

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

REMOTULIN 1 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml infuzního roztoku obsahuje 1 mg treprostínium jako treprostínium natricum.

Jedna 20 ml injekční lahvička roztoku obsahuje 20 mg treprostínium (sodná sůl, která se vytváří *in situ* během výroby konečného přípravku).

Pomocné látky

Sodík: 74,04 mg v 20 ml injekční lahvičce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

(k subkutánnímu nebo intravenóznímu podání)

Čirý bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba idiopatické nebo dědičné plicní arteriální hypertenze (PAH) pro zlepšení snášenlivosti vůči tělesné námaze a příznaků choroby u pacientů klasifikovaných podle New York Heart Association (NYHA) jako funkční III. třída.

4.2 Dávkování a způsob podání

REMOTULIN se podává kontinuální podkožní nebo intravenózní infuzí. Kvůli rizikům spojeným s chronickým zavedením centrálních žilních katétrů, včetně závažných infekcí krevního řečiště, se upřednostňuje jako cesta podání subkutánní infuze (neředěná) a kontinuální intravenózní infuze by měla být vyhrazena pro pacienty stabilizované subkutánní infuzí treprostínium, pro ty, kteří subkutánní cestu nesnáší, a dále pro ty, u nichž lze tato rizika považovat za přijatelná.

Léčbu mohou zahájit a kontrolovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou plicní hypertenze.

Dospělí:

Zahájení léčby u pacientů poprvé léčených prostacyklinem:

Léčbu je třeba zahájit pod přísným lékařským dohledem v lékařském zařízení schopném poskytovat intenzivní péči.

Doporučená počáteční rychlost infuze je 1,25 ng/kg/min. Pokud pacient tuto počáteční dávku špatně snáší, je třeba rychlost infuze snížit na 0,625 ng/kg/min.

Úpravy dávkování:

Rychlost infuze je třeba zvyšovat pod lékařským dohledem o 1,25 ng/kg/min. týdně po dobu prvních čtyř týdnů léčby a potom o 2,5 ng/kg/min. týdně.

Dávku je třeba upravit na individuální bázi a pod lékařským dohledem, aby se dosáhlo udržovací dávky, při které se příznaky zlepšují a kterou pacient snáší.

Účinnost v průběhu 12týdenních sledování se zachovala jen tehdy, byla-li dávka zvyšována průměrně 3-4x měsíčně. Cílem dlouhodobé úpravy dávkování je stanovení takové dávky, při které se příznaky PAH zlepší a zároveň se minimalizují nadměrné farmakologické účinky přípravku REMODULIN.

Nežádoucí účinky, jako je zrudnutí, bolest hlavy, hypotenze, nauzea, zvracení a průjem, obecně závisejí na podávané dávce treprostinilu. Při pokračující léčbě mohou vymizet, ale v případě, že přetrvávají nebo jsou pro pacienta nesnesitelné, lze rychlost infuze snížit, aby se omezila jejich intenzita.

V průběhu pozdních fází klinických studií činily dosažené střední dávky po 12 měsících 26/ng/kg/min., po 24 měsících činily 36 ng/kg/min. a po 48 měsících činily 42 ng/kg/min.

U pacientů s obezitou (vážících o ≥ 30 % víc než je ideální tělesná hmotnost) by měla počáteční dávka a její následné zvyšování vycházet z ideální tělesné hmotnosti.

Náhlé vysazení či prudké význačné snížení dávky přípravku Remodulin může způsobit opětovné probuzení pulmonální arteriální hypertenze. Proto se doporučuje vyhnout se přerušení terapie přípravkem Remodulin a infuzi znovu zahájit co nejdříve po náhlém snížení či přerušení dávky způsobeném nehodou. Optimální strategii opakovaného zahájení infuze přípravkem Remodulin musí stanovit kvalifikovaný zdravotnický personál případ od případu. Ve většině případů, po přerušení na několik hodin, lze opakované zahájení infuze přípravku Remodulin provést při stejné rychlosti dávkování; přerušení na delší období však mohou vyžadovat opakovanou titraci dávky přípravku Remodulin.

Starší pacienti:

Klinické studie přípravku REMODULIN nezahrnovaly dostatečný počet pacientů starších 65 let, aby bylo možné určit, zda reagují jinak než mladší pacienti. Při populační farmakokinetické (PK) analýze se plazmatická clearance treprostinilu snížila o 20 %. Obecně platí, že volba dávky pro staršího pacienta by měla být obezřetná a měla by odražet častější výskyt snížené funkce jater, ledvin a srdce, případně současnou chorobu nebo léčbu jiným lékem.

Děti a mladiství:

U pacientů mladších 18 let existuje jen málo údajů. Dostupné klinické studie nezjistily, zda se účinnost a bezpečnost doporučeného dávkování pro dospělé vztahuje i na děti a mladistvé.

U rizikových populací

Porucha funkce jater

U mírného až středního snížení jaterní funkce odpovídajícího třídám A a B podle Child-Pugha vzrůstají plazmatické hladiny treprostinilu (plocha pod křivkou závislosti koncentrace v plazmě na času; AUC) o 260% a o 510%. U osob s mírným až středním snížením jaterní funkce byla plazmatická clearance treprostinilu snížena až o 80%. Pokud jsou tedy léčeni pacienti se zhoršenou jaterní funkcí, je třeba opatrnosti, poněvadž u nich existuje riziko zvýšeného působení treprostinilu na organismus, které může snížit jeho snášenlivost a mít za následek zvýšený výskyt nežádoucích účinků závislých na výši dávky.

Počáteční dávka přípravku REMODULIN by se měla snížit na 0,625 ng/kg/min. a postupné zvyšování dávky by se mělo provádět pečlivě.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku. Treprostinil nelze odstranit dialýzou [viz bod *Farmakokinetické vlastnosti (5.2)*].

Metoda přechodu na léčbu nitrožilním epoprostenolem

Pokud je nutný přechod na nitrožilní epoprostenol, je třeba fázi přechodu provádět pod přísným lékařským dohledem. Jako vodítko může být užitečné následující navrhované schéma přechodu léčby. Infuze treprostinilu je třeba nejprve pomalu snižovat o 2,5 ng/kg/min. Nejméně 1 hodinu po nové dávce treprostinilu lze zahájit léčbu epoprostenolem v maximální dávce 2 ng/kg/min. Dávku treprostinilu je pak třeba snižovat v intervalech trvajících nejméně 2 hodiny, a současně se postupně zvyšuje dávka epoprostenolu při zachování počáteční dávky po dobu nejméně jedné hodiny.

Způsoby podání:

Podání kontinuální subkutánní infuzí

REMODULIN se podává kontinuální podkožní infuzí pomocí podkožního katétru s použitím ambulantní infuzní pumpy.

