

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

REMODULIN 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 1 mg treprostinil som treprostinilnatrium.

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

Hjälpämnen

Natrium: 74,04 mg per 20 ml injektionsflaska

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning (för subkutan eller intravenös användning).

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Remodulin ges som kontinuerlig subkutan eller intravenös infusion.

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

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

Vuxna:

Inledande behandling för vuxna som inte behandlats med prostacyklin förut:

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

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

Dosjusteringar:

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

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

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

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

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

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

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

Äldre:

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

Barn och ungdomar:

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

Riskpopulationer

Nedsatt leverfunktion

Plasmatreprostini-exponering (ytan under kurvan för plasmakoncentration-tid; AUC) ökar med 260 % till 510 % vid lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh-klass A respektive B.

Plasmaclearance för treprostinil reducerades med upp till 80 % hos försökspersoner med lindrig till måttlig nedsättning av leverfunktionen. På grund av risken för ökad systemisk exponering bör försiktighet därför iaktas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion, då detta kan reducera tolerabiliteten och leda till en ökning av dosberoende biverkningar.

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

Nedsatt njurfunktion

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

Tillvägagångssätt vid övergång till behandling med intravenöst epoprostenol

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

Administreringssätt:

Administrering som kontinuerlig subkutan infusion

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

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

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

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

Reservoaren måste vara tillverkad av polyvinylklorid, polypropen eller glas.

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

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

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

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

D = ordinerad dos uttryckt som ng/kg/min

W = patientens kroppsvikt uttryckt i kg

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

För subkutan infusion **levereras** Remodulin **utan ytterligare spädning** med en beräknad subkutan infusionshastighet (ml/timme) baserat på en patients dos (ng/kg/min), vikt (kg) och ampullstyrka (mg/ml) av använt Remodulin. Under användning kan en enda behållare (spruta) med outspädd Remodulin administreras upp till 14 dagar vid 37°C. Den subkutana infusionshastigheten beräknas med följande formel:

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

*Konverteringsfaktor på 0,00006 = 60 min/timme x 0,000001 mg/ng

Exempel på beräkningar för **Subkutan infusion**:

Exempel 1:

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

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

Exempel 2:

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

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

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

Tabell 1

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

Dos (ng/kg/min)	Patientens vikt (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	0,034	0,037	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,050	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,095	0,100	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,086	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143
25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,216	0,228	0,240
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255

Administrering som kontinuerlig intravenös infusion med en extern ambulatorisk pump

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

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

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

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

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

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

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

Steg 1

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

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

Steg 2

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

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

Räkneexempel för *intravenös infusion*:

Exempel 3:

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

Steg 1

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

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

Steg 2

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

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

Exempel 4:

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

Steg 1

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

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

Steg 2

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

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

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

Tabell 2

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

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

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

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

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

Allmänna principer

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

Användningstiden för utspädd Remodulin-lösning

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

Användning av in-line 0,2 mikrometer filter

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

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

Användning av system med kluven skiljevägg och slutet kateternav

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

Infusionssystemets luer-lockkopplingar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Biverkningar som beror på det intravenösa läkemedelsadministreringssystemet:

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samband som bör övervägas

+ Diuretika, blodtryckssänkande medel eller andra vasodilatorer

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

+ Trombocytaggregationshämmande medel, inklusive NSAID-medel och antikoagulantia

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

+ Furosemid

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

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

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

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

eller tas bort från patientens medicinering efter titreringsperioden bör en justering av treprostiniildosen övervägas.

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

+ Bosentan

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

+ Sildenafil

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Kvinnor som kan bli gravida

Preventivmedelsanvändning rekommenderas under behandling med Remodulin.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningar av treprostiniil som observerats i placebokontrollerade studier och efter godkännandet för marknadsföring redovisas efter frekvens enligt följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell över biverkningar

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

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

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

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

§Se avsnitt ”Beskrivning av utvalda biverkningar”

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

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

Det finns ingen känd antidot.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism:

Treprostnil är en prostacyklinanalog.

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

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

Data beträffande effekten hos vuxna med pulmonell arteriell hypertension:**Studier med subkutan administrerat Remodulin**

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

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

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

Inga specifika studier har gjorts på barn med PAH.

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

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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

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

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

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

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

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

Metabolismen för treprostinil involverar främst CYP2C8.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion:

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

Nedsatt njurfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat,
saltsyra,
metakresol,
natriumhydroxid,
natriumklorid,
vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter första öppnandet av injektionsflaskan: 30 dagar.

Hållbarhet under användning i form av kontinuerlig subkutan administrering

En reservoar (spruta) med utspädd Remodulin som administreras subkutan har visats vara kemiskt och fysikaliskt stabil i upp till 14 dagar vid 37 °C. Andra förvaringstider och -förhållanden för användning är på användarens eget ansvar.

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

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

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22464

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2006-09-08/2010-02-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-21