SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

REMODULIN 1 mg/ml innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 1 mg af treprostiníli, sem treprostiníl natríum.
Hvert 20 ml hettuglas af lausn inniheldur 20 mg af treprostiníli sem treprostiníl natríum (natríumsalt myndað við framleiðslu á tilbúnu lyfi).

Hjálparefni
Natríum: 74,04 mg í hverju 20 ml hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn (til notkunar undir húð eða í bláæð).
Tær litlaus til fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við sjálfvöktum eða ættgengum lungnaháþrýstingi til að bæta áreynsluþol og einkenni sjúkdómsins hjá sjúklingum sem falla í starfsgetuflokk III skv. New York Heart Association (NYHA) flokkunarkerfinu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

REMODULIN er gefið með samfelldu innrennsli undir húð eða í bláæð. Vegna hættunnar sem fylgir því að æðaleggir séu inniliggjandi í miðlægar bláæðar í langan tíma, þ.m.t. á alvarlegum sýkingum í blóðrás, er innrennsli undir húð (óþynnt) talin æskilegasta íkomuleið lyfsins og samfellt innrennsli í bláæð ber að einskorða við sjúklinga, sem komið hefur verið í stöðug ástand með innrennsli treprostiníls undir húð og myndað hafa óþol gegn íkomuleiðinni undir húð, og sjúklinga þar sem þessi áhætta er talin ásættanleg.

Einungis sérfræðingar sem hafa reynslu af meðferð lungnaháþrýstings skulu hefja og hafa eftirlit með meðferðinni.

Fullorðnir:

Upphaf meðferðar fyrir sjúklinga sem eru að hefja meðferð með prostacýklínum
Hefja skal meðferð undir nánu eftirliti læknis við aðstæður þar sem unnt er að veita gjörgæslu.

Ráðlagður innrennslishraði í upphafi er 1,25ng/kg/mín. Ef þessi byrjunarskammtur þolist illa ber að minnka innrennslishraðann í 0,625 ng/kg/mín.

Aðlögun á skömmtum:
Auka skal innrennslishraðann undir eftirliti læknis um 1,25 ng/kg/mín. á viku fyrstu fjórar vikur meðferðar og síðan um 2,5 ng/kg/mín. á viku.

Aðlaga ber skammtinn einstaklingsbundið og undir eftirliti læknis til þess að finna viðhaldsskammt sem bætir einkennin og sjúklingurinn þolir.

Í 12 vikna meginprófunum á lyfinu viðhélst verkunin einungis ef skammturinn var aukinn að meðaltali 3-4 sinnum í mánuði. Markmiðið með langvinnum skammtaaðlögunum er að finna þann skammt sem bætir einkenni frumkomins lungnaháþrýstings en heldur jafnframt í lágmarki óhóflegum lyfjafræðilegum áhrifum af Remodulin.

Aukaverkanir á borð við roða, höfuðverk, lágþrýsting, ógleði, uppköst og niðurgang velta venjulega á skammtinum sem gefinn er af treprostiníli. Þær kunna að hverfa við áframhaldandi meðferð, en ef þær verða viðvarandi eða óþolandi fyrir sjúklinginn má minnka innrennslishraðann til að draga úr þeim.

Meðan sjúklingum var fylgt eftir í kjölfar klínískra rannsókna voru meðalskammtar komnir í 26 ng/kg/mín. eftir 12 mánuði, í 36 ng/kg/mín. eftir 24 mánuði og í 42 ng/kg/mín. eftir 48 mánuði. Hjá sjúklingum sem eru of þungir (vega $\geq$ 30% yfir kjörþyngd) ber að byggja upphafsskammt og eftirfarandi skammtaþrep á kjörþyngd.

Sé hætt snögglega að nota Remodulin eða skammtur þess skyndilega minnkaður umtalsvert getur lungnaháþrýstingur tekið sig upp á ný. Þess vegna er mælt með að forðast að rjúfa meðferð með Remodulin og að innrennslið sé hafið a ný eins fljótt og auðið er eftir að skammturinn hefur verið minnkaður snögglega fyrir slysni eða lyfjagjöf rofin. Heilbrigðisstarfsfólk með menntun á þessu sviði þarf að ákvarða bestu leiðina til að hefja innrennsli Remodulin aftur í hverju tilviki fyrir sig. Hafi innrennsli verið rofið í nokkrar klukkustundir má í flestum tilvikum hefja innrennsli Remodulin á ný með sama hraða á skammtagjöf og áður. Sé meðferð rofin lengur getur verið nauðsynlegt að aðlaga skammtagjöf Remodulin smátt og smátt eins og í upphafi.

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum á Remodulin voru ekki nægilega margir þátttakendur úr hópi sjúklinga 65 ára og eldri til þess að unnt væri að ákvarða hvort svörun þeirra er öðruvísi en yngri sjúklinga.
Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var úthreinsun treprostiníls úr plasma 20% minni.
Almennt ber að gæta varúðar þegar valinn er skammtur fyrir aldraðan sjúkling í samræmi við aukna tíðni skertrar lifrar-, nýrna- eða hjartastarfsemi og aukna tíðni samhliða sjúkdóma eða meðferðar með öðrum lyfjum.

Börn og unglingar

Fáar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga yngri en 18 ára. Þær klínísku rannsóknir sem liggja fyrir staðfesta ekki hvort virkni og öryggi ráðlagðrar skammtaáætlunar fyrir fullorðna megi framreikna yfir á börn og unglinga.

Áhættuhópar

Skert lifrarstarfsemi
Útsetning fyrir treprostiníli í plasma (flatarmál undir plasmaþéttni-tímaferli, AUC) eykst um 260% til 510% þegar væg til miðlungsalvarleg skerðing er á lifrarstarfsemi, Child-Pugh flokkar A og B eftir því sem við á.
Úthreinsun treprostiníls úr plasma minnkaði um allt að 80% hjá einstaklingum með væga eða miðlungsalvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Því er ráðlagt að gæta varúðar við meðferð sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi vegna hættunnar á aukinni útsetningu í líkamanum sem getur minnkað þol og leitt til aukningar á skammtaháðum aukaverkunum.
Minnka ber upphafsskammtinn af Remodulin í 0,625 ng/kg/mín. og fara síðan varlega í að auka skammtinn í þrepum.

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Treprostiníl hreinsast ekki út með skilun *[sjá Lyfjahvörf (5.2)]*.

Aðferðin við að breyta yfir í meðferð með epóprostenóli í bláæð

Þegar skipta þarf yfir í epóprostenól í bláæð er nauðsynlegt að læknir fylgist gaumgæfilega með sjúklingnum á breytingarfasanum. Gagnlegt getur verið til leiðbeiningar að athuga eftirfarandi tillögu um hvernig bera skuli sig að við meðferðarskiptin. Fyrst ber að minnka innrennsli treprostiníls hægt og rólega um 2,5 ng/kg/mín. Eftir að nýi treprostiníl skammturinn hefur verið notaður minnst í 1 klst. má hefja epóprostenól meðferðina með skammti að hámarki 2 ng/kg/mín. Þar á eftir skal minnka treprostiníl skammtinn með að minnsta kosti 2 klst. millibili og á sama tíma er epóprostenól skammturinn smátt og smátt aukinn eftir að upphafsskammtinum hefur verið haldið í minnst eina klst.

Aðferð við lyfjagjöf:

Lyfjagjöf með samfelldu innrennsli undir húð

REMODULIN er gefið með samfelldu innrennsli undir húð um hollegg undir húð með því að nota innrennslisdælu sem sjúklingurinn ber á sér.
Til þess að forðast hugsanlegar truflanir á inngjöf lyfsins verður sjúklingur að hafa aðgang að innrennslisdælu og innrennslissettum til vara til að gefa lyfið undir húð ef slys verður til þess að gjafarbúnaðurinn virki ekki.

Innrennslisdælan sem sjúklingur ber á sér til að gefa óþynnt REMODULIN undir húð skal vera:
1) lítil og létt,
2) fær um að aðlaga innrennslishraðann í þrepum sem nema u.þ.b. 0,002 ml/klst.,
3) búin viðvörunarbúnaði sem lætur vita um stíflun, þverrandi rafhlöðu, forritunarvillu og vélarbilun,
4) nákvæm þannig að forritaður inngjafarhraði haldist innan +/- 6%,
5) knúin jákvæðum þrýstingi (samfelldum eða tifandi),

Geymirinn verður að vera gerður úr pólývínýlklóríði, pólýprópýleni eða gleri.
Þjálfa verður sjúklinga vandlega í að nota og stilla dæluna og að tengja og annast um innrennslissettið.

Ef innrennslislínan er skoluð meðan hún er tengd við sjúklinginn getur það leitt til ofskömmtunar af vangá.
Innrennslishraði ∇ (ml/klst.) er reiknaður út með því að nota eftirfarandi formúlu:

∇ (ml/klst.) = D (ng/kg/mín.) x W (kg) x [0,00006/REMODULIN styrkur (mg/ml)]

D = ávísaður skammtur í ng/kg/mín.
W = líkamsþyngd sjúklingsins í kg
REMODULIN fæst í styrknum 1, 2,5, 5 og 10 mg/ml.

Til innrennslis undir húð er REMODULIN **gefið án frekari þynningar** á reiknuðum innrennslishraða undir húð (ml/klst.) sem byggist á skammti sjúklings (ng/kg/mín.), þyngd (kg) og styrknum í hettuglasinu (mg/ml) af REMODULIN sem verið er að nota. Meðan á notkun stendur má gefa eina pakkningu (sprautu) af óþynntu REMODULIN á allt að 72 klst. við 37°C.
Innrennslishraði undir húð er reiknaður út með því að nota eftirfarandi formúlu:

$$\textbf{Innrennslis-hraði undir húð}\ (\text{ml/klst.}) = \frac{\textbf{Skammtur}\ (\text{ng/kg/mín.}) \times \textbf{Þyngd}\ (\text{kg}) \times \textbf{0,00006*}}{\textbf{Styrkur í REMODULIN hettuglasi}\ (\text{mg/ml})}$$

**Umreiknistuðull 0,00006 = 60 mín./klst. x 0,000001 mg/ng*

Dæmi um útreikninga á ***innrennsli undir húð*** eru sem hér segir:

Dæmi 1:

Þegar um er að ræða 60 kg einstakling og ráðlagður upphafsskammtur er 1,25ng/kg/mín. við notkun á REMODULIN hettuglasi með styrknum 1 mg/ml væri innrennslishraðinn reiknaður út sem hér segir:

$$\textbf{Innrennslis-hraði undir húð (ml/klst.)} = \frac{\textbf{1,25}\ \text{ng/kg/mín.} \quad \textbf{x} \quad \textbf{60}\ \text{kg} \quad \textbf{x} \quad \textbf{0,00006}}{\textbf{1}\ \text{mg/ml}} = \textbf{0,005}\ \text{ml/klst.}$$

<u>Dæmi 2</u>:
Þegar um er að ræða 65 kg einstakling og skammtur er 40 ng/kg/mín. við notkun á REMODULIN hettuglasi með styrknum 5 mg/ml væri innrennslishraðinn reiknaður út sem hér segir:

$$\textbf{Innrennslis-hraði undir húð (ml/klst.)} = \frac{\textbf{40}\ \text{ng/kg/mín.} \quad \textbf{x} \quad \textbf{65}\ \text{kg} \quad \textbf{x} \quad \textbf{0,00006}}{\textbf{5}\ \text{mg/ml}} = \textbf{0,031}\ \text{ml/klst.}$$

Í töflu 1 má finna leiðbeiningar um inngjafarhraða við innrennsli REMODULIN 1 mg/ml **undir húð** hjá sjúklingum með mismunandi líkamsþyngd sem samsvarar skömmtum allt upp í 42,5 ng/kg/mín.

Tafla 1

Stilling innrennslishraða dælu undir húð (ml/klst.) fyrir REMODULIN þegar notað er treprostiníl í styrknum 1 mg/ml

Þyngd sjúklings (kg)

Skammtur (ng/kg/mín.)	**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

Skyggðu reitirnir sýna mesta innrennslishraða sem ein sprauta sem skipt er um á þriggja daga fresti ræður við

Lyfjagjöf með samfelldu innrennsli í bláæð með ytri dælu sem sjúklingurinn ber á sér

Remodulin er gefið með samfelldu innrennsli um æðalegg í miðlæga bláæð með því að nota ytri innrennslisdælu sem sjúklingur ber á sér. Einnig má gefa lyfið tímabundið um hollegg í útlæga bláæð, sem æskilegast er að koma fyrir í stórri bláæð. Sé innrennsli í útlæga bláæð haldið áfram lengur en í fáeinar klukkustundir getur það haft í för með sér aukna hættu á segabláæðabólgu (sjá kafla 4.8).

Til þess að forðast hugsanlegar truflanir á inngjöf lyfsins verður sjúklingur að hafa aðgang að innrennslisdælu og innrennslissettum til vara ef gjafarbúnaðinn virkar ekki.

Almennt skal ytri innrennslisdælan sem sjúklingur ber á sér til að gefa þynnt Remodulin í bláæð vera:

1) lítil og létt,
2) fær um að aðlaga innrennslishraðann í þrepum sem nema u.þ.b. 0,05 ml/klst. Búast má við að dæmigerður rennslishraði verði á bilinu 0,4 ml til 2 ml á klst.,
3) búin viðvörunarbúnaði sem lætur vita um stíflun/stöðvun lyfjagjafar, þverrandi rafhlöðu, forritunarvillu og vélarbilun,
4) nákvæm í lyfjagjöf þannig að vikmörk skammtsins á klukkustund séu innan við ±6%,
5) knúin jákvæðum þrýstingi. Geymirinn á að vera gerður úr pólývínylklóríði, pólýprópýleni eða gleri.

Remodulin ber að þynna annað hvort með sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 0,9% (w/v) natríumklóríð stungulyfi og gefa skal það í bláæð með samfelldu innrennsli um inniliggjandi æðalegg, sem komið er fyrir með skurðaðgerð í miðlæga bláæð, eða tímabundið um hollegg í útlæga bláæð, með hjálp innrennslisdælu sem ætluð er til lyfjagjafar í bláæð.

Við notkun á viðeigandi ytri innrennslisdælu sem sjúklingurinn ber á sér og geymi ber fyrst að velja fyrirfram ákveðinn innrennslishraða í bláæð svo innrennslistíminn verði í samræmi við það sem æskilegt er. Eftir að Remodulin hefur verið þynnt má notkun þess að hámarki vara í 24 klst. (sjá kafla 6.3).

Dæmigerðir geymar í innrennsliskerfum í bláæð eru 20, 50 eða 100 ml að rúmmáli. Þegar nauðsynlegur innrennslishraði í bláæð (ml/klst.) og skammtur (ng/kg/mín.) og þyngd (kg) sjúklingsins liggja fyrir er unnt að reikna út styrk þynnts Remodulin innrennslislyfs í bláæð (mg/ml) með því að nota eftirfarandi formúlu:

1. skref

$$\textbf{Styrkur þynnts Remodulin innrennslislyfs í bláæð} \text{ (mg/ml)} = \frac{\textbf{Skammtur} \text{ (ng/kg/mín.)} \times \textbf{Þyngd} \text{ (kg)} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{Innrennslishraði í bláæð} \text{ (ml/klst.)}}$$

Magnið af Remodulin sem þarf til að útbúa þann styrk sem þarf af þynntu Remodulin innrennslislyfi í bláæð fyrir tiltekna stærð af geymi má síðan reikna út með því að nota eftirfarandi formúlu:

2. skref

$$\textbf{Magn af Remodulin} \text{ (ml)} = \frac{\textbf{Styrkur þynnts Remodulin innrennslislyfs í bláæð} \text{ (mg/ml)}}{\textbf{Styrkur í Remodulin hettuglasi} \text{ (mg/ml)}} \times \textbf{Heildarrúmmál þynntrar Remodulin lausnar í geymi} \text{ (ml)}$$

Útreiknuðu magni af Remodulin er síðan bætt í geyminn ásamt nægilega miklu rúmmáli af þynningarvökva (sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 0,9% natríumklóríð stungulyfi) til að ná því heildarrúmmáli sem óskað er í geyminum.

Dæmi um útreikninga fyrir ***innrennslislyf í bláæð*** eru sem hér segir:

Dæmi 3:
Þegar um er að ræða 60 kg einstakling sem notar skammtinn 5 ng/kg/mín., fyrirframákveðinn innrennslishraði í bláæð er 1 ml/klst. og geymirinn 50 ml, væri styrkur þynntrar Remodulin innrennslislausnar í bláæð reiknaður út sem hér segir:

1. skref

$$\textbf{Styrkur þynnts Remodulin innrennslislyfs í bláæð} \text{ (mg/ml)} = \frac{\textbf{5} \text{ ng/kg/mín.} \times \textbf{60} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{1} \text{ ml/klst.}} = \textbf{0,018} \text{ mg/ml (18.000 ng/ml)}$$

Magnið af Remodulin (þegar notað er hettuglas með styrknum 1 mg/ml) sem þarf til að ná 0,018 mg/ml heildarstyrk þynnts Remodulin og 50 ml heildarrúmmáli væri reiknað út sem hér segir:

2. skref

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

Réttur styrkur af þynntu Remodulin innrennslislyfi í bláæð fyrir einstaklinginn í dæmi 3 væri þannig útbúinn með því að bæta 0,9 ml af 1 mg/ml Remodulin í geymi við hæfi ásamt

nægilegu rúmmáli af þynningarvökva til að ná heildarrúmmáli sem nemur 50 ml í geyminum. Flæðishraði dælunnar í þessu dæmi væri stilltur á 1 ml/klst.

<u>Dæmi 4</u>:
Þegar um er að ræða 75 kg einstakling sem notar skammtinn 30 ng/kg/mín., fyrirframákveðinn innrennslishraði í bláæð er 2 ml/klst. og geymirinn 100 ml, væri styrkur þynntrar Remodulin innrennslislausnar í bláæð reiknaður út sem hér segir:

<u>1. skref</u>

$$\textbf{Styrkur þynnts Remodulin innrennslislyfs í bláæð (mg/ml)} = \frac{\textbf{30}\ \text{ng/kg/mín.} \quad \textbf{x} \quad \textbf{75}\ \text{kg} \quad \textbf{x} \quad \textbf{0,00006}}{\textbf{2}\ \text{ml/klst.}} = \textbf{0,0675}\ \text{mg/ml}\ (67.500\ \text{ng/ml})$$

Magnið af Remodulin (þegar notað er hettuglas með styrknum 2,5 mg/ml) sem þarf til að ná 0,0675 mg/ml heildarstyrk þynnts Remodulin og 100 ml heildarrúmmáli væri reiknað út sem hér segir:

<u>2. skref</u>

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

Réttur styrkur af þynntu Remodulin innrennslislyfi í bláæð fyrir einstaklinginn í dæmi 4 væri þannig útbúinn með því að bæta 2,7 ml af 2,5 mg/ml Remodulin í geymi við hæfi ásamt nægilegu rúmmáli af þynningarvökva til að ná heildarrúmmáli sem nemur 100 ml í geyminum. Flæðishraði dælunnar í þessu dæmi væri stilltur á 2 ml/klst.

Í töflu 2 má finna leiðbeiningar varðandi Remodulin 1 mg/ml þegar ætlunin er að þynna rúmmál (ml) Remodulin fyrir 20 ml, 50 ml eða 100 ml geyma (innrennslishraði 0,4, 1 eða 2 ml/klst.) fyrir sjúklinga með mismunandi líkamsþyngd sem samsvarar skömmtum allt upp í 42,5 ng/kg/mín.

Tafla 2

Rúmmál (ml) af Remodulin 1,0 mg/ml sem þynna á í kasettum eða sprautum **20 ml (innrennslishraði 0,4 ml/klst.), 50 ml (innrennslishraði 1 ml/klst.), 100 ml kasetta (innrennslishraði 2 ml/klst.)**																
Skammtur (ng/ kg/ (mín.)	**Þyngd sjúklings (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

<u>Þjálfun fyrir sjúklinga sem fá samfellt innrennsli í bláæð með ytri dælu sem sjúklingurinn ber á sér</u>

Teymið sem sér um meðferðina verður að tryggja að sjúklingurinn fái ítarlega þjálfun og sé hæfur til að nota þann innrennslisbúnað sem verður fyrir valinu. Halda skal áfram að veita einstaklingsbundnar leiðbeiningar og eftirlit þar til sjúklingurinn er metinn hæfur til að skipta um innrennsli, breyta flæðishraða/skömmtum samkvæmt fyrirmælum og bregðast við algengum viðvörunum frá búnaðinum. Nauðsynlegt er að þjálfa sjúklinga í réttum aðferðum til að gæta smitgátar við að undirbúa geyminn fyrir Remodulin innrennslislyfið og innrennslisslöngur og tengi fyrir notkun. Láta verður sjúklingi í té skriflegar leiðbeiningar, annað hvort frá framleiðanda dælunnar eða með sérsniðnum ráðleggingum frá lækninum sem ávísar lyfinu. Leiðbeiningarnar þurfa m.a. að innihalda umfjöllun um nauðsynlegar aðgerðir við venjulega lyfjagjöf, ráðleggingar um hvernig bregðast eigi við stíflum og öðrum viðvörunum frá dælunni og ítarlegar upplýsingar um hvern hafa skuli samband við í neyðartilvikum.

Lágmörkun áhættu á æðaleggstengdum sýkingum í blóðrás <u>þegar notuð er ytri dæla sem sjúklingurinn ber á sér</u>

Veita þarf eftirfarandi atriðum sérstaka athygli til að hjálpa til við að lámarka hættuna á æðaleggstengdum sýkingum í blóðrás hjá sjúklingum sem fá Remodulin með innrennsli í bláæð þegar notuð er ytri dæla sem sjúklingurinn ber á sér (sjá kafla 4.4). Þessar ráðleggingar samræmast núverandi leiðbeiningum um bestu starfshætti til að fyrirbyggja æðaleggstengdar sýkingar í blóðrás og meðal efnisatriða eru:

Almennar meginreglur

- notkun á æðalegg í miðlæga bláæð, sem er búinn hulsu og ætlaður til þræðingar undir húð, með lágmarksfjölda af opum.
- notkun á sæfðum hlífðarklæðnaði og dúkum við innþræðingu æðaleggsins í miðlæga bláæð.
- gott handahreinlæti og smitsæfðar aðferðir við innþræðingu, skipti, aðgengi og viðgerðir á æðaleggnum eða þegar íkomustaður æðaleggsins er skoðaður og/eða settar á hann umbúðir.
- nauðsyn þess að nota sæfða grisju (sem skipt er um á tveggja daga fresti) eða sæfðar og gegnsæjar hálfgegndræpar umbúðir (sem skipt er um að minnsta kosti á sjö daga fresti) til að hylja íkomustað æðaleggsins.
- nauðsyn þess að skipta um umbúðir ávallt þegar þær verða rakar, losna, óhreinkast eða eftir skoðun á íkomustaðnum.
- að ekki skuli bera staðbundinn sýklalyfsáburð eða krem á íkomustaðinn þar sem þau geta stuðlað að sveppasýkingum og gert bakteríur þolnar gegn sýklalyfjum.

Tímalengd notkunar á þynntri Remodulin lausn

- hámarkstími sem lyfið er í notkun eftir þynningu má ekki vera lengri en 24 klst.

Notkun á 0,2 míkrona síu í innrennslislínunni

- setja ber 0,2 míkrona síu milli innrennslisslöngunnar og æðaleggskranans og skipta skal um hana á 24 klst. fresti á sama tíma og skipt er um innrennslisgeymi.

Að auki eru tvær frekari ráðleggingar sem gætu verið mikilvægar til að fyrirbyggja vatnsbornar Gram-neikvæðar sýkingar í blóðrásinni og varða umhirðu um æðaleggskranann. Meðal þeirra eru:

Notkun á kranakerfi sem lokað er með klofinni skipt

- notkun á lokuðu kranakerfi (helst með klofinni skipt frekar en með aflfræðilegum lokubúnaði) tryggir að holrúm æðaleggsins sé innsiglað í hvert sinn sem innrennsliskerfið er aftengt. Þetta fyrirbyggir hættu á snertingu við örverumengun.
- skipta ber um kranabúnaðinn sem lokað er með klofinni skipt á 7 daga fresti.

Skrúfuð tengi (Luer Lock) í innrennsliskerfinu

Hættan á mengun af vatnsbornum Gram-neikvæðum örverum er líkleg til að aukast ef skrúfað tengi er blautt þegar skipt er annað hvort um innrennslislínu eða lokaða kranann. Því ber að gæta að eftirfarandi:

- ráða skal frá því að fleyta og dýfa innrennsliskerfinu í vatn á þeim stað sem það tengist æðaleggskrananum.
- þegar skipt er um lokaða kranabúnaðinn má ekki vera neitt vatn sýnilegt í þráðum skrúfaða tengisins.
- einungis skal aftengja innrennslislínuna frá lokaða kranabúnaðinum einu sinni á 24 klst. fresti þegar skipt er um.

Lyfjagjöf með samfelldu innrennsli í bláæð með algjörlega innvortis ígræðanlegri dælu sem er ætluð til gