riziko krvácania inhibíciou agregácie krvných doštičiek.

Tento liek obsahuje 74,85 mg sodíka na 20 ml, čo zodpovedá 3,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Súčasné podávanie inhibítora enzýmu cytochróm P450 (CYP) 2C8 (napr. gemfibrozil) môže zvýšiť expozíciu (C_{max} aj AUC) treprostinilu. Zvýšením expozície sa pravdepodobne zvýši výskyt nežiaducich príhod spojených s podávaním treprostinilu. Je potrebné zväžiť zníženie dávky treprostinilu (pozri časť 4.5).

Súčasné podávanie induktora enzýmu CYP2C8 (napr. rifampicín) môže znížiť expozíciu treprostinilu. Znížením expozície sa pravdepodobne zníži klinická účinnosť. Je potrebné zväžiť zvýšenie dávky treprostinilu (pozri časť 4.5).

Nežiaduce príhody pripisované systému intravenózneho podávania liečiva:

U pacientov užívajúcich Remodulin intravenóznou infúziou sa hlásili infekcie a sepsy krvného obehu súvisiace s hlavným venóznym katétrom. Tieto riziká sa pripisujú systému podávania liečiva. Retrospektívny prieskum Centra pre kontrolu ochorení v siedmych centrách v Spojených Štátoch, ktoré používali intravenózný Remodulin s externou, ambulantnou pumpou na liečbu PAH zistil, že pomer výskytu infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom je 1,10 príhody za 1000 dní používania katétra. Lekári majú zohľadniť spektrum možných gramnegatívnych a grampozitívnych mikroorganizmov, ktoré môžu spôsobiť infekciu pacientov s dlhodobou zavedenými hlavnými venóznymi katétrami. Preto je plynulá subkutánna infúzia nezriedeného Remodulinu preferovaným spôsobom podávania.

Riziko infekcií, vrátane infekcií krvného obehu, je pri plne interne implantovateľnej pumpe výrazne nižšie ako pri externej, ambulantnej pumpe.

Zdravotnícky tím zodpovedný za liečbu musí zabezpečiť, aby bol pacient plne poučený a vedel kompetentne používať zvolenú zdravotnícku pomôcku (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácie na zväženie

+ Diuretiká, antihypertenzíva alebo iné vazodilatanciá

Súbežné podávanie Remodulinu s diuretikami, antihypertenzívami alebo inými vazodilatanciami zvyšuje riziko systémovej hypotenzie.

+ Inhibítory agregácie krvných doštičiek vrátane NSAIDs a antikoagulancií

Treprostinil môže potlačiť funkciu krvných doštičiek. Súbežné podávanie Remodulinu s inhibítormi agregácie krvných doštičiek, vrátane NSAIDs, donormi oxidu dusnatého alebo antikoagulanciami môže zvýšiť riziko krvácania. Sledovanie pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá, sa má starostlivo dodržiavať v súlade s konvenčnými odporúčaniami lekárskej praxe pri monitorovaní takejto liečby. Súbežnému použitiu iných inhibítorov agregácie krvných doštičiek sa treba vyhnúť u pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá. Plynulá subkutánna infúzia treprostinilu neovplyvňuje farmakodynamiku a farmakokinetiku jednorazovej dávky (25 mg) warfarínu. Nie sú dostupné údaje o možných interakciách vedúcich k zvýšenému riziku krvácania, ak sa treprostinil predpisuje spolu s donormi oxidu dusnatého.

+ **Furosemid**

Plazmatický klírens treprostinilu sa môže mierne znížiť u pacientov liečených furosemidom. Táto interakcia je pravdepodobne zapríčinená niektorými spoločnými metabolickými znakmi, spoločnými pre obe zlúčeniny (glukurokonjugácia karboxylovej skupiny).

+ **Induktory/inhibítory enzýmu cytochróm P450 (CYP) 2C8**

Gemfibrozil – Farmakokinetické štúdie s perorálnym treprostinil diolamínom u ľudí ukázali, že súčasné podávanie inhibítora enzýmu cytochróm P450 (CYP) 2C8 gemfibrozilu zdvojnásobuje expozíciu treprostinilu (C_{max} aj AUC). Nebolo stanovené, či inhibítory CYP2C8 menia tiež bezpečnosť a účinnosť Remodulinu podávaného parenterálne (subkutánne alebo intravenózne). Ak je po titračnom období do pacientovej medikácie pridaný alebo ak je z nej vyradený inhibítor CYP2C8 (napr. gemfibrozil, trimethoprim a deferasirox), je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostinilu.