Aby nedošlo k eventuálnímu přerušení přísunu léku, je třeba, aby měl pacient připravenou náhradní infuzní pumpu a podkožní infuzní soupravu, pro případ, že by u používané pumpy nebo soupravy došlo k závadě.

Ambulantní infuzní pumpa použitá pro podávání neředěného přípravku REMODULIN subkutánně musí být:

- 1) malá a lehká,
- 2) schopná upravovat rychlost infuze cca o 0,002 ml/hod.,
- 3) vybavená zařízením signalizujícím přerušení dodávky léku, vybitou baterii a poplach při chybě v programu a selhání motoru,
- 4) přesná v rozmezí +/- 6 % naprogramované rychlosti podávání,
- 5) poháněná přetlakem (nepřetržitým nebo pulzním).

Nádržka musí být z PVC, polypropylenu nebo skla.

Pacienti musí být řádně proškoleni v používání a programování pumpy a v připojení a údržbě infuzní soupravy.

Proplachování infuzní hadičky, která je připojená k pacientovi, může vést k náhodnému předávkování.

Rychlosti infuze ∇ (v ml/hod.) se vypočtou podle následujícího vzorce:

$\nabla \text{ (ml/hod.)} = D \text{ (ng/kg/min.)} \times W \text{ (kg)} \times [0.00006/\text{koncentrace REMODULINU (mg/ml)}]$
--

D = předepsaná dávka vyjádřená v ng/kg/min.

W = tělesná hmotnost pacienta vyjádřená v kg

REMODULIN je dodáván v koncentracích 1; 2,5; 5 a 10 mg/ml.

Pro podkožní infuzi je REMODULIN **dodáván bez dalšího naředění** při vypočtené rychlosti podkožní infuze (ml/h) na základě dávky (ng/kg/min), hmotnosti pacienta (kg) a síly injekční lahvičky (mg/ml) použitého přípravku REMODULIN. Jedna nádržka (injekční stříkačka) neředěného přípravku REMODULIN může být podávána až po dobu 72 hodin při 37 °C. Rychlost podkožní infuze se vypočítá pomocí následujícího vzorce:

Dávka	Hmotnost
--------------	-----------------

$$\text{Rychlost podkožní infuze (ml/h)} = \frac{(\text{ng/kg/min}) \times (\text{kg}) \times 0,00006^*}{\text{Síla přípravku REMODULIN v injekční lahvičce (mg/ml)}}$$

* Konverzní faktor 0,00006 = 60 min/hodina x 0,000001 mg/ng

Příklady výpočtů **podkožní infuze** jsou následující:

Příklad 1:

U osoby o hmotnosti 60 kg při doporučené výchozí dávce 1,25 ng/kg/min při použití síly injekční lahvičky přípravku REMODULIN 1 mg/ml by se infuzní rychlost vypočítala následovně:

$$\begin{array}{lcl} \text{Rychlost podkožní} & 1,25 & \\ \text{infuze} & = & \frac{\text{ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ (mg/ml)}} = 0,005 \\ \text{(ml/h)} & & \text{(ml/h)} \end{array}$$

Příklad 2:

U osoby o hmotnosti 65 kg při doporučené výchozí dávce 40 ng/kg/min při použití síly injekční lahvičky přípravku REMODULIN 5 mg/ml by se infuzní rychlost vypočítala následovně:

$$\begin{array}{lcl} \text{Rychlost podkožní} & 40 & \\ \text{infuze} & = & \frac{\text{ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ (mg/ml)}} = 0,031 \\ \text{(ml/h)} & & \text{(ml/h)} \end{array}$$

Tab. 1 uvádí rychlosti pro **podkožní** infuzi přípravku REMODULIN 1 mg/ml u pacientů s různou tělesnou hmotností, odpovídající dávkám až do 42,5 ng/kg/min.

Tab. 1

Nastavení rychlosti infuze podkožní pumpy (v ml/hod.) pro REMODULIN
při koncentraci treprostinilu 1 mg/ml

Dávka (ng/kg/min.)	Hmotnost pacienta (v kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	0,034	0,037	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,050	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,095	0,100	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,086	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143

25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,216	0,228	0,240
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255

Stínovaná políčka označují nejvyšší rychlosti infuze prováděné jednou injekční stříkačkou vyměňovanou po třech dnech

Podání kontinuální intravenózní infuzí pomocí externí ambulantní pumpy

Přípravek Remodulin se podává kontinuální intravenózní infuzí pomocí centrálního žilního katétru s použitím externí ambulantní infuzní pumpy. Lze jej rovněž podávat dočasně periferní žilní kanylou, nejlépe umístěnou do velké žíly. Použití periferní infuze na více než několik hodin může být spojeno se zvýšenými rizikem tromboflebitidy (viz bod 4.8).

Aby nedošlo k eventuálním přerušením přísunu léku, je třeba, aby měl pacient připravenou náhradní infuzní pumpu a infuzní soupravu pro případ, že by u zařízení sloužícímu k podání léčiva došlo k závadě.

Z obecného pohledu musí být externí ambulantní infuzní pumpa použita pro podávání ředěného přípravku Remodulin intravenózně:

- 1) malá a lehká,
- 2) schopná upravovat rychlost infuze cca o 0,05 ml/hod. Typické průtoky by se pohybovaly od 0,4 ml do 2 ml za hodinu,
- 3) vybavená zařízením signalizujícím přerušení/zastavení dodávky léku, vybitou baterii a poplach při chybě v programu a selhání motoru,
- 4) přesná v rozmezí +/- 6 % hodinové dávky nebo lepší,
- 5) poháněná přetlakem. Nádržka by měla být vyrobena z polyvinylchloridu, polypropylénu nebo skla.

Přípravek Remodulin je zapotřebí naředit buď sterilní vodou na injekci nebo 0,9% (hmotnostní %) roztokem chloridu sodného na injekci a podává se intravenózně kontinuální infuzí přes chirurgicky zavedený voperovaný centrální žilní katétr nebo dočasně přes kanylu zavedenou do periferní žíly pomocí infuzní pumpy konstruované pro intravenózní podání léků.

Při použití vhodné externí ambulantní infuzní pumpy a nádržky je nejprve zapotřebí vybrat předem určenou rychlost intravenózní infuze, která umožní dosáhnout žádané infuzní doby. Maximální doba trvání pro používání ředěného přípravku Remodulin by neměla překročit 24 hodin (viz bod 6.3).

