CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REMODULIN, 5 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiera 5 mg treprostynilu, w postaci treprostynilu sodowego.
Każda fiolka o objętości 20 ml zawiera 100 mg treprostynilu w postaci treprostynilu sodowego (sól sodowa utworzona *in situ* w trakcie wytwarzania produktu końcowego).

Substancje pomocnicze
Sód: 78,41 mg w fiolce o objętości 20 ml
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji
(do stosowania podskórnego lub dożylnego)
Przezroczysty, bezbarwny do żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego lub dziedzicznego tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawienia tolerancji wysiłkowej i objawów chorobowych u pacjentów, znajdujących się w III czynnościowej klasie wg NYHA (ang. New York Heart Association).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Remodulin podaje się w ciągłej infuzji podskórnej lub dożylnej. W związku z ryzykiem towarzyszącym długotrwałemu założeniu na stałe centralnych cewników żylnych obejmującym m.in. ciężkie zakażenia krwi, preferowaną drogą podawania jest infuzja podskórna (nierozcieńczona), a ciągła infuzja dożylna powinna być zastrzeżona dla pacjentów ze stabilizacją infuzji podskórnej treprostynilu, u których nastąpiła nietolerancja podawania podskórnego i u których akceptuje się takie ryzyko.
Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane jedynie przez lekarzy, mających doświadczenie w leczeniu nadciśnienia płucnego.

U osób dorosłych

Rozpoczęcie leczenia u pacjentów, którzy nie są obecnie leczeni żadną formą prostacykliny
Leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim w warunkach umożliwiających zapewnienie intensywnej opieki medycznej.
Zalecana początkowa dawka infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana powinna być zmniejszona do 0,625 ng/kg mc./min.

Zmiany dawkowania:
Dawkę infuzji należy zwiększać, pod nadzorem lekarza, w przyrostach 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie w przyrostach 2,5 ng/kg mc./min na tydzień. Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie pod nadzorem lekarza, w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, po której objawy choroby się zmniejszają i, która jest dobrze tolerowana przez pacjenta.

W trakcie głównych, 12-tygodniowych badań, skuteczność utrzymano jedynie w przypadku zwiększania dawki przeciętnie 3 do 4 razy w miesiącu. Celem ciągłych zmian dawkowania jest ustalenie dawki, po której następuje poprawa objawów związanych z nadciśnieniem płucnym (ang. PAH), przy jednoczesnym zminimalizowaniu nadmiernego działania farmakologicznego produktu leczniczego Remodulin.

Występowanie niepożądanych objawów takich jak: zaczerwienienie twarzy, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty i biegunka uzależnione jest na ogół od stosowanej dawki treprostynilu. Działania niepożądane mogą ustąpić w miarę kontynuacji leczenia, natomiast, gdy trwają lub nie są tolerowane przez pacjenta, wówczas w celu ich złagodzenia, szybkość infuzji może zostać zmniejszona.

W próbach klinicznych średnia dawka podawana pacjentom po 12 miesiącach wynosiła 26 ng/kg mc./min, po 24 miesiącach 36 ng/kg mc./min, a po 48 miesiącach 42 ng/kg mc./min. U pacjentów z nadwagą (ważących ≥ 30% ponad normę masy ciała) wstępną dawkę i następne zwiększenia dawki należy ustalić w oparciu o normę masy ciała.

Nagłe odstawienie lub nagłe zmniejszenie dawek produktu Remodulin może spowodować zwiększenie „z odbicia" tętniczego nadciśnienia płucnego. W związku z tym zaleca się unikanie przerywania leczenia produktem Remodulin oraz jak najszybsze wznowienie infuzji po nagłym przypadkowym zmniejszeniu dawki lub przerwie. Personel z przygotowaniem medycznym powinien ustalać optymalną strategię wznowienia infuzji produktu Remodulin indywidualnie u każdego pacjenta. W większości przypadków, po kilkugodzinnej przerwie wznowienie infuzji produktu Remodulin można wykonać stosując taką samą dawkę. Dłuższe przerwy w podawaniu produktu Remodulin mogą wymagać ponownego dobierania dawki.

U osób w podeszłym wieku
Badania kliniczne produktu leczniczego Remodulin nie obejmują wystarczającej liczby pacjentów w wieku ponad 65 lat, aby można było stwierdzić, czy ich reakcje różnią się od reakcji młodszych pacjentów. W analizie farmakokinetycznej osoczowy klirens treprostynilu zmniejszył się o 20%. Należy zachować ostrożność ustalając dawkę dla pacjenta w podeszłym wieku, biorąc pod uwagę większą częstotliwość zaburzenia czynności wątroby, nerek lub układu sercowo-naczyniowego oraz współwystępowanie innych zaburzeń lub terapii innym produktem leczniczym.

U dzieci i młodzieży
Istnieje niewiele danych dotyczących pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dostępne badania kliniczne nie ustalają, czy można ekstrapolować na dzieci i dorastającą młodzież zalecany dla dorosłych pacjentów schemat dawkowania produktu leczniczego, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dawkowania.

Dawkowanie w grupach ryzyka

Zaburzenia czynności wątroby
Stężenie treprostynilu w osoczu (wyrażone jako obszar pod krzywą stężenia treprostynilu zależnego od czasu, AUC) zwiększa się o: od 260% do 510% u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, odpowiednio stopień A i B wg skali Child-Pugh. Osoczowy klirens

treprostynilu był zmniejszony do 80%, u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, łagodnym do umiarkowanego. W związku z powyższym zaleca się ostrożność podczas terapii pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, ze względu na ryzyko zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na działanie produktu leczniczego, co może zmniejszyć tolerancję i spowodować zwiększenie działań niepożądanych zależnych od dawki.

W takich przypadkach początkową dawkę produktu leczniczego Remodulin należy zmniejszyć do 0,625 ng/kg mc./min oraz z większą ostrożnością należy tę dawkę zwiększać.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. Treprostinil nie jest usuwany podczas dializy *[patrz Właściwości farmakokinetyczne (5.2)]*.

Metoda przejścia do leczenia dożylnego epoprostenolem

Podczas konieczności przejścia do dożylnego podawania epoprostenolu w okresie przejściowym konieczna jest ścisła kontrola lekarska. Można uwzględnić jako wskazówkę następujący schemat leczenia w okresie przejściowym.
Początkowo powolne zmniejszanie infuzji treprostynilu o 2,5 ng/kg mc./min. Po co najmniej 1 godzinie podawania nowej dawki treprostynilu można wprowadzić epoprostenol w maksymalnej dawce 2 ng/kg mc./min. Następnie dawkę treprostynilu należy zmniejszać w kolejnych odstępach wynoszących przynajmniej 2 godziny, z jednoczesnym zwiększaniem dawki epoprostenolu po utrzymaniu dawki początkowej przez przynajmniej 1 godzinę.

Sposób podawania

Podawanie w ciągłej infuzji podskórnej

Produkt leczniczy Remodulin jest podawany w ciągłej infuzji podskórnej za pomocą podskórnego cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej.