Rifampicín - Farmakokinetické štúdie s perorálnym treprostinil diolamínom u ľudí ukázali, že súčasné podávanie induktora enzýmu CYP2C8 rifampicínu znižuje expozíciu treprostinilu (približne o 20 %). Nebolo stanovené, či rifampicín mení tiež bezpečnosť a účinnosť Remodulinu podávaného parenterálne (subkutánne alebo intravenózne). Ak je po titračnom období do pacientovej medikácie pridaný alebo ak je z nej vyradený rifampicín, je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostinilu.

Induktory CYP2C8 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbitál a ľubovník bodkovaný) môžu znižovať expozíciu treprostinilu. Ak je po titračnom období do pacientovej medikácie pridaný alebo ak je z nej vyradený induktor CYP2C8, je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostinilu.

+ **Bosentan**

Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí vykonanej s bosentanom (250 mg/deň) a treprostinil diolamínom (perorálna dávka 2 mg/deň) neboli pozorované žiadne farmakokinetické interakcie medzi treprostinilom a bosentanom.

+ **Sildenafil**

Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí vykonanej so sildenafilom (60 mg/deň) a treprostinil diolamínom (perorálna dávka 2 mg/deň) neboli pozorované žiadne farmakokinetické interakcie medzi treprostinilom a sildenafilom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití treprostinilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú z hľadiska účinkov na graviditu nedostatočné (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Remodulin sa má používať počas gravidity iba ak možný prínos pre matku prevyšuje možné riziko pre plod.

Ženy vo fertílno m veku

Počas liečby Remodulinom sa odporúča používanie antikoncepcie.

Dojčenie

Nie je známe, či sa treprostinil vylučuje do materského mlieka. Dojčiacim ženám, ktoré užívajú Remodulin, sa má odporučiť, aby ukončili dojčenie.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Začiatok liečby alebo úpravy dávkovania môžu sprevádzať nežiaduce účinky, ako je symptomatická systémová hypotenzia alebo závrat, ktoré môžu narušiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie pozorované v štúdiách kontrolovaných placebom a v rámci skúseností s treprostinilom po uvedení na trh sú zoradené podľa frekvencie pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Závrat	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Srdcové zlyhanie s vysokým srdcovým výdajom	Neznáme
Poruchy ciev	Vazodilatácia, návaly horúčavy	Veľmi časté
	Hypotenzia	Časté
	Príhoda krvácania [§]	Časté
	Tromboflebitída*	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, nevoľnosť	Veľmi časté
	Vracanie	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Veľmi časté
	Pruritus	Časté
	Generalizovaná vyrážka (makulárna alebo papulárna)	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť čeluste	Veľmi časté
	Myalgia, artralgia	Časté
	Bolesť v končatine	Časté
	Bolesť kostí	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť na mieste zavedenia infúzie, reakcia, krvácanie alebo hematóm na mieste zavedenia infúzie	Veľmi časté
	Edém	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia	Neznáme
Infekcie a nákazy	Infekcia v krvnom obehu súvisiaca so zavedením centrálného venózneho katétra, sepsa, bakterémia**	Neznáme
	Infekcia na mieste zavedenia infúzie, vytvorenie abscesu na podkožnom mieste zavedenia infúzie	Neznáme
	Celulitída	Neznáme

* Boli hlásené prípady tromboflebitídy súvisiace s periférnou intravenóznou infúziou

** Boli hlásené život ohrožujúce a smrteľné prípady

§ Pozri časť «Opis vybraných nežiaducich udalostí»

Opis vybraných nežiaducich udalostí

Príhody krvácania

Ako sa očakávalo, príhody krvácania boli časté v tej populácii pacientov, ktorá mala vysoké percento pacientov liečených antikoagulantami. V dôsledku účinkov na agregáciu krvných doštičiek môže Remodulin zvyšovať riziko krvácania, keďže sa v kontrolovaných klinických štúdiách pozorovali zvýšené prípady krvácania z nosa a gastrointestinálneho (GI) krvácania (vrátane gastrointestinálnej hemorágie, rektálnej hemorágie, krvácanie z ďasien a melény). Zaznamenala sa aj hemoptýza, hemateméza, a hematúria, ale objavili sa s rovnakou alebo nižšou frekvenciou než tie, ktoré sa vyskytli v skupine s placebo.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania Remodulinom sú podobné účinkom, ktoré pravdepodobne obmedzujú zvyšovanie dávky; zahŕňajú sčervenenie, bolesť hlavy, hypotenziu, nevoľnosť, vracanie a hnačku. Pacienti, ktorí pociťujú príznaky predávkovania, majú okamžite znížiť alebo ukončiť dávku treprostínilu v závislosti od závažnosti príznakov, až kým nevymiznú príznaky predávkovania. Dávkovanie sa má obnoviť s opatnosťou pod lekárskou kontrolou a pacient sa má starostlivo sledovať na opätovný výskyt neželaných príznakov. Nie je známe žiadne antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ANTIAGREGANCIÁ TROMBOCYTOV OKREM HEPARÍNU, ATC kód: B01AC21.