Typické nádržky systému intravenózní infuze mají objemy 20, 50 nebo 100 ml. Po stanovení požadované rychlosti intravenózní infuze (ml/h) a dávky pacienta (ng/kg/min) a hmotnosti lze vypočítat koncentraci naředěného intravenózního přípravku remodulin s použitím následujícího vzorce:

Krok 1

$$\text{Koncentrace ředěného přípravku Remodulin (mg/ml)} = \frac{\text{Dávka (ng/kg/min)} \times \text{Hmotnost (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Rychlost intravenózní infuze (ml/h)}}$$

Množství potřebného přípravku Remodulin k přípravě koncentrace ředěného intravenózního přípravku Remodulin pro danou velikost nádržky lze poté vypočítat pomocí následujícího vzorce:

Krok 2

$$\text{Množství přípravku Remodulin (ml)} = \frac{\text{Koncentrace ředěného přípravku Remodulin (mg/ml)}}{\text{Síla přípravku Remodulin v injekční lahvičce (mg/ml)}} \times \text{Celkový objem roztoku ředěného roztoku Remodulin v nádržce (ml)}$$

Vypočítané množství přípravku Remodulin se poté přidá do nádržky s dostatečným objemem ředidla (sterilní vody na injekci nebo 0,9% roztok chloridu sodného na injekci) pro dosažení požadovaného celkového objemu v nádržce.

Příklady výpočtů pro *intravenózní infuzi* jsou následující:

Příklad 3:

Koncentrace roztoku ředěného intravenózního přípravku Remodulin pro osobu o hmotnosti 60 kg v dávce 5 ng/kg/min při předem stanovené rychlosti intravenózní infuze 1 ml/h a nádržce 50 ml by se vypočítala následovně:

Krok 1

$$\text{Koncentrace ředěného intravenózního přípravku Remodulin (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \quad (18\,000 \text{ ng/ml})$$

Množství přípravku Remodulin (použití injekční lahvičky se silou 1 mg/ml) potřebné pro celkovou koncentraci ředěného přípravku Remodulin 0,018 mg/ml a celkový objem 50 ml se vypočítá následovně:

Krok 2

$$\text{Množství přípravku Remodulin (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Koncentrace ředěného intravenózního přípravku Remodulin pro osobu uvedenou v příkladu 3 by se tak připravila přidáním 0,9 ml 1 mg/ml přípravku Remodulin do vhodné nádržky společně s dostatečným objemem diluentu pro dosažení celkového objemu 50 ml v nádržce. Průtok pumpy pro tento příklad bude nastaven na 1 ml/h.

Příklad 4:

Koncentrace roztoku ředěného intravenózního přípravku Remodulin pro osobu o hmotnosti 75 kg v dávce 30 ng/kg/min při předem stanovené rychlosti intravenózní infuze 2 ml/h a nádržce 100 ml by se vypočítala následovně:

Krok 1

$$\begin{array}{lcl} \text{Koncentrace} & & \\ \text{ředěného} & & \\ \text{intravenózního} & = & \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{přípravku} & & \\ \text{Remodulin} & & (67\,500 \text{ ng/ml}) \\ \text{(mg/ml)} & & \end{array}$$

Množství přípravku Remodulin (při použití injekční lahvičky o síle 2,5 mg) potřebného k dosažení celkové koncentrace ředěného přípravku Remodulin 0,0675 mg/ml a celkového objemu 100 ml se vypočítá následovně:

Krok 2

$$\begin{array}{lcl} \text{Množství přípravku} & & \\ \text{Remodulin} & = & \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml} \\ \text{(ml)} & & \end{array}$$

Koncentrace ředěného intravenózního přípravku Remodulin pro osobu uvedenou v příkladu 4 by se tak připravila přidáním 2,7 ml 2,5 mg/ml přípravku Remodulin do vhodné nádržky společně s vhodným objemem diluentu pro dosažení celkového objemu 100 ml v nádržce. Průtok pumpy by v tomto případě byl nastaven na 2 ml/h.

Tabulka 2 slouží jako vodítko pro přípravek Remodulin 1 mg/ml, pokud jde o objem (ml) přípravku Remodulin, který se má ředit do nádržek 20 ml, 50 ml nebo 100 ml (rychlost infuze 0,4, 1 nebo 2 ml/h v jednotlivých případech) u pacientů s různou tělesnou hmotností odpovídající dávám až do 42,5 ng/kg/min.

Tabulka 2

Objem (ml) přípravku Remodulin 1,0 mg/ml, který se má ředit do zásobníků nebo injekčních stříkaček 20 ml (rychlost infuze 0,4 ml/h), 50 ml (rychlost infuze 1 ml/h), zásobník 100 ml (rychlost infuze 2 ml/h)																
Dávka (ng/ kg/ min)	Hmotnost pacienta (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,094	0,113	0,131	0,150	0,169	0,188	0,206	0,225	0,244	0,263	0,281	0,300	0,319	0,338	0,356	0,375
2,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
3,75	0,281	0,338	0,394	0,450	0,506	0,563	0,619	0,675	0,731	0,788	0,844	0,900	0,956	1,013	1,069	1,125
5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
6,25	0,469	0,563	0,656	0,750	0,844	0,938	1,031	1,125	1,219	1,313	1,406	1,500	1,594	1,688	1,781	1,875
7,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
8,75	0,656	0,788	0,919	1,050	1,181	1,313	1,444	1,575	1,706	1,838	1,969	2,100	2,231	2,363	2,494	2,625
10	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
11,25	0,844	1,013	1,181	1,350	1,519	1,688	1,856	2,025	2,194	2,363	2,531	2,700	2,869	3,038	3,206	3,375
12,5	0,938	1,125	1,313	1,500	1,688	1,875	2,063	2,250	2,438	2,625	2,813	3,000	3,188	3,375	3,563	3,750
13,75	1,031	1,238	1,444	1,650	1,856	2,063	2,269	2,475	2,681	2,888	3,094	3,300	3,506	3,713	3,919	4,125
15	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
16,25	1,219	1,463	1,706	1,950	2,194	2,438	2,681	2,925	3,169	3,413	3,656	3,900	4,144	4,388	4,631	4,875
17,5	1,313	1,575	1,838	2,100	2,363	2,625	2,888	3,150	3,413	3,675	3,938	4,200	4,463	4,725	4,988	5,250
18,75	1,406	1,688	1,969	2,250	2,531	2,813	3,094	3,375	3,656	3,938	4,219	4,500	4,781	5,063	5,344	5,625
20	1,500	1,800	2,100	2,400	2,700	3,000	3,300	3,600	3,900	4,200	4,500	4,800	5,100	5,400	5,700	6,000
21,25	1,594	1,913	2,231	2,550	2,869	3,188	3,506	3,825	4,144	4,463	4,781	5,100	5,419	5,738	6,056	6,375
22,5	1,688	2,025	2,363	2,700	3,038	3,375	3,713	4,050	4,388	4,725	5,063	5,400	5,738	6,075	6,413	6,750
23,75	1,781	2,138	2,494	2,850	3,206	3,563	3,919	4,275	4,631	4,988	5,344	5,700	6,056	6,413	6,769	7,125
25	1,875	2,250	2,625	3,000	3,375	3,750	4,125	4,500	4,875	5,250	5,625	6,000	6,375	6,750	7,125	7,500
27,5	2,063	2,475	2,888	3,300	3,713	4,125	4,538	4,950	5,363	5,775	6,188	6,600	7,013	7,425	7,838	8,250
30	2,250	2,700	3,150	3,600	4,050	4,500	4,950	5,400	5,850	6,300	6,750	7,200	7,650	8,100	8,550	9,000
32,5	2,438	2,925	3,413	3,900	4,388	4,875	5,363	5,850	6,338	6,825	7,313	7,800	8,288	8,775	9,263	9,750
35	2,625	3,150	3,675	4,200	4,725	5,250	5,775	6,300	6,825	7,350	7,875	8,400	8,925	9,450	9,975	10,500
37,5	2,813	3,375	3,938	4,500	5,063	5,625	6,188	6,750	7,313	7,875	8,438	9,000	9,563	10,125	10,688	11,250
40	3,000	3,600	4,200	4,800	5,400	6,000	6,600	7,200	7,800	8,400	9,000	9,600	10,200	10,800	11,400	12,000
42,5	3,188	3,825	4,463	5,100	5,738	6,375	7,013	7,650	8,288	8,925	9,563	10,200	10,838	11,475	12,113	12,750

Školení pro pacienty dostávající kontinuální intravenózní infuzi pomocí externí ambulantní pumpy

Klinický tým odpovídající za terapii musí zajistit, aby byl pacient dokonale vyškolen a plně kompetentní k používání zvoleného infuzního zařízení. Období osobně vydávaných pokynů a dohledu by mělo pokračovat, dokud se nebude mít za to, že je pacient způsobilý infuze vyměňovat, měnit průtoky/dávky podle pokynů a schopen řešit běžné alarmy zařízení. Pacienti musí být vyškoleni ve správném aseptickém postupu při přípravě nádržky pro infuzi přípravku Remodulin a při plnění hadiček a spojek pro dávkování infuze. Pacienti musí mít k dispozici písemný návod, buď od výrobce pumpy, nebo konkrétně připravené

poučení od předepisujícího lékaře. Mělo by to zahrnovat požadované činnosti při normálním podávání léčiva, radu, jak řešit ucpání a jiné alarmy pumpy, a podrobnosti o tom, na koho se obrátit v případě neodkladného zásahu.

Minimalizace rizika infekcí krevního řečiště souvisejících s použitím katétru při použití externí ambulantní pumpy

Zvláštní pozornost se musí věnovat následujícím pokynům, které pomáhají minimalizovat riziko infekcí krevního řečiště souvisejících s použitím katétru u pacientů, kteří dostávají přípravek Remodulin intravenózní infuzí pomocí externí ambulantní pumpy (viz bod 4.4). Tento návod je v souladu s aktuálními pokyny nejlepší praxe pro prevenci infekcí krevního řečiště souvisejících s použitím katétru a zahrnuje následující opatření:

Obecné zásady

- použití centrálního žilního katétru s manžetou vedeného podkožním tunelem (CVC) s minimálním počtem portů.
- využití technik se sterilní bariérou při zavádění CVC
- správná hygiena rukou a aseptická technika při zavádění a vyjímání katétru, při vstupu do něj, jeho opravě nebo při kontrole místa zavedení katétru a/nebo jeho zakrytí obvazem.
- místo zavedení katétru by mělo být překryto sterilní gázou (vyměňovat jednou za dva dny) nebo sterilním průhledným polopropustným obvazem (vyměňovat nejméně jednou za sedm dnů)
- obvaz je nutno vyměňovat při jakémkoliv navlhnutí, uvolnění či znečištění nebo po vyšetření místa.
- nepoužívejte lokální antibiotické masti nebo krémy, protože mohou propagovat kvasinkové infekce a bakterie s antimikrobiální rezistencí.

Doba používání ředěného roztoku přípravku Remodulin

- Maximální doba použití ředěného přípravku by neměla překročit 24 hodin

Použití 0,2 mikrometrového filtru ve vedení

- Mezi infuzní hadičku a hrdlo katétru se musí vložit 0,2 mikrometrový filtr a každých 24 hodin se musí vyměňovat v době výměny infuzní nádržky.

Dvě další doporučení, která jsou potenciálně důležitá pro prevenci vodou přenášených gramnegativních infekcí, se týkají ošetřování hrdla katétru. Jde o následující:

Použití systému uzavřeného hrdla s dělicí přepážkou

- Použití systému uzavřeného hrdla (lépe s dělicí přepážkou než zařízení s mechanickým ventilem) zajistí, že lumen katétru bude utěsněn při každém odpojení infuzního systému. Tím se zabrání riziku expozice mikrobiální kontaminaci.
- Zařízení s uzavřeným hrdlem a dělicí přepážkou je nutné vyměňovat jednou za 7 dní.

Infuzní systém s propojkami s uzávěrem luer

Riziko kontaminace gramnegativními organismy přenášenými vodou se pravděpodobně zvýší, pokud je propojka s uzávěrem luer vlhká v době výměny buď infuzní linky, nebo uzavřeného hrdla. Proto:

- Infuzní systém v místě připojení k hrdlu katétru by se neměl v roztoku plavat ani být do něj ponořen.
- V okamžiku výměny zařízení s uzavřeným hrdlem by v závitech propojky uzávěru luer neměla být viditelná žádná voda.
- Infuzní linka by se měla odpojovat od zařízení s uzavřeným hrdlem pouze jednou za 24 hodiny v době výměny.

Podávání kontinuální intravenózní infuzí (pomocí plně interní implantabilní infuzní pumpy) k intravenóznímu podání přípravku Remodulin.

Přípravek Remodulin lze podávat kontinuální intravenózní infuzí centrálním žilním katétre pomocí chirurgicky zavedené plně interní implantabilní infuzní pumpy. Tato pumpa je určena k intravenóznímu podání přípravku Remodulin a je vybavena varovným alarmem (upozornění na okluzi a nízký stav baterie) a interním filtrem 0,22 μm k omezení rizika infekce krevního oběhu. Implantabilní pumpy se stálým průtokem jsou k dispozici s různými možnostmi objemu zásobníku / jako různé modely umožňující infuzi příslušných jednotlivých dávek a zabraňují případům předávkování nebo poddávkování. Životnost septa má být minimálně 500 vpichů pro plnicí otvor a 250 vpichů pro port katétru.

Je třeba se striktně řídit konkrétními pokyny týkající se přípravy, implantace, monitorování a doplňování zásobníku pumpy dle příručky od výrobce pumpy.

Podle dostupných experimentálních údajů o stabilitě je lepší, pokud je to možné, použít k naplnění zásobníku implantabilní pumpy koncentraci převyšující 0,5 mg/ml (viz bod 6.3). Úplné podrobnosti výpočtu hmotnosti a charakteristiky pumpy jsou uvedeny v příručce od výrobce pumpy.

Kontinuální intravenózní infuze pomocí implantabilní pumpy má být vyhrazena pro vybrané pacienty, kteří jsou schopni tento zákrok dobře tolerovat, a kteří již prokázali toleranci treprostinilu, jsou stabilizováni infuzí treprostinilu a netolerují subkutánní podání nebo externí ambulantní intravenózní podání.

Počáteční dávka u implantabilní pumpy je stejná jako stabilní dávka podávaná pomocí externí infuzní pumpy v době změny typu pumpy. Implantabilní pumpa není navržena pro počáteční úpravu dávky.

Infuzní pumpu smí implantovat pouze kvalifikovaný lékař, který je vyškolen v provozu a používání infuzního systému.

Pumpu je potřeba doplňovat v nemocničním zařízení výhradně kvalifikovanými zdravotnickými pracovníky, kteří jsou vyškoleni v provozu a používání infuzního systému podle pokynů v příručce od výrobce a jsou způsobilí ke zvládnutí komplikací, které mohou vzniknout v případě neúmyslného podání nebo úniku treprostinilu do podkožního prostoru obklopujícího pumpu.

Implantabilní infuzní pumpy se stálým průtokem mohou v průběhu používání zobrazovat odchylky rychlosti infuze. Bezpečné klinické použití implantabilní pumpy je zajištěno porovnáním skutečného klinického průtoku naměřeného zdravotnickým pracovníkem obeznámeným s použitím pumpy při každém doplňování pomocí kontroly zbytkového objemu léčiva zbývajících v pumpě. Při každém doplňování je třeba postupovat podle příručky od výrobce pumpy, aby byl zvolen správný postup.

Je třeba pacienta informovat, že v případě varovného alarmu k okluzi musí okamžitě kontaktovat ošetřující nemocnici.

4.3 Kontraindikace

- Známa přecitlivělost na treprostinil nebo na kteroukoli z pomocných látek.
- Plicní hypertenze související s venookluzní chorobou.
- Městnavá srdeční selhání vyvolaná těžkou poruchou levé srdeční komory.
- Těžké postižení jater (Child-Pugh, třída C).
- Aktivní gastrointestinální vřed, nitrolební krvácení, poranění či jiné stavy krvácení.
- Vrozené nebo získané chlopenní vady s klinicky relevantní dysfunkcí myokardu, která nesouvisí s plicní hypertenzí.
- Těžká koronární srdeční choroba nebo nestabilní angína; infarkt myokardu v uplynulých šesti měsících; dekompenzované selhání srdce, nebylo-li pod přísným lékařským dohledem; těžké arytmie, cerebrovaskulární příhody (např. přechodná ischemická ataka, mrtvice) v uplynulých třech měsících.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při rozhodování o zahájení léčby přípravkem REMODULIN je třeba uvážit vysokou pravděpodobnost, že kontinuální infuze bude třeba podávat po dlouhé období. Proto je nutné pečlivě posoudit pacientovu schopnost snášet dlouhodobě zavedený katétr a být za něj a za infuzní soupravu zodpovědný.

Treprostinil je silně účinný plicní a systémový vazodilatátor. U subjektů s nízkým systémovým arteriálním tlakem může léčba treprostinilem zvýšit nebezpečí systémové hypotenze. Léčba se nedoporučuje u pacientů se systolickým arteriálním tlakem nižším než 85 mm Hg.

Je vhodné sledovat systémový krevní tlak a srdeční frekvenci při všech změnách dávkování a instruovat pacienta, aby zastavil infuzi, pokud dojde k příznakům hypotenze, nebo pokud je zjištěn krevní tlak 85 mm Hg nebo nižší.

Náhlé ukončení nebo významné snížení dávky přípravku REMODULIN může způsobit návrat arteriální plicní hypertenze (viz bod 4.2).

Pokud vznikne u pacienta v průběhu léčby přípravkem REMODULIN plicní edém, je třeba uvážit možnost současného plicního okluzivního venózního onemocnění. Léčbu je třeba ukončit.

Obézní pacienti (BMI nad 30 kg/m²) vylučují treprostinil pomaleji.

Prospěšnost podkožní léčby přípravkem REMODULIN u pacientů s těžší plicní arteriální hypertenzí (NYHA funkční třídy IV) dosud nebyla stanovena.

Poměr účinnosti a bezpečnosti přípravku REMODULIN nebyl dosud studován u plicní arteriální hypertenze spojené s levoprávním srdečním shuntem, portální hypertenzí nebo infekcí HIV.

Pacientům s postižením jater a musí být dávka stanovena opatrně (viz bod 4.2).

Opatrností je třeba v situacích, kdy může treprostinil zvýšit krvácení tím, že inhibuje agregaci destiček.

Tento léčivý přípravek obsahuje 74,04 mg sodíku na 20 ml, což odpovídá 3,8 % maximálního denního příjmu sodíku pro dospělého podle WHO, který činí 2 g sodíku.

Společné podávání inhibitoru enzymu cytochromu P450 (CYP) 2C8 (např. gemfibrozil) může zvýšit expozici treprostinilu (jak $C_{\max}$, tak AUC). Zvýšená expozice pravděpodobně zvýší výskyt vedlejších příhod spojených s podáváním treprostinilu. Je třeba zvážit snížení dávky treprostinilu (viz bod 4.5).

Společné podávání induktoru enzymu CYP2C8 (např. rifampicin) může snížit expozici treprostinilu. Snížená expozice pravděpodobně sníží klinickou účinnost. Je třeba zvážit zvýšení dávky treprostinilu (viz bod 4.5).

Nežádoucí příhody připisované systému intravenózního dávkování léčiva:

Infekce krevního řečiště a sepse spojené s centrálním žilním katétre byly hlášeny u pacientů dostávajících přípravky Remodulin intravenózní infuzí. Tato rizika lze připisat systému dávkování léku. Centrum pro kontrolu nemocí provedlo retrospektivní průzkum sedmi center ve Spojených státech, která používala intravenózní přípravky Remodulin podávané externí ambulantní pumpou k léčbě PAH, přičemž byla zjištěna míra incidence pro infekce krevního řečiště související s katétre v počtu 1,10 příhod na 1000 dnů používání katétru. Kliničtí lékaři by měli vzít v úvahu rozsah gramnegativních a grampozitivních organismů, které mohou infikovat pacienty s dlouhodobými centrálními žilními katétry; proto je kontinuální subkutánní infuze neředěného přípravku Remodulin upřednostňovaným režimem podání.

Riziko infekce včetně infekce krevního řečiště je významně nižší u plně interní implantabilní pumpy než u externí ambulantní pumpy.

Klinický tým odpovědný za léčbu musí zajistit, že pacient bude plně vyškolen a způsobilý k použití zvoleného infuzního zařízení (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které je nutno uvážit:

+ Diuretika, antihypertonika či jiné vazodilatátory

Současné podávání přípravku REMODULIN s diuretiky, antihypertoniky či jinými vazodilatátory zvyšuje nebezpečí systemické hypotenze.

+ Inhibitory shlukování krevních destiček včetně NSAID a antikoagulancií

Treprostinil může potlačit funkce krevních destiček. Současné podávání přípravku REMODULIN s inhibitory shlukování krevních destiček včetně NSAID, donory oxidu dusnatého nebo antikoagulancií může zvýšit nebezpečí krvácení. Sledování pacientů užívajících současně antikoagulancia je třeba v souladu s konvenčními doporučeními pro lékařskou praxi pečlivě dodržovat. Současnému podávání jiných inhibitorů krevních destiček je třeba se vyvarovat u pacientů, kteří berou antikoagulancia. Kontinuální podkožní infuze treprostinilu neměla žádný účinek na farmakodynamiku a farmakokinetiku jednotlivé dávky (25 mg) warfarinu. Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních interakcích, jež by vedly ke zvýšenému riziku krvácení v případě, že je treprostinil předepsán současně s donory oxidu dusnatého.

+ Furosemid

Plazmatická clearance treprostinilu může být lehce snížena u pacientů léčených furosemidem. Tato interakce je patrně způsobena některými metabolickými vlastnostmi společnými pro oba přípravky (glukurokonjugace karboxylové skupiny).

+ Induktory/inhibitory enzymu cytochromu P450 (CYP) 2C8

Gemfibrozil – Lidské farmakokinetické studie s orálně podávaným treprostinilem diolaminem naznačují, že společné podávání inhibitoru enzymu cytochromu P450 (CYP) 2C8 gemfibrozilu zdvojnásobuje expozici treprostinilu (jak C_{max} , tak AUC). Nebylo určeno, zda je bezpečnost a účinnost přípravku Remodulin podaného parenterálně (subkutánní nebo intravenózní) cestou změněna inhibitory CYP2C8. Je-li inhibitor CYP2C8 (např. gemfibrozil, trimethoprim a deferasirox) přidán nebo odebrán z pacientovy medikace po období titrace, mělo by být zváženo upravení dávky treprostinilu.

Rifampicin – Lidské farmakokinetické studie s orálně podávaným treprostinilem diolaminem naznačují, že

společné podávání induktoru enzymu CYP2C8 rifampicinu snižuje expozici treprostinilu (o přibližně 20 %). Nebylo určeno, zda je bezpečnost a účinnost přípravku Remodulin podaného parenterální (subkutánní nebo intravenózní) cestou změněna rifampicinem. Je-li rifampicin přidán nebo odebrán z pacientovy medikace po období titrace, mělo by být zváženo upravení dávky treprostinilu.

Induktory CYP2C8 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a třezalka) mohou snižovat expozici treprostinilu. Je-li induktor CYP2C8 přidán nebo odebrán z pacientovy medikace po období titrace, mělo by být zváženo upravení dávky treprostinilu.

+ Bosentan

V lidské farmakokinetické studii prováděné s bosentanem (250 mg/den) a treprostinilem diolaminem (dávkování orálně 2 mg/denně) nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi treprostinilem a bosentanem.

+ Sildenafil

V lidské farmakokinetické studii prováděné se sildenafilem (60 mg/den) a treprostinilem diolaminem (dávkování orálně 2 mg/denně) nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi treprostinilem a sildenafilem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nemáme k dispozici žádné adekvátní údaje týkající se podávání treprostinilu v těhotenství. Pokud se týče vlivu na březost, jsou dosažitelné studie na zvířatech nedostatečné (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Remodulin by měl být podáván v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch pro matku ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Ženy ve fertilním období

V průběhu podávání přípravku REMODULIN je doporučeno používání antikoncepce.

Kojení

Není známo, zda se treprostinil vylučuje mateřským mlékem. Kojící ženy, kterým je podáván REMODULIN, by měly přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zahájení léčby nebo přizpůsobování dávky může být doprovázeno nežádoucími účinky, jako např. symptomatická systémová hypotenze nebo závrať. To může zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované u treprostinilu v placebem kontrolovaných studiích a po uvedení na trh byly seřazeny podle četnosti výskytu takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $1/1000$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/1000$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/10000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky v tabelárním přehledu

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost výskytu
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté

	Závrať	Časté
Srdeční poruchy	Srdeční selhání s vysokým výdejem	Není známo
Cévní poruchy	Vazodilatace, <u>návaly horka</u>	Velmi časté
	Hypotenze	Časté
	Případy krvácení [§]	Časté
	Tromboflebitida*	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nevolnost	Velmi časté
	Zvracení	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Velmi časté
	Pruritus	Časté
	Generalizovaná vyrážka (makulární nebo papulární povahy)	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest čelisti	Velmi časté
	Myalgie, artralgie	Časté
	Bolest v končetině	Časté
	Kostní bolest	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě infuze, reakce v místě infuze, krvácení nebo hematoma	Velmi časté
	Edém	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Není známo
Infekce a infestace	Infekce krevního řečiště spojená se zavedením centrálního žilního katétru, sepse, bakteriémie**	Není známo
	Infekce v místě podání infuze, tvorba podkožních abscesů v místě podání infuze	Není známo
	Celulitida	Není známo

* Byly hlášeny případy tromboflebitidy spojené s periferní nitrožilní infuzí

** Byly hlášeny život ohrožující a smrtelné případy

§ Viz část «Popis vybraných nežádoucích účinků»

Popis vybraných nežádoucích účinků

Případy krvácení

Jak se dalo očekávat u této skupiny pacientů, z nichž velká část byla léčena antikoagulancii, krvácení se vyskytovalo často. Vzhledem ke svému vlivu na agregaci krevních destiček může Remodulin zvyšovat riziko krvácení. V kontrolovaných klinických studiích byl pozorován zvýšený výskyt epistaxe a gastrointestinálního krvácení (včetně krvácení z konečníku, z dásní a melény). Vyskytly se rovněž případy hemoptýzy, hematemy a hematurie, ale docházelo k nim stejně často, nebo méně často, než ve skupině s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování přípravkem REMODULIN jsou obdobné jako účinky, které mohou omezit zvyšování dávky; zahrnují zarudnutí, bolest hlavy, hypotenzi, nauzeu, zvracení a průjem. Pacienti, kteří pociťují příznaky předávkování, musí okamžitě omezit nebo vysadit svou dávku treprostinilu podle závažnosti příznaků, dokud příznaky předávkování nevymizí. Dávkování by se mělo znovu zahájit s opatrností a pod lékařskou kontrolou, a pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda se nežádoucí příznaky znovu neprojeví.

Není známo žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: INHIBITORY SHLUKOVÁNÍ KREVNÍCH DESTIČEK S VÝJIMKOU HEPARINU

ATC kód: B01A C21

Mechanismus působení: Treprostinil je prostacyklinový analog.

Má přímý vazodilatační účinek na plicní a systémový arteriální oběh a potlačuje shlukování krevních destiček.

U zvířat vazodilatační účinky snižují oboustrannou komorovou zátěž a zvyšují minutový a systolický objem. Účinek treprostinilu na srdeční frekvenci u zvířat se mění podle dávky. Žádné významné účinky na přenos nervových impulsů nebyly pozorovány.

Údaje o účinnosti u dospělých osob s plicní arteriální hypertenzí:

Studie s podkožně podávaným přípravkem REMODULIN

U osob se stabilní plicní arteriální hypertenzí byly provedeny dvě randomizované, dvojité slepé klinické studie třídy III, ve kterých byl ve srovnání s placebem podáván kontinuální podkožní infuzí REMODULIN (treprostinil) osobám se stabilní plicní arteriální hypertenzí. Do dvou zkoušek bylo zahrnuto celkem 469 osob: 270 s idiopatickou nebo dědičnou plicní arteriální hypertenzí (skupina s treprostinilem = 134 pacientů; skupina s placebem = 136 pacientů), 90 pacientů s plicní arteriální hypertenzí spojenou s chorobou pojivové tkáně (většinou se sklerodermií) (skupina s treprostinilem = 41 pacientů; skupina s placebem = 49 pacientů) a 109 pacientů s plicní arteriální hypertenzí spojenou s vrozenou srdeční vadou na podkladě levo-pravého zkratu (treprostinil = 58 pacientů; placebo = 51 pacientů). Na počátku byla průměrná délka při testu šestiminutovou chůzí 326 metrů $\pm$ 5 ve skupině, která dostávala treprostinil podkožní infuzí, a 327 metrů $\pm$ 6 ve skupině, která dostávala placebo. Dávka obou porovnávaných léčeb se během studie postupně zvyšovala podle příznaků plicní arteriální hypertenze a klinické snášenlivosti. Střední dávka dosažená po 12 týdnech činila 9,3 ng/kg/min. ve skupině s treprostinilem a 19,1 ng/kg/min. ve skupině s placebem. Po 12 týdnech léčby činila střední odchylka u testu 6minutové chůze ve srovnání s výchozí hodnotou, vypočtenou z globální populace v obou zkouškách, -2 metry $\pm$ 6,61 metrů u pacientů, kteří dostávali treprostinil a -21,8 metrů $\pm$ 6,18 metrů u skupiny s placebem. Tyto výsledky odrážejí střední účinek léčby stanovený šestiminutovou zkušební chůzí na 19,7 metru ($p = 0,0064$) v porovnání s placebem u globální populace z obou zkoušek. Střední změny v porovnání s výchozími hodnotami u hemodynamických parametrů (střední tlak v plicnici

(PAPm)), tlaku v pravé síni (RAP), plicního cévního odporu (PVR), srdečního indexu (CI) a nasycení žilním kyslíkem (SvO₂), ukázaly, že REMODULIN je lepší než placebo. Zlepšení známek a příznaků plicní hypertenze (synkopa, závrať, bolest na hrudi, únava a dušnost) bylo statisticky významné ($p < 0,0001$). Kromě toho se zlepšilo i hodnocení dušnosti/únavy a Borgovo bodování dušnosti u pacientů léčených přípravkem REMODULIN po 12 týdnech ($p < 0,0001$). Analýza kombinovaného kritéria, které zahrnuje zlepšení schopnosti tělesné námahy (šestiminutový test chůze) po 12 týdnech nejméně o 10 % v porovnání s výchozí hodnotou, zlepšení po 12 týdnech alespoň o jednu NYHA třídu v porovnání s výchozí hodnotou, a nepřítomnost zhoršení plicní hypertenze spolu s nepřítomností úmrtí hlášených před 12. týdnem u globální populace v obou studiích, ukázala, že počet subjektů reagujících na treprostinil je 15,9 % (37/233), zatímco ve skupině s placebem reagovaly 3,4 % (8/236) subjektů. Analýza podskupiny globální populace prokázala statisticky významný účinek léčby přípravkem REMODULIN v porovnání s placebem při testu šestiminutovou chůzí u dílčí populace subjektů s idiopatickou nebo dědičnou plicní arteriální hypertenzí ($p = 0,043$), nikoli však v dílčí populaci subjektů s plicní arteriální hypertenzí spojenou se sklerodermií nebo vrozenou kardiopatií.

Konečný výsledek (tj. změna vzdálenosti, kterou pacient ušel za 6 minut po 12 týdnech léčby) byl menší, než ten, který byl zjištěn v průběhu historických sledování účinku bosentanu, iloprostu a epoprostenolu.

Nebyla provedena žádná studie přímo srovnávající intravenózní infuzi přípravku Remodulin a epoprostenolu.

Neexistují žádné údaje z klinických studií provedených s aktivním komparátorem u pacientů s PAH.

Žádná specifická studie nebyla provedena u dětí s PAH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U lidí je dosaženo rovnovážné plasmatické koncentrace za 15-18 hodin po zahájení buď podkožní, nebo intravenózní infuze treprostinilu. Rovnovážná plasmatická koncentrace u treprostinilu je závislá na dávce při rychlostech infuze od 2,5 až do 125 ng/kg/min.

U podkožního a intravenózního podání přípravku REMODULIN byla prokázána bioekvivalence v ustáleném stavu při dávce 10 ng/kg/min.

Střední zdánlivý poločas eliminace po podkožním podání se pohyboval od 1,32 do 1,42 hod. po infuzích v trvání nad 6 hodin, činil 4,61 hod. po infuzích v trvání nad 72 hodin a 2,93 hod. po infuzích v trvání alespoň tři týdny. Střední objem distribuce u treprostinilu se pohyboval od 1,11 do 1,22 l/kg, a plasmatická clearance se pohybovala od 586,2 do 646,9 ml/kg/hod. Clearance je nižší u obézních osob ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$).