Dla uniknięcia ewentualnych przerw w podawaniu produktu leczniczego pacjent musi mieć zapewniony dostęp do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do podskórnej infuzji.

Przenośna pompa infuzyjna stosowana do podawania podskórnie nierozcieńczonego produktu leczniczego Remodulin powinna spełniać następujące wymagania:
1) niewielkie rozmiary i waga,
2) możliwość dostosowania szybkości infuzji w przyrostach około 0,002 ml/h,
3) sygnały alarmowe w przypadku zatkania, słabej baterii, błędu programowania i niesprawności silnika,
4) dokładność w granicach +/- 6% programowanej szybkości podawania
5) napęd (ciągły lub pulsujący) zapewniający nadciśnienie

Zbiornik musi być sporządzony z polichlorku winylu, polipropylenu lub szkła.
Pacjentów należy dokładnie poinstruować, w jaki sposób posługiwać się pompą, jak ją programować oraz jak podłączać i dbać o zestaw do infuzji.

Nagłe zalanie przewodu podłączonego do pacjenta może spowodować przypadkowe przekroczenie dawki.

Szybkości infuzji ∇ (ml/h) oblicza się na podstawie następującego wzoru:

∇ (ml/h) = D (ng/kg mc./min) x W (kg) x [0,00006/Remodulin stężenie (mg/ml)]

D = przepisana dawka w ng/kg mc./min
W = masa ciała pacjenta w kg

Produkt leczniczy Remodulin jest dostępny w stężeniach 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml.

Produkt leczniczy Remodulin, stosowany w ciągłej infuzji podskórnej, **podawany jest bez rozcieńczenia** w z prędkością ustaloną na podstawie dawki (ng/kg mc./min), masy ciała (kg) i rodzaju zastosowanego stężenia fiolki produktu leczniczego Remodulin. W czasie wlewu podskórnego jedna strzykawka, wypełniona nierozcieńczonym produktem leczniczym Remodulin, nie może być używana dłużej niż 72 godziny w temperaturze 37°C. Szybkość ciągłego wlewu podskórnego jest obliczana w następujący sposób:

$$\textbf{Szybkość ciągłej infuzji} \text{ (ml/h)} = \frac{\textbf{Dawka} \text{ (ng/kg mc./min)} \times \textbf{Masa ciała} \text{ (kg)} \times 0{,}00006^{*}}{\textbf{Stężenie fiolki Remodulin} \text{ (mg/ml)}}$$

**Współczynnik przeliczeniowy 0,00006 = 60 min/h x 0.000001 mg/ng*

Przykłady obliczania prędkości ciągłej ***infuzji podskórnej***:

Przykład 1:
Dla pacjenta, którego masa ciała wynosi 60 kg, rekomendowana dawka początkowa wynosi 1,25 ng/kg/min. Jeżeli użyta zostanie fiolka produktu leczniczego Remodulin o stężeniu 1 mg/ml, to szybkość ciągłego wlewu podskórnego zostanie obliczona w następujący sposób:

$$\textbf{Szybkość ciągłej infuzji podskórnej} \text{ (ml/h)} = \frac{\textbf{1,25} \text{ ng/kg/min} \times \textbf{60} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{1} \text{ mg/ml}} = \textbf{0,005} \text{ ml/h}$$

Przykład 2:
Dla pacjenta, którego masa ciała wynosi 65 kg, i który leczony jest produktem leczniczym Remodulin w dawce 40 ng/kg mc./min, z wykorzystaniem fiolki produktu leczniczego Remodulin o stężeniu 5 mg/ml, szybkość ciągłej infuzji podskórnej zostanie obliczona w następujący sposób:

$$\textbf{Szybkość ciągłej infuzji podskórnej} \text{ (ml/h)} = \frac{\textbf{40} \text{ ng/kg mc./min} \times \textbf{65} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{5} \text{ mg/ml}} = \textbf{0,031} \text{ ml/h}$$

Tabela 1 podaje wskazówki w zakresie szybkości infuzji **podskórnej** produktu leczniczego Remodulin 5 mg/ml dla pacjentów o różnej masie ciała, które odpowiadają dawkom do 80 ng/kg mc./min.

Tabela 1
Ustawienia szybkości infuzji podskórnej w pompie(ml/h) dla produktu leczniczego Remodulin o stężeniu treprostynilu 5 mg/ml

Masa ciała pacjenta (kg)

Dawka (ng/kg mc./min)	**35**	**40**	**45**	**50**	**55**	**60**	**65**	**70**	**75**	**80**	**85**	**90**	**95**	**100**
10	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
12,5	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
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018

17,5	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
20	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
25	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
27,5	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
30	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
32,5	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
35	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
37,5	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
40	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
42,5	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
45	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
47,5	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
50	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
55	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
60	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
65	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
70	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
75	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
80	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096

Zaciemnione pola wskazują największą szybkość infuzji za pomocą jednej strzykawki zmienianej co trzy dni

<u>Podawanie w ciągłej infuzji dożylnej z użyciem przenośnej zewnętrznej pompy</u>

Remodulin jest podawany w ciągłej infuzji dożylnej za pomocą cewnika założonego do żyły centralnej przy użyciu przenośnej zewnętrznej pompy infuzyjnej. Może być również tymczasowo podawany za pomocą kaniuli założonej do żyły obwodowej, najlepiej umieszczonej w dużej żyle. Podawanie infuzji obwodowej dłużej niż kilka godzin może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowego zapalenia żył (patrz punkt 4.8).

Dla uniknięcia ewentualnych przerw w podawaniu produktu leczniczego w związku z usterkami sprzętu pacjent musi mieć zapewniony dostęp do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do infuzji.

Generalnie przenośna zewnętrzna pompa infuzyjna stosowana do podawania dożylnie rozcieńczonego produktu leczniczego Remodulin powinna spełniać następujące wymagania:

1) niewielkie rozmiary i waga,
2) możliwość dostosowania szybkości infuzji w przyrostach około 0,05 ml/h. Zwykle szybkość infuzji wynosi od 0,4 ml do 2 ml na godzinę.
3) sygnały alarmowe w przypadku zatkania, słabej baterii, błędu programowania i niesprawności silnika
4) dokładność w granicach +/- 6% programowanej szybkości podawania w ciągu godziny
5) napęd zapewniający nadciśnienie. Zbiornik musi być sporządzony z polichlorku winylu, polipropylenu lub szkła.

Remodulin należy rozcieńczyć **jałową wodą do wstrzykiwań lub 0,9% (w/v) chlorkiem sodu do wstrzykiwań** i podawać dożylnie w infuzji ciągłej za pośrednictwem cewnika chirurgicznie założonego na stałe do żyły centralnej lub tymczasowo za pośrednictwem kaniuli założonej do żyły obwodowej przy użyciu pompy infuzyjnej przeznaczonej do podawania leku dożylnego.

W przypadku stosowania odpowiedniej przenośnej zewnętrznej pompy infuzyjnej i zbiornika należy najpierw wybrać wcześniej ustaloną szybkość infuzji dożylnej, która ma być stosowana w żądanym okresie podawania infuzji. Maksymalny czas stosowania rozcieńczonego produktu Remodulin nie powinien przekraczać 24 godzin (patrz punkt 6.3).

Zbiorniki typowych zestawów do infuzji dożylnej mają objętość 20, 50 lub 100 ml. Po określeniu wymaganej szybkości infuzji dożylnej (ml/h) i dawki pacjenta (ng/kg/min) i masy ciała (kg) można

obliczyć stężenie rozcieńczonego produktu Remodulin do podania dożylnego (mg/ml) z następującego wzoru:

Krok 1

$$\textbf{Stężenie rozcieńczonego produktu Remodulin do podania dożylnego} \text{ (mg/ml)} = \frac{\textbf{Dawka} \text{ (ng/kg mc./min)} \times \textbf{Masa ciała} \text{ (kg)} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{Szybkość podawania infuzji} \text{ (ml/h)}}$$

Następnie za pomocą powyższego wzoru można obliczyć ilość produktu Remodulin wymaganą do przygotowania wymaganego stężenia rozcieńczonego produktu Remodulin do podania dożylnego dla określonej wielkości zbiornika:

Krok 2

$$\textbf{Krok 2 Ilość produktu Remodulin} \text{ (ml)} = \frac{\textbf{Stężenie rozcieńczonego produktu Remodulin do podania dożylnego} \text{ (mg/ml)}}{\textbf{Stężenie fiolki Remodulin} \text{ (mg/ml)}} \times \textbf{Łączna objętość rozcieńczonego roztworu produktu Remodulin w zbiorniku (ml)}$$

Następnie obliczona ilość produktu Remodulin zostaje dodana do zbiornika wraz z odpowiednią objętością rozcieńczalnika (jałowa woda do wstrzykiwań lub 0,9% chlorek sodu do wstrzykiwań) w celu osiągnięcia w zbiorniku żądanej łącznej objętości.

Przykładowe obliczenia dla ***infuzji dożylnej***:

Przykład 3:

Dla osoby o masie ciała 60 kg przy dawce 5 ng/kg mc./min i wstępnie ustalonej szybkości infuzji dożylnej 1 ml/h oraz objętości zbiornika 50 ml, stężenie rozcieńczonego roztworu produktu Remodulin do podania dożylnego zostanie obliczone w następujący sposób:

Krok 1

$$\textbf{Stężenie rozcieńczonego produktu Remodulin do podania dożylnego} \text{ (mg/ml)} = \frac{\textbf{5} \text{ ng/kg mc./min} \times \textbf{60} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{1} \text{ ml/h}} = \textbf{0,018} \text{ mg/ml } (18\,000 \text{ ng/ml})$$

Ilość produktu Remodulin (przy użyciu mocy fiolki 1 mg/ml) wymagana dla łącznego stężenia rozcieńczonego produktu Remodulin wynoszącego 0,018 mg/ml i łącznej objętości 50 ml zostanie obliczona w następujący sposób:

Krok 2

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

Zatem stężenie rozcieńczonego produktu Remodulin do podania dożylnego dla osoby w przykładzie 3 zostanie przygotowane za pomocą dodania 0,9 ml produktu Remodulin

o mocy 1 mg/ml do odpowiedniego zbiornika wraz z odpowiednią objętością rozcieńczalnika w celu otrzymania łącznej objętości 50 ml w zbiorniku. Szybkość przepływu pompy w tym przykładzie zostanie ustawiona jako 1 ml/h.

Przykład 4:
Dla osoby o masie ciała 75 kg przy dawce 30 ng/kg mc./min i wstępnie ustalonej szybkości infuzji dożylnej 2 ml/h oraz objętości zbiornika 100 ml, stężenie rozcieńczonego roztworu produktu Remodulin do podania dożylnego zostanie obliczone w następujący sposób:

Krok 1

$$\textbf{Stężenie rozcieńczonego produktu Remodulin do podania dożylnego} \text{ (mg/ml)} = \frac{\textbf{30 ng/kg} \text{ mc./min} \times \textbf{75} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{2} \text{ ml/h}} = \textbf{0,0675} \text{ mg/ml } (67\,500 \text{ ng/ml})$$

Ilość produktu Remodulin (przy użyciu fiolki o mocy 2,5 mg/ml) wymagana dla łącznego stężenia rozcieńczonego produktu Remodulin wynoszącego 0,0675 mg/ml i łącznej objętości 100 ml zostanie obliczona w następujący sposób:

Krok 2

$$\textbf{Ilość produktu Remodulin} \text{ (ml)} = \frac{\textbf{0,0675} \text{ mg/ml}}{\textbf{2,5} \text{ mg/ml}} \times \textbf{100} \text{ ml} = \textbf{2,7} \text{ ml}$$

Zatem stężenie rozcieńczonego produktu Remodulin do podania dożylnego dla osoby w przykładzie 4 zostanie przygotowane za pomocą dodania 2,7 ml produktu Remodulin o mocy 2,5 mg/ml do odpowiedniego zbiornika wraz z odpowiednią objętością rozcieńczalnika w celu otrzymania łącznej objętości 100 ml w zbiorniku. Szybkość przepływu pompy w tym przykładzie zostanie ustawiona jako 2 ml/h.

Tabela 2 podaje wskazówki odnośnie produktu Remodulin 5 mg/ml w zakresie objętości (ml) produktu Remodulin do rozcieńczenia w zbiorniku o objętości 20 ml, 50 ml lub 100 ml (odpowiednio szybkość infuzji 0,4, 1 lub 2 ml/h) dla pacjentów o różnej masie ciała, które odpowiadają dawkom do 80 ng/kg mc./min.

Tabela 2

Objętość (ml) produktu Remodulin 5,0 mg/ml do rozcieńczenia w kasetach lub strzykawkach **kaseta o objętości 20 ml (szybkość infuzji 0,4 ml/h), 50 ml (szybkość infuzji 1 ml/h), 100 ml (szybkość infuzji 2 ml/h)**																
Dawka (ng/kg mc./min)	**Masa ciała pacjenta (kg)**															
	25	**30**	**35**	**40**	**45**	**50**	**55**	**60**	**65**	**70**	**75**	**80**	**85**	**90**	**95**	**100**
10	0,150	0,180	0,210	0,240	0,270	0,300	0,330	0,360	0,390	0,420	0,450	0,480	0,510	0,540	0,570	0,600
12,5	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
15	0,225	0,270	0,315	0,360	0,405	0,450	0,495	0,540	0,585	0,630	0,675	0,720	0,765	0,810	0,855	0,900
17,5	0,263	0,315	0,368	0,420	0,473	0,525	0,578	0,630	0,683	0,735	0,788	0,840	0,893	0,945	0,998	1,050
20	0,300	0,360	0,420	0,480	0,540	0,600	0,660	0,720	0,780	0,840	0,900	0,960	1,020	1,080	1,140	1,200
22,5	0,338	0,405	0,473	0,540	0,608	0,675	0,743	0,810	0,878	0,945	1,013	1,080	1,148	1,215	1,283	1,350
25	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

27,5	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
30	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
32,5	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
35	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
37,5	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
40	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
42,5	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
45	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
47,5	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
50	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
55	0,825	0,990	1,155	1,320	1,485	1,650	1,815	1,980	2,145	2,310	2,475	2,640	2,805	2,970	3,135	3,300
60	0,900	1,080	1,260	1,440	1,620	1,800	1,980	2,160	2,340	2,520	2,700	2,880	3,060	3,240	3,420	3,600
65	0,975	1,170	1,365	1,560	1,755	1,950	2,145	2,340	2,535	2,730	2,925	3,120	3,315	3,510	3,705	3,900
70	1,050	1,260	1,470	1,680	1,890	2,100	2,310	2,520	2,730	2,940	3,150	3,360	3,570	3,780	3,990	4,200
75	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
80	1,200	1,440	1,680	1,920	2,160	2,400	2,640	2,880	3,120	3,360	3,600	3,840	4,080	4,320	4,560	4,800

Szkolenie dla pacjentów otrzymujących ciągłą infuzję dożylną z użyciem przenośnej zewnętrznej pompy

Zespół kliniczny odpowiedzialny za leczenie musi zapewnić, że pacjent otrzymał pełne szkolenie i jest przygotowany do korzystania z wybranego zestawu do podawania infuzji. Okres indywidualnych instrukcji i nadzoru powinien trwać dopóki pacjent nie zostanie uznany za odpowiednio przygotowanego do zmiany infuzji, zmiany szybkości przepływu/ dawek zgodnie z instrukcjami oraz do radzenia sobie ze zwykłymi sygnałami alarmowymi. Pacjenci muszą być przeszkoleni w zakresie prawidłowej metody aseptycznej podczas przygotowywania zbiornika infuzji produktu Remodulin oraz odpowietrzania drenów i podłączeń zestawu do podawania infuzji. Pacjent musi otrzymać pisemne wskazówki opracowane przez producenta pompy lub specjalnie dostosowane dla pacjenta przez lekarza przepisującego infuzję. Wskazówki obejmują wymagane działania związane z normalnym podawaniem leku, postępowanie w przypadku zatkania lub innych stanów alarmowych oraz informacje kontaktowe w nagłych przypadkach.

Minimalizowanie ryzyka zakażeń krwi związanych z używaniem cewnika przy zastosowaniu przenośnej zewnętrznej pompy

Należy zwracać szczególna uwagę na następujące kwestie w celu zminimalizowania ryzyka zakażeń krwi związanych ze stosowaniem cewnika u pacjentów otrzymujących Remodulin za pomocą infuzji dożylnej przy zastosowaniu przenośnej zewnętrznej pompy (patrz punkt 4.4). Te zalecenia są zgodne z aktualnymi wskazówkami najlepszej praktyki w zakresie zapobiegania zakażeniom krwi związanym z cewnikiem i obejmują:

Zasady ogólne

- używanie centralnego cewnika żylnego z mankietem i tunelizowanego z minimalną liczbą portów.
- wprowadzenie centralnego cewnika żylnego przy użyciu metod bariery jałowej.
- stosowanie odpowiedniej higieny rak (mycie) i metod aseptycznych podczas wprowadzania, wymiany, dostępu, naprawy cewnika lub oceny wzrokowej i (lub) zakładania opatrunku w miejscu wprowadzenia cewnika.
- do zakrycia miejsca wprowadzenia cewnika należy stosować gazik jałowy (wymieniany co dwa dni) lub jałowy przezroczysty półprzepuszczalny opatrunek (wymieniany co najmniej co siedem dni).

- opatrunek należy wymieniać zawsze, gdy przesiąknie, będzie poluzowany, ulegnie zabrudzeniu lub po ocenie wzrokowej miejsca wprowadzenia cewnika.
- nie należy stosować miejscowo kremów ani maści z antybiotykiem, ponieważ mogą sprzyjać zakażeniom grzybiczym i bakteriom odpornym na antybiotyki.

Okres czasu stosowania rozcieńczonego roztworu produktu Remodulin

- maksymalny czas stosowania rozcieńczonego produktu nie powinien przekraczać 24 godzin.

Należy stosować wbudowany filtr 0,2 mikronowy

- filtr 0,2 mikronowy należy umieścić pomiędzy drenem infuzji i złączką cewnika i wymieniać co 24 godziny w czasie wymiany zbiornika zestawu infuzyjnego.

Dwa kolejne zalecenia które mogą być ważne w zapobieganiu przenoszonych z wodą Gram ujemnych zakażeń krwi dotyczą postępowania ze złączką cewnika. Obejmują one:

Stosowanie zamkniętego systemu złączki z przegrodą rozdzielającą

- stosowanie zamkniętego systemu złączki (preferowana jest przegroda rozdzielająca zamiast mechanicznego kranika) zapewniającego, że kanał cewnika jest zamknięty zawsze, gdy system do podawania infuzji jest odłączony. Zapobiega to ryzyku narażenia na skażenie mikrobiologiczne.
- zamknięty system złączki należy wymieniać co 7 dni.

Wewnętrzne połączenia typu luer lock systemu do podawania infuzji

Ryzyko skażenia przenoszonymi z wodą drobnoustrojami Gram ujemnymi może być większe, jeśli połączenie typu luer lock jest mokre w czasie wymiany linii infuzyjnej lub zamkniętej złączki.
W związku z tym:

- należy odradzić pacjentowi pływanie i zanurzanie systemu infuzyjnego w miejscu połączenia ze złączką cewnika.
- w czasie wymiany zamkniętej złączki nie powinna być widoczna woda w odprowadzeniach połączeń typu luer lock.
- linię infuzyjną można odłączać od zamkniętej złączki tylko co 24 godziny w czasie wymiany.

Podawanie metodą ciągłej infuzji dożylnej całkowicie wewnętrzną wszczepianą pompą przy zakładanym użyciu do dożylnego podawania produktu leczniczego leku Remodulin.

Produkt leczniczy Remodulin można podawać metodą ciągłej infuzji dożylnej przez centralny cewnik żylny z użyciem umieszczonej operacyjnie całkowicie wszczepionej wewnętrznej pompy infuzyjnej przy zakładanym użyciu do dożylnego podawania produktu leczniczego Remodulin, wyposażonej w alarm (łączący ostrzeżenie o niedrożności i o niskim stanie baterii) oraz wewnętrzny filtr 0,22 µm dla ograniczenia niebezpieczeństwa zakażenia krwi. Dostępne są wszczepiane pompy o stałym przepływie i różnych pojemnościach zbiorniczka/ modelach, umożliwiające infuzję odpowiednio zindywidualizowanych dawek i pozwalające uniknąć przedawkowania i sytuacji niedostatecznego dawkowania. Okres eksploatacji przegrody wynosi co najmniej 500 nakłuć dla portu napełniania, 250 nakłuć dla portu cewnika.