Mechanizmus účinku

Treprostínil je analóg prostacyklínu.

Má priamy vazodilatačný účinok na pľúcny a systémový arteriálny obeh a potláča agregáciu krvných doštičiek.

U zvierat vazodilatačné účinky znižujú pravú a ľavú komorovú záťaž (afterload) a zvyšujú minútový objem srdca a systolický objem. Účinok treprostínilu na srdcovú frekvenciu zvierat sa mení podľa dávky. Nepozorovali sa žiadne významné účinky na vodivosť srdca.

Údaje o účinnosti u dospelých pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou:

Štúdie so subkutánne podávaným Remodulinom

U jedincov so stabilnou pľúcnou arteriálnou hypertenziou sa vykonali dve fázy III randomizovaných, dvojito zaslepených placebo kontrolovaných klinických skúšaní s podávaním Remodulinu (treprostínil) plynulou subkutánnou infúziou. Celkovo bolo v dvoch klinických štúdiách zahrnutých 469 dospelých: 270 s idiopatickou alebo dedičnou primárnou pľúcnou hypertenziou (skupina s treprostínilom = 134 pacientov; skupina s placebo = 136 pacientov), 90 pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou spojenou s chorobou spojivového tkaniva (najmä sklerodermia) (skupina s treprostínilom = 41 pacientov; skupina s placebo = 49 pacientov) a 109 pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou spojenou s vrodenou kardiopatiou s ľavoprávnym skratom (treprostínil = 58 pacientov; placebo = 51 pacientov). Na začiatku bola priemerná vzdialenosť 6-minútovej skúšobnej chôdze 326 metrov \pm 5 v skupine, ktorá dostávala treprostínil subkutánnou infúziou a 327 metrov \pm 6 v skupine, ktorá dostávala placebo. Dávka oboch porovnávaných liečebných procesov sa počas štúdie postupne zvyšovala podľa príznakov pľúcnej arteriálnej hypertenzie a klinickej znášanlivosti.

Priemerná dávka dosiahnutá po 12 týždňoch bola 9,3 ng/kg/min v skupine s treprostiniom a 19,1 ng/kg/min v skupine s placebom. Po 12 týždňoch liečby bola priemerná odchýlka v 6-minútovej skúšobnej chôdže v porovnaní s východiskovou hodnotou, vypočítaná na celkovej populácii z oboch štúdií, $-2 \text{ metre} \pm 6,61 \text{ metrov}$ u pacientov, ktorí dostávali treprostinil, a $-21,8 \text{ metrov} \pm 6,18 \text{ metrov}$ v skupine s placebom. Tieto výsledky odrážajú priemerný účinok liečby hodnotený 6-minútovou skúšobnou chôdzou na 19,7 metra ($p = 0,0064$) v porovnaní s placebom v celkovej populácii z oboch skúšaní. Priemerné zmeny porovnané s východiskovými hodnotami hemodynamických parametrov (priemerný pľúcny arteriálny tlak (PAPm)), tlak v pravej predsieni (RAP), cievna pľúcna rezistencia (PVR), srdcový index (CI) a saturácia venóznym kyslíkom (SvO₂) ukázali, že Remodulin je superiórny voči placebo. Zlepšenie prejavov a príznakov pľúcnej hypertenzie (synkopa, závrat, bolesť na hrudi, únava a dyspnoe) bolo štatisticky významné ($p < 0,0001$). U pacientov liečených Remodulinom sa po 12 týždňoch ďalej zlepšil pomer dyspnoe-únava a Borgovo hodnotenie dyspnoe ($p < 0,0001$). Analýza kombinovaného kritéria súvisiaceho so zlepšením schopnosti telesnej námahy (6-minútový test chôdze) po 12 týždňoch minimálne o 10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou, zlepšenie po 12 týždňoch aspoň o jednu NYHA triedu v porovnaní s východiskovou hodnotou a neprítomnosť zhoršenia pľúcnej hypertenzie spolu s neprítomnosťou hláseného úmrtia pred 12. týždňom v celkovej populácii v oboch štúdiách ukázali, že počet jedincov reagujúcich na treprostinil je 15,9 % (37/233), zatiaľ čo v skupine s placebom reagovalo 3,4 % (8/236) jedincov. Analýza podskupiny celkovej populácie potvrdila štatisticky významný účinok liečby Remodulinom v porovnaní s placebom v 6-minútovej skúšobnej chôdzi v podskupine jedincov s idiopatickou alebo dedičnou pľúcnou arteriálnou hypertenziou ($p=0,043$), nie však v podskupine jedincov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou spojenou so sklerodermiou alebo vrodenou kardiopatiou.

Účinok pozorovaný pri primárnom koncovom ukazovateli (t.j. zmena vzdialenosti počas šesť minútovej chôdze po 12-týždňovej liečbe) bol menší než ten, čo sa pozoroval pri historických kontrolách s bosentanom, iloprostom a epoprostenolom.

Nevykonala sa štúdia priamo porovnávajúca intravenózne infúzie Remodulinu a epoprostenolu.

U detí s PAH sa nevykonala žiadna špecifická štúdia.

Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií vykonaných s aktívnym komparátorom u pacientov s PAH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U ľudí sa zvyčajne dosiahli rovnovážne koncentrácie v plazme v priebehu 15 až 18 hodín po začatí buď subkutánnej alebo intravenózne infúzie treprostinilu. Rovnovážne koncentrácie treprostinilu v plazme sú závislé od dávky pri rýchlostiach infúzie 2,5 až do 125 ng/kg/min.

Subkutánne a intravenózne podanie Remodulinu sa ukázalo byť bioekvivalentné pri rovnovážnom stave pri dávke 10 ng/kg/min.

Priemerný zdanlivý polčas eliminácie po subkutánnom podaní je v rozsahu od 1,32 do 1,42 hodín po infúzii nad 6 hodín, 4,61 hodiny po infúzii nad 72 hodín a 2,93 hodín po infúzii trvajúcej minimálne tri týždne. Priemerný distribučný objem treprostinilu je v rozsahu od 1,11 do 1,22 l/kg a plazmatický klírens je v rozsahu od 586,2 do 646,9 ml/kg/h. Klírens je nižší u obéznych jedincov ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$).

Pri štúdií vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi s použitím [¹⁴C] rádioaktívneho treprostinilu sa v období 224 hodín získalo 78,6 %, resp. 13,4 % subkutánnej rádioaktívnej dávky v moči a stolici. Nebol pozorovaný ani jeden významný metabolit. V moči sa zistilo päť metabolitov v rozsahu od 10,2 % do 15,5 % podanej dávky. Týchto päť metabolitov tvorilo celkovo 64,4 %. Tri sú produkty oxidácie bočného reťazca 3-hydroxyloktylu, jeden je glukurokonjugovaný derivát (glukuronid treprostinilu) a jeden nie je identifikovaný. Iba 3,7 % dávky sa získalo v moči ako nezmenený pôvodný liek.

V sedemdnovej chronickej farmakokinetickej štúdií so 14 zdravými dobrovoľníkmi s dávkami Remodulinu v rozsahu od 2,5 do 15 ng/kg/min podávanými subkutánou infúziou sa dosiahli

rovnovážne koncentrácie treprostínulu v plazme dvakrát maximálne hladiny (o 1.00 hodine a 10.00 hodine v uvedenom poradí) a dvakrát minimálne hladiny (o 7.00 hodine a 16.00 hodine v uvedenom poradí). Maximálne koncentrácie boli približne o 20 % až 30 % vyššie ako minimálne koncentrácie.

In vitro štúdie nepreukázali žiadny inhibičný potenciál treprostínulu na izoenzýmy ľudského hepatálneho mikrozomálneho cytochrómu P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A).

Okrem toho podávanie treprostínulu nemalo žiaden indukčný účinok na hepatálny mikrozomálny proteín, celkový obsah cytochrómu (CYP) P 450 či na pôsobenie izoenzýmov CYP1A, CYP2B a CYP3A.

Štúdie interakcií lieku sa vykonali so zdravými dobrovoľníkmi s paracetamolom (4 g/deň) a warfarínom (25 mg/deň). Tieto štúdie nepreukázali klinicky významný účinok na farmakokinetiku treprostínulu. Štúdia vykonaná s warfarínom neodhalila žiadnu zjavnú farmakodynamickú ani farmakokinetickú interakciu medzi treprostínolom a warfarínom.

Metabolizmus treprostínulu zahŕňa predovšetkým CYP2C8.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s portopulmonárnou hypertenziou a miernou (n=4) alebo stredne závažnou (n=5) insuficienciou pečene bola AUC_{0-24h} pri subkutánnej dávke Remodulinu 10 ng/kg/min počas 150 minút, čo je zvýšenie o 260 % a 510 % v uvedenom poradí v porovnaní so zdravými jedincami. Klírens u pacientov so zlyhaním pečene sa znížil až o 80 % v porovnaní so zdravými dospelými (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek vyžadujúcich dialýzu (n = 8) viedlo podanie jednej dávky 1 mg perorálne podaného treprostínulu pred a po dialýze k AUC_{0-inf}, ktorá sa významne nezmenila v porovnaní so zdravými osobami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13- a 26-týždňovej štúdií s plynulou subkutánnou infúziou sodnej soli treprostínulu došlo u potkanov a psov k reakciám v mieste podania infúzie (edém/erytém, zdureniny/opuch, bolesť/citlivosť na dotyk). U psov sa pozorovali závažné klinické účinky (hypoaktivita, vracanie, riedka stolica a edém v mieste podania infúzie) a smrť (spojená s črevnou intususcepciou a prepadnutím konečníka) u zvierat po aplikácii ≥ 300 ng/kg/min. U týchto zvierat sa namerali priemerné rovnovážne hladiny treprostínulu v plazme 7,85 ng/ml. Plazmatické hladiny tejto úrovne sa u ľudí môžu dosiahnuť pri liečbe infúziami Remodulinu > 50 ng/kg/min.

Keďže sa nepotvrdila súbežná dostatočná expozícia treprostínulu pre žiadne dávkovanie testované v reprodukčných štúdiách na potkanoch, tieto štúdie môžu byť nedostatočné z hľadiska možných účinkov na fertilitu, prenatálny a postnatálny vývoj.

Na zvieratách sa nevykonali žiadne dlhodobé štúdie na hodnotenie karcinogénneho potenciálu treprostínulu. *In vitro* a *in vivo* štúdie mutagenity nepotvrdili, že by treprostínol mal akýkoľvek mutagénny alebo klastogénny účinok.

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity celkovo neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

citrát sodný
kyselina chlorovodíková
metakrezol
hydroxid sodný
chlorid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi, okrem sterilnej vody na injekciu alebo 0,9 %-ného (w/v) injekčného roztoku chloridu sodného (pozri časť 6.6).

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku v obchodnom balení: 3 roky
Čas použiteľnosti injekčnej liekovky po prvom otvorení: 30 dní

Čas použiteľnosti počas použitia plynulým subkutánnym podávaním

Chemická a fyzikálna stabilita jednorazového rezervoáru (injekčná striekačka) počas použitia nezriedeného Remodulinu podaného subkutánne bola dokázaná do 14 dní pri 37 °C. Za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred podaním nesie zodpovednosť používateľ.

Čas použiteľnosti počas použitia plynulým intravenóznym podaním pomocou externej, ambulantnej pumpy

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita počas použitia jednorazového rezervoáru (injekčná striekačka) zriedeného roztoku Remodulinu podaného intravenóznou infúziou bola dokázaná do 48 hodín pri 37 °C v koncentráciách až 0,004 mg/ml v polyvinylchloridovom, polyetylénovom a sklenom obale. Na minimalizáciu rizika infekcií krvného obehu nemá byť maximálna doba použitia zriedeného Remodulinu dlhšia ako 24 hodín. Za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred podaním nesie zodpovednosť používateľ.

Čas použiteľnosti počas použitia plynulým intravenóznym podaním pomocou implantovanej pumpy, určenej na intravenózne podanie Remodulinu.

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita po rekonštitúcii zriedeného roztoku Remodulinu podávaného intravenóznou infúziou bola v implantovateľnej pumpe dokázaná až do 35 dní pri teplote 37 °C a 40 °C v koncentráciách len 0,5 mg/ml. Za iné časové a teplotné podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky uchovávania po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I uzavretá gumovou zátkou a utesnená červeným (farebne kódovaným) viečkom; jedna injekčná liekovka v škatuľke.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Remodulin sa musí používať **nezriedený**, ak sa podáva plynulou subkutánnou infúziou (pozri časť 4.2).

Roztok Remodulinu **sa má zriediť** sterilnou vodou na injekciu alebo 0,9 %-ným sterilným injekčným roztokom chloridu sodného, ak sa podáva vo forme plynulej intravenózne infúzie (pozri časť 4.2).

Roztok Remodulinu **sa má zriediť** 0,9 %-ným injekčným roztokom chloridu sodného, ak sa podáva vo forme plynulej intravenózne infúzie pomocou chirurgicky zavedenej implantovateľnej pumpy (pozri časť 4.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0318/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13.decembra 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8.októbra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026