Při studii provedené se zdravými dobrovolníky s použitím [¹⁴C] radioaktivního treprostinilu bylo v období 224 hodin získáno 78,6 %, resp. 13,4 % podkožní radioaktivní dávky v moči a stolici. Nebyl nalezen ani jeden významný metabolit. Pět metabolitů bylo zjištěno v moči, v rozmezí od 10,2 % do 15,5 % podané dávky. Těchto pět metabolitů tvořilo celkem 64,4 %. Tři jsou produkty oxidace postranního řetězce 3-hydroxyloctylu, jedním je glukurokonjugovaný derivát (glukuronid treprostinilu) a jeden není identifikovaný. Pouze 3,7 % dávky se získalo v moči jako nezměněný původní lék.

Při sedmidenní chronické farmakokinetické studii 14 zdravých dobrovolníků s dávkami přípravku REMODULIN od 2,5 do 15 ng/kg/min. podávanými podkožní infuzí dosáhly rovnovážné koncentrace plasmy u treprostinilu dvakrát maximální úrovně (v 1.00 a 10.00 hod.) a dvakrát minimální úrovně (v 7.00 a 16.00 hod.). Maximální koncentrace byly cca o 20 až 30 % vyšší než minimální koncentrace.

Studie *in vitro* neprokázala žádný inhibiční potenciál treprostinilu na isoenzymy lidského hepatického mikrosomálního cytochromu P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A).

Navíc podání treprostinilu nemělo žádné indukující působení na hepatický mikrosomální protein, celkový obsah cytochromu (CYP) P450 ani na aktivitu isoenzymů CYP1A, CYP2B a CYP3A.

Studie interakce léku byly provedeny se zdravými dobrovolníky s použitím paracetamolu (4 g/denně) a warfarinu (25 mg/denně). Tyto studie neprokázaly klinicky významný účinek na farmakokinetiku treprostinilu. Studie provedená s warfarinem nezjistila žádnou zjevnou farmakodynamickou ani farmakokinetickou interakci mezi treprostinilem a warfarinem.

Metabolismus treprostinilu se týká především CYP2C8.

Speciální populace

Porucha funkce jater:

U pacientů s portopulmonární hypertenzí a mírným (n=4) nebo středně závažným (n=5) selháním jater měl REMODULIN při podkožní dávce 10 ng/kg/min. po dobu 150 minut AUC 0-24 h, který byl zvýšený o 260 %, resp. 510 % ve srovnání se zdravými subjekty. Clearance u pacientů se selháním jater se snížila až o 80 % ve srovnání se zdravými dospělými (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (n = 8), která vyžadovala dialýzu, nevedlo perorální podání 1 mg treprostinilu před dialýzou a po ní k významné změně AUC_{0-inf} ve srovnání se zdravými subjekty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při 13- a 26týdenních studiích kontinuální podkožní infuze sodné soli treprostinilu vyvolaly reakce v místě infuze u potkanů a psů (otok/erytém, zduřeniny, bolest/citlivost na dotek). Prudké klinické účinky (hypoaktivita, zvracení, řídká stolice a otok v místě infuze) a smrt (spojená s intestinální intususcepcí a vyhřeznutím konečníku) byly pozorovány u psů, kterým bylo podáno ≥ 300 ng/kg/min. U těchto zvířat byly naměřeny střední úrovně plasmového treprostinilu v ustáleném stavu 7,85 ng/ml. Plasmatické hladiny tohoto řádu lze dosáhnout u lidí léčených infuzemi přípravku REMODULIN při > 50 ng/kg/min.

Jelikož nebylo prokázáno trvale dostatečné působení treprostinilu v jakékoli dávce testované při reprodukčních studiích u potkanů, mohou být tyto studie nedostatečné ke zjištění možného vlivu na fertilitu a na prenatální i postnatální vývoj.

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech, které by vyhodnotily karcinogenní potenciál treprostinilu. *In vitro* a *in vivo* studie mutagenity neprokázaly, že by treprostinil měl jakýkoli mutagenní nebo klastogenní účinek.

Lze shrnout, že předklinické údaje neukazují žádné nebezpečí pro člověka na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity opakovaných dávek, genotoxicity a reprodukční toxicity. .

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu, kyselina chlorovodíková, metakresol, hydroxid sodný, chlorid sodný, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Jelikož chybí studie kompatibility, neměl by se tento léčivý přípravek mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou sterilní vody na injekci nebo 0,9% (hmotnostních) roztoku chloridu sodného na injekci (viz bod 6.6).

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti léčivého přípravku v originálním balení: 3 roky

Doba použitelnosti injekční lahvičky po prvním otevření: 30 dnů

Doba použitelnosti během použití při kontinuálním subkutánním podání

Chemická a fyzikální stabilita při použití jediné nádržky (injekční stříkačky) neředěného přípravku Remodulin podávaného subkutánně byla prokázána až po dobu 72 hodin při 37°C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Doba použitelnosti při kontinuálním intravenózním podání pomocí externí ambulantní pumpy

Chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita při použití jediné nádržky (injekční stříkačky) ředěného přípravku Remodulin podávaného intravenózní infuzí byla prokázána až po dobu 48 hodin při 37°C při koncentracích nejméně 0,004 mg/ml v polyvinylchloridu, polypropylenu a skle. Pro minimalizaci rizika infekcí krevního řečiště by maximální doba používání ředěného přípravku Remodulin neměla překročit 24 hodin. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Doba použitelnosti při intravenózním podání pomocí implantabilní pumpy na intravenózní podání přípravku Remodulin

Chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita naředěného přípravku Remodulin podávaného intravenózní infuzí byla prokázána po dobu až 35 dnů při teplotě 37 °C a 40 °C při koncentraci 0,5 mg/ml v implantovatelné pumpě. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

20 ml injekční lahvička z čirého skla typu I uzavřená pryžovou zátkou a opatřená žlutým (barevně kódovaným) uzávěrem; jedna injekční lahvička v krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Remodulin je nutné používat **neředěný**, pokud se podává kontinuální subkutánní infuzí (viz bod 4.2).

Roztok přípravku Remodulin **je třeba naředit** sterilní vodou na injekci nebo 0,9% (hmotnostních) roztoku chloridu sodného na injekci, pokud se podává kontinuální intravenózní infuzí (viz bod 4.2).

Roztok přípravku Remodulin **je třeba naředit** 0,9% (hmotnostních) roztoku chloridu sodného na injekci, pokud se podává kontinuální intravenózní infuzí pomocí chirurgicky zavedené implantabilní pumpy (viz bod 4.2).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ferrer Internacional, S.A.

Gran Vía Carlos III, 94

08028 – Barcelona

Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/340/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21.9.2005

Datum posledního prodloužení registrace: 21.4.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 7. 2021