Należy ściśle przestrzegać szczegółowych wskazówek dotyczących przygotowania, wszczepiania, monitorowania i ponownego napełniania pompy podanych przez producenta w instrukcji obsługi.

W oparciu o dostępne dane eksperymentalne na temat stabilności produktu leczniczego należy w miarę możliwości, stosować do napełniania zbiorniczka wszczepianej pompy stężenie powyżej 0,5 mg/ml (patrz punkt 6.3). Szczegółowe metody obliczeń uwzględniające masę ciała i parametry pompy podane są w instrukcji obsługi producenta pompy.

Ciągła infuzja dożylna w użyciem wszczepianej pompy powinna być ograniczona do wybranych pacjentów, którzy będą w stanie tolerować sam zabieg i o potwierdzonej tolerancji treprostinilu, po stabilizacji infuzją treprostinilem, którzy przestali tolerować podskórną lub zewnętrzną dożylną drogę podawania leku, nie są do niej odpowiedni lub odmówią zgody na nią.

Początkowa dawka podana z wszczepionej pompy jest taka sama jak stabilna dawka podawana przez zewnętrzną pompę infuzyjną w czasie zmiany metody podawania. Wszczepiana pompa nie została opracowana do początkowego ustalania dawki.

Pompę infuzyjną powinien wszczepiać wyłączenie odpowiednio wykwalifikowany lekarz, przeszkolony w zakresie działania i użycia systemu do infuzji.

Pompa powinna być napełniania wyłącznie w ośrodkach szpitalnych przez wykwalifikowanych fachowych pracowników ochrony zdrowia przeszkolonych w obsłudze i użyciu systemów infuzyjnych i przestrzegających wskazówek producenta zawartych w instrukcji obsługi, a a także przygotowanych na postępowanie w razie powikłań, które mogą wystąpić w razie przypadku przypadkowego wstrzyknięcia lub wycieku treprostinilu do przestrzeni podskórnej wokół pompy.

Wszczepiane pompy infuzyjne o stałej prędkości przepływu mogą wykazywać odchylenia prędkości przepływu w okresie ich użycia. Bezpieczne użycie kliniczne wszczepionej pompy zapewnia się porównując faktyczną kliniczną prędkość przepływu mierzoną przy każdym napełnianiu przez fachowego pracownika ochrony zdrowia znającego sposób użycia pompy, z uwzględnieniem objętości leku pozostałego w pompie. Przy każdym ponownym napełnianiu należy zastosować się do instrukcji obsługi w celu ustalenia działań, jakie należy podjąć.

Należy pouczyć pacjenta o konieczności natychmiastowego skontaktowania się ze szpitalem prowadzącym leczenie po włączeniu się alarmu niedrożności.

4.3. Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na treprostynil lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadciśnienie płucne, związane z chorobą zarostową żył.
- Zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca.

- Ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg skali Child-Pugh).
- Czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie lub inny rodzaj krwawienia.
- Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.
- Ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy; nieleczona niewydolność serca, ciężka arytmia; epizody naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie, udar) w ciągu ostatnich trzech miesięcy.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas podejmowania leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Remodulin należy uwzględnić wysoki stopień prawdopodobieństwa konieczności kontynuowania ciągłej infuzji. W związku z tym należy wszechstronnie i dokładnie uwzględnić zdolność pacjenta do zaakceptowania i wzięcia odpowiedzialności za założony na stałe cewnik i urządzenie infuzyjne.

Treprostynil jest silnym środkiem rozszerzającym naczynia płucne i ogólnoustrojowe. U pacjentów wykazujących niskie ogólnoustrojowe ciśnienie tętnicze, leczenie treprostynilem może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego systemowego. Nie zaleca się leczenia treprostynilem w przypadku pacjentów mających skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 85 mmHg.

Zaleca się monitorowanie ogólnoustrojowego ciśnienia tętniczego krwi i tętna podczas zmiany dawki, z poleceniem zaprzestania infuzji, jeżeli pojawią się oznaki rozwoju niedociśnienia tętniczego albo stwierdzone zostanie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi poniżej 85 mmHg.

Nagłe odstawienie produktu leczniczego lub nagłe wyraźne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Remodulin może wywołać nawrót nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.2).

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Remodulin wystąpi u pacjenta obrzęk płuc, należy rozważyć związaną z tym możliwość wystąpienia choroby zarostowej żył płucnych. Leczenie należy przerwać.

U pacjentów z otyłością (ang. BMI powyżej 30 kg pc./m²) wydalanie treprostynilu następuje wolniej.

Nie ustalono korzyści terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Remodulin podawanego podskórnie u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym (w IV klasie czynnościowej wg NYHA).

Nie badano wskaźnika skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dla produktu leczniczego Remodulin, w przypadkach nadciśnienia płucnego, związanego z lewo-prawym przeciekiem sercowym, nadciśnieniem wrotnym lub zakażeniem wirusem HIV.

Dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy ustalać dawkę z większą ostrożnością (patrz punkt 4.2).

Ostrożność zaleca się w sytuacjach, w których treprostynil może zwiększyć ryzyko krwawienia poprzez zmniejszanie agregacji płytek krwi.

20-ml fiolka tego produktu leczniczego zawiera 78,41 mg sodu, co odpowiada 4 % maksymalnej zalecanej przez WHO dobowej dawki sodu w diecie osób dorosłych.

Jednoczesne podawanie inhibitora enzymów cytochromu P450 (CYP) 2C8 (np. gemfibrozylu) może zwiększać ekspozycję (zarówno C_{max} jak i AUC) na treprostynil. Zwiększona ekspozycja prawdopodobnie może nasilić działania niepożądane związane z podawaniem treprostynilu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki treprostynilu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie substancji indukującej enzymy cytochromu CYP2C8 (np. ryfampicyny) może zmniejszać ekspozycję na treprostynil. Zmniejszona ekspozycja prawdopodobnie może zmniejszyć kliniczną skuteczność leku. Należy rozważyć zwiększenie dawki treprostynilu (patrz punkt 4.5).

Zdarzenia niepożądane związane z systemem dożylnego podawania leku:

U pacjentów otrzymujących Remodulin w infuzji dożylnej zgłaszano zakażenia krwi i posocznicę związane z centralnym cewnikiem żylnym. Ryzyko wiąże się ze stosowaniem systemu do podawania leku. W retrospektywnym badaniu Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób siedmiu ośrodków w Stanach Zjednoczonych, w których stosowano dożylnie Remodulin podawany z przenośnej zewnętrznej pompy w leczeniu TNP, stwierdzono częstość występowania zakażeń krwi związanych ze stosowaniem cewników wynoszącą 1,10 zdarzeń na 1000 dni stosowania cewnika. Klinicyści powinni pamiętać o skali Gram dodatnich i Gram ujemnych drobnoustrojów, które mogą powodować zakażenia u pacjentów z długotrwale używanym centralnym cewnikiem żylnym. W związku z tym preferowanym sposobem podawania jest ciągła infuzja podskórna nierozcieńczonego produktu Remodulin.

Niebezpieczeństwo zakażenia, w tym zakażenia krwi, jest znacznie niższe w przypadku w pełni wszczepionej pompy niż w przypadku przenośnej zewnętrznej pompy.

Zespół kliniczny odpowiedzialny za leczenie musi zapewnić, że pacjent otrzymał pełne szkolenie i jest przygotowany do korzystania z wybranego zestawu do podawania infuzji (patrz punkt 4.2).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy uwzględnić interakcje z:

+ Lekami moczopędnymi, przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia
Podawanie produktu leczniczego Remodulin jednocześnie z lekami moczopędnymi, przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia zwiększa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowego niedociśnienia tętniczego.

+ Lekami antyagregacyjnymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami przeciwzakrzepowymi
Treprostynil może zaburzać czynność płytek. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Remodulin i leków antyagregacyjnych, w tym niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), donorów tlenku azotu lub leków przeciwzakrzepowych może zwiększyć ryzyko krwawienia. Zgodnie z zaleceniami dobrej praktyki klinicznej, podczas monitorowania takiej terapii należy prowadzić ścisłą kontrolę pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków antyagregacyjnych u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Ciągła infuzja podskórna treprostynilu nie miała wpływu na farmakodynamikę i farmakokinetykę pojedynczej dawki (25 mg) warfaryny. Brak danych na temat ewentualnych interakcji prowadzących do zwiększonego ryzyka krwawienia w przypadku jednoczesnego zaordynowania treprostynilu z donorami azotu.

+ Furosemidem
Osoczowy klirens treprostynilu może być nieco zmniejszony u pacjentów leczonych furosemidem. Taka interakcja jest prawdopodobnie spowodowana pewnymi wspólnymi cechami metabolizowania obu związków (wiązanie grupy karboksylowej z kwasem glukuronowym).

+ Substancjami indukującymi/hamującymi enzymy cytochromu P450 (CYP) 2C8
Gemfibrozyl – Badania farmakokinetyczne u ludzi otrzymujących doustnie treprostynil w postaci soli dietanoloaminy wykazały, że jednoczesne podawanie gemfibrozylu, inhibitora enzymu cytochromu P450 (CYP) 2C8, dwukrotnie zwiększa ekspozycję (zarówno C_{max} jak i AUC) na treprostynil. Nie ustalono, czy inhibitory CYP2C8 zmieniają bezpieczeństwo i skuteczność leku Remodulin podawanego pozajelitowo (podskórnie lub dożylnie). Jeżeli u pacjenta do leczenia dołącza się inhibitor CYP2C8 (np. gemfibrozyl, trimetoprim i deferasiroks) lub go odstawia po okresie dostosowania dawki, należy rozważyć modyfikację dawki treprostynilu.

Ryfampicyna – Badania farmakokinetyczne u ludzi otrzymujących doustnie treprostynil w postaci soli dietanoloaminy wykazały, że jednoczesne podawanie ryfampicyny, substancji indukującej enzym cytochromu CYP2C8 zmniejsza ekspozycję na treprostynil (o około 20%). Nie ustalono, czy ryfampicyna zmienia bezpieczeństwo i skuteczność leku Remodulin podawanego pozajelitowo (podskórnie lub dożylnie). Jeżeli u pacjenta do leczenia dołącza się ryfampicynę lub ją odstawia po okresie dostosowania dawki, należy rozważyć modyfikację dawki treprostynilu.

Substancje indukujące enzym cytochromu CYP2C8 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i dziurawiec) mogą zmniejszać ekspozycję na treprostynil. Jeżeli u pacjenta do leczenia dołącza się substancję indukującą enzym cytochromu CYP2C8 lub ją odstawia po okresie dostosowania dawki, należy rozważyć modyfikację dawki treprostynilu.

+ Bozentanem
W badaniach farmakokinetycznych u ludzi otrzymujących bozentan (250 mg/dobę) i treprostynil w postaci soli dietanoloaminy (2 mg/dobę doustnie) nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy treprostynilem i bozentanem,

+ Sildenafilem
W badaniach farmakokinetycznych u ludzi otrzymujących sildenafil (60 mg/dobę) i treprostynil w postaci soli dietanoloaminy (2 mg/dobę doustnie) nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy treprostynilem i sildenafilem,

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania treprostynilu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu produktu leczniczego na przebieg ciąży są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenia dla człowieka nie są znane. Produkt leczniczy Remodulin należy stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści dla matki uzasadniają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym
Podczas leczenia produktem leczniczym Remodulin zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych.

Laktacja
Nie wiadomo, czy treprostynil przenika do mleka ludzkiego. Kobietom karmiącym piersią stosującym produkt leczniczy Remodulin należy zalecić przerwanie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Na początku leczenia lub podczas zmian dawkowania mogą występować działania niepożądane takie jak objawowe systemowe niedociśnienie tętnicze lub zawroty głowy, mogące zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane treprostynilu obserwowane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i po wprowadzenie do obrotu są uszeregowane według częstości ich występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100do < 1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Częstość występowania**
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia serca	Ostra niewydolność serca (z dużym rzutem**)**	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń, uderzenia gorąca	Bardzo często
	Niedociśnienie tętnicze	Często
	Przypadki krwawienia §	Często
	Zakrzepowe zapalenie żył*	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Bardzo często
	Wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Świąd	Często
	Uogólnione wysypki (o charakterze plamkowym lub grudkowym)	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból żuchwy	Bardzo często
	Mialgia, Artralgia	Często
	Ból kończyn	Często
	Bóle kości	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne oraz zmiany w miejscu podania leku	Ból w miejscu podawania infuzji, reakcje odczynowe w miejscu podawania infuzji, krwawienie lub krwiak.	Bardzo często
	Obrzęk	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie krwi związane z centralnym wkłuciem, posocznica, bakteriemia**	Częstość nieznana
	Zakażenia w miejscu podania produktu leczniczego, ropień w miejscu ciągłego wlewu podskórnego	Częstość nieznana
	Cellulitis	Częstość nieznana

* Zgłaszano przypadki zakrzepowego zapalenia żył związane z obwodowym wlewem dożylnym.
**** Zgłaszano przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem.**
§ Patrz punkt: „Opis wybranych działań niepożądanych".

Opis wybranych działań niepożądanych

Przypadki krwawień
Przypadki krwawienia występowały często, biorąc pod uwagę wysoki procent pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo. Z powodu wpływu na agregację płytek produkt leczniczy Remodulin może zwiększać ryzyko krwawienia – w kontrolowanych badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną częstotliwość krwawień z nosa i krwawień w przewodzie pokarmowym (w tym krwotoki z żołądka i jelit, krwotoki z odbytu, krwawienia z dziąseł i smoliste stolce). Donoszono również o przypadkach wystąpienia krwioplucia, wymiotów krwawych i krwiomoczu, jednakże ich częstotliwość była taka sama lub mniejsza w porównaniu z grupą placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C; PL-02 222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania produktu leczniczego Remodulin są podobne do działań, których występowanie ogranicza na ogół zwiększanie dawki i obejmują zaczerwienienie, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, mdłości, wymioty i biegunkę. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedawkowania powinni natychmiast zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić treprostynil w zależności od nasilenia objawów, aż do momentu ich ustąpienia. Zaleca się ostrożne dawkowanie pod kontrolą lekarza, pacjentów należy uważnie monitorować ze względu na nawrót niepożądanych objawów.

Nie jest znane antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK Z WYŁĄCZENIEM HEPARYNY; kod ATC: B01A C21

***Mechanizm działania*:** Treprostynil jest analogiem prostacykliny.
Produkt leczniczy powoduje bezpośrednie rozszerzanie naczyń krwionośnych w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym, oraz zmniejsza agregację płytek.

U zwierząt, skutek rozszerzania naczyń zmniejsza prawe i lewe obciążenie następcze, zwiększa pojemność minutową oraz pojemność wyrzutową serca. Wpływ treprostynilu na częstość rytmu serca zmienia się w zależności od dawki. Nie zaobserwowano większego wpływu na przewodzenie sercowe.

Dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem płucnym:

Badania, w których produkt leczniczy Remodulin był podawany w ciągłym wlewie podskórnym

W grupach pacjentów ze stabilnym nadciśnieniem płucnym przeprowadzono dwa randomizowane badania kliniczne III-ciej fazy, podwójnie zaślepione w porównaniu do placebo, dotyczące zastosowania produktu leczniczego Remodulin (treprostynil) podawanego w ciągłej infuzji podskórnej. Dwoma badaniami objęto łącznie 469 dorosłych pacjentów: 270 z idiopatycznym lub dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, (w tym grupa otrzymująca treprostynil = 134 pacjentów; grupa placebo = 136 pacjentów), 90 pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby tkanki łącznej, (głównie twardziny- w tym grupa treprostynilu = 41 pacjentów; grupa placebo = 49 chorych) i 109 pacjentów z nadciśnieniem płucnym, związanym z wrodzoną kardiopatią z przeciekiem lewo-prawym (treprostynil = 58 pacjentów; placebo = 51). Przed rozpoczęciem badania, średni dystans 6-minutowego testu marszu wynosił 326 metrów ± 5 w grupie otrzymującej treprostynil drogą ciągłej infuzji podskórnej i 327 metrów ± 6 w grupie otrzymującej placebo. W obu porównywanych przypadkach, dawki były podczas badania stopniowo zwiększane z uwzględnieniem objawów nadciśnienia płucnego i tolerancji klinicznej. Średnia dawka osiągnięta po 12 tygodniach wynosiła 9,3 ng/kg mc./min w grupie otrzymującej treprostynil i 19,1 ng/kg mc./min w grupie placebo. Po 12 tygodniach leczenia, średnia różnica między dystansem 6-minutowego testu marszu, a dystansem wyjściowym (przy włączeniu) dla łącznej populacji z obu badań wynosiła -(minus) 2 metry ± 6,61 m, u pacjentów otrzymujących treprostynil i -(minus) 21,8 metry ± 6,18 m, w grupie placebo.
Wyniki odzwierciedlają średni wynik leczenia, oceniany na podstawie testu 6-minutowego marszu na dystansie 19,7 m ($p = 0,0064$) w porównaniu do placebo dla łącznej populacji z obu prób. Średnie wartości zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi wskaźników hemodynamicznych (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej -ang. PAPm), ciśnienie w prawym przedsionku (ang. RAP), naczyniowy opór płucny (ang. PVR), wskaźnik sercowy (ang. CI) i wskaźnik żylnego nasycenia tlenem (ang. SvO_2) wykazały przewagę produktu leczniczego Remodulin w porównaniu do placebo. Poprawa oznak i objawów nadciśnienia płucnego (omdlenia, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, zmęczenie i duszność) była statystycznie istotna ($p< 0,0001$). Ponadto u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remodulin po 12 tygodniach nastąpiła poprawa współczynnika duszności - zmęczenia (ang. Dyspnea-Fatigue Rating) oraz wskaźnika duszności według Borga (ang. Borg Dyspnea Score), ($p< 0,0001$). Analiza połączonych kryteriów, dotyczących poprawy wydolności wysiłkowej (test 6-minutowego marszu), wykazująca polepszenie po 12 tygodniach wskaźników przynajmniej o 10% w porównaniu z wartościami wyjściowymi, poprawę o przynajmniej jedną klasę NYHA w porównaniu z wartościami wyjściowymi po 12 tygodniach i brak pogorszenia nadciśnienia płucnego oraz doniesienia o zgonie przed 12 tygodniem dla łącznej populacji obu badań wykazała, że wskaźnik pacjentów reagujących na treprostynil wynosi 15,9% (37/233), zaś dla placebo 3,4% (8/236). Analiza podgrup łącznej populacji wykazała statystycznie istotny wynik leczenia produktem leczniczym Remodulin, w porównaniu z wynikiem placebo w próbie 6-minutowego marszu w podgrupie badanych z idiopatycznym lub dziedzicznym nadciśnieniem płucnym ($p=0,043$), lecz nie dla podgrupy badanych z nadciśnieniem płucnym, towarzyszącym twardzinie skóry lub wrodzonej kardiopatii.

Wynik obserwowany w podstawowym punkcie końcowym (tzn. zmiana dystansu 6-minutowego marszu po 12 tygodniach leczenia) był mniejszy, niż w przypadku prowadzonych w przeszłości testów kontrolnych dotyczących leków zawierających bosentan, ilioprost i epoprostenolu.

Nie przeprowadzono badania bezpośrednio porównującego infuzję dożylną Remodulinu i epoprostenolu.

Nie przeprowadzano badań klinicznych u dzieci z TNP.

Brak danych z badań prowadzonych z komparatorem z substancją czynną u pacjentów z TNP.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

U ludzi, stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiąga się na ogół w ciągu 15 do 18 godzin od rozpoczęcia podskórnej lub dożylnej infuzji treprostynilu. W stanie stacjonarnym stężenie treprostynilu w osoczu jest proporcjonalne do dawki przy szybkości infuzji 2,5 ng/kg/min maksymalnie do 125 ng/kg/min.

Podanie produktu leczniczego Remodulin w ciągłej infuzji podskórnej oraz w ciągłej infuzji dożylnej wykazuje biorównoważność po zastosowaniu dawki 10 ng/kg mc/min.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji podczas podskórnego podania wynosił od 1,32 godziny do 1,42 godziny po infuzjach trwających 6 godzin, 4,61 godziny po infuzjach trwających przez 72 godziny oraz 2,93 godziny po infuzjach trwających, co najmniej trzy tygodnie.
Średnia objętość dystrybucji dla treprostynilu wynosiła od 1,11 l/kg do 1,22 l/kg, a klirens osoczowy wyniósł od 586,2 ml/kg/h do 646,9 ml/kg/h. Klirens osoczowy jest mniejszy u pacjentów otyłych (ang. BMI > 30 kg/m² pc.).

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników z użyciem [^{14}C] radioaktywnego treprostynilu, 78,6% i 13,4% podskórnej radioaktywnej dawki odzyskano odpowiednio w moczu i w kale w okresie 224 godzin. Nie zaobserwowano pojedynczego większego metabolitu. W moczu wykryto pięć metabolitów w zakresie od 10,2% do 15,5% podawanej dawki. Wspomniane pięć metabolitów stanowiło łącznie 64,4%. Trzy z nich to produkty utleniania 3-hydroksyoktylowego łańcucha bocznego, jeden jest pochodną wiązania z kwasem glukuronowym (glukuronid treprostynilu), a jeden nie został zidentyfikowany. W formie niezmienionego produktu leczniczego macierzystego odzyskano w moczu jedynie 3,7% dawki.

W siedmiodniowym badaniu farmakokinetycznym u 14 zdrowych ochotników otrzymujących produkt leczniczy Remodulin w dawkach od 2,5 ng/kg mc./min do 15 ng/kg mc./min podawanych w infuzji podskórnej, stężenie treprostynilu w stanie stacjonarnym w osoczu osiągało dwukrotnie wartości największe (odpowiednio o 1 i 10 godzinie), dwukrotnie punkty mniejsze (odpowiednio o 7 i 16 godzinie). Stężenia największe były w przybliżeniu od 20% do 30% większe niż stężenia najmniejsze.

Wyniki badań *in vitro* nie wskazują na ewentualne hamujące działanie treprostynilu wątrobowych izoenzymów cytochromu mikrosomalnego P450 u ludzi (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A).
Ponadto, podawanie treprostynilu nie miało wpływu na wydzielanie białka mikrosomalnego w wątrobie, całkowitą ilość cytochromu (CYP) P450 lub działanie izoenzymów CYP1A, CYP2B i CYP3A.
Badania dotyczące wzajemnego oddziaływania leków przeprowadzano z paracetamolem (4 g/dobę) i warfaryną (25 mg/dobę) u zdrowych ochotników. Badania te nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę treprostynilu. Badanie z warfaryną nie wykazało widocznej farmakodynamicznej, ani farmakokinetycznej interakcji pomiędzy treprostynilem i warfaryną.

W metabolizmie treprostynilu uczestniczy głównie CYP2C8.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym i łagodną (n=4) lub umiarkowaną (n=5) niewydolnością wątroby, produkt leczniczy Remodulin podawany podskórnie w dawce 10 ng/kg mc./min przez 150 minut miał AUC $_{0\text{-}24\ h}$, które zwiększało się odpowiednio o 260% i 510% w porównaniu z osobami zdrowymi.
U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens był mniejszy do 80 % w porównaniu ze zdrowymi osobami dorosłymi (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:
W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wymagających dializy (n = 8), podanie doustne pojedynczej dawki 1 mg treprostynilu przed i po dializie powodowało wartość AUC0-inf, która nie była znacząco zmieniona w porównaniu do zdrowych ochotników.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 13- i 26-tygodniowych badaniach ciągłe infuzje podskórne treprostynilu sodowego powodowały objawy niepożądane w miejscu infuzji u szczurów i psów (obrzęk / rumień, opuchnięcia, ból / wrażliwość na dotyk). W przypadku psów obserwowano ciężkie działania niepożądane (zmniejszona aktywność, wymioty, luźne stolce i obrzęki w miejscu infuzji) i zgon (związany z wgłobieniem jelita i wypadnięciem odbytu) u zwierząt, którym podawano ≥ 300 ng/kg/min. U zwierząt tych w stanie spoczynku stwierdzono średnie stężenie treprostynilu sodowego w osoczu w wysokości 7,85 ng/ml. Stężenie tego rzędu można uzyskać u ludzi leczonych przy pomocy infuzji produktem leczniczym Remodulin w dawce > 50 ng/kg mc./min.

W przeprowadzonych badaniach reprodukcji u szczurów nie odnotowano szkodliwego działania podanych dawek treprostynilu, jednakże badania te mogą okazać się niewystarczające, aby prawidłowo ocenić możliwe zagrożenie rozrodu, dla płodu i jego dalszego rozwoju.

Nie przeprowadzano długotrwałych badań u zwierząt dotyczących oceny rakotwórczego potencjału treprostynilu. Badania mutagenności prowadzone *in vitro* i *in vivo* nie wykazały jakiegokolwiek mutagennego lub klastogennego działania treprostynilu.

Podsumowując, dane przedkliniczne nie wskazują na istnienie żadnych specjalnych zagrożeń dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności powtarzanych dawek, genotoksyczności i toksyczności dotyczącej reprodukcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Kwas solny (stężony)
Metakrezol
Sodu wodorotlenek
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań kompatybilności, nie należy tego produktu leczniczego mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% (w/v) chlorku sodu do wstrzykiwań (patrz punkt 6.6).

6.3. Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego w nienaruszonym opakowaniu: 3 lata
Okres ważności fiolki po pierwszym użyciu: 30 dni.

Okres ważności podczas stosowania ciągłego podawania podskórnego

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną pojedynczego zbiornika (strzykawki) nierozcieńczonego produktu Remodulin podawanego podskórnie przez okres do 72 godzin w temperaturze 37°C. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inny czas i warunki przechowywania.

Okres ważności podczas stosowania ciągłego podawania dożylnego z przenośnej zewnętrznej pompy

Wykazano trwałość chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną pojedynczego zbiornika (strzykawka) rozcieńczonego roztworu produktu Remodulin podawanego w infuzji dożylnej przez okres do 48 godzin w temperaturze 37°C w stężeniach od 0,004 mg/ml w zbiorniku z polichlorku winylu, polipropylenu lub szkła. Jednak, aby zminimalizować ryzyko zakażeń krwi, maksymalny okres stosowania rozcieńczonego produktu Remodulin nie powinien przekraczać 24 godzin. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inny czas przechowywania rozcieńczonego roztworu i warunki przechowywania.

Okres ważności przy podawaniu dożylnym leku wszczepianą pompą przy zakładanym użyciu do dożylnego podawania produktu leczniczego Remodulin.

Wykazano chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną stabilność roztworu produktu leczniczego Remodulin podczas użycia po podaniu metodą infuzji dożylnej przez okres do 35 dni w temperaturze 37°C i 40°C i stężeniu minimalnym 0,5 mg/ml w szczepionej pompie. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inny czas przechowywania rozcieńczonego roztworu i warunki przechowywania.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 20 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutylowej i zieloną nasadką (kodowaną kolorem) z aluminiowym uszczelnieniem w tekturowym pudełku.
Opakowanie: 1 fiolka

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Remodulin należy stosować **nierozcieńczony**, jeśli jest podawany w ciągłej infuzji podskórnej (patrz punkt 4.2).

Roztwór produktu Remodulin **należy rozcieńczać** jałową wodą do wstrzykiwań lub 0,9% (w/v) chlorkiem sodu do wstrzykiwań, jeśli jest podawany w ciągłej infuzji dożylnej (patrz punkt 4.2).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

12837

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA:

2007-04-26

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:

2021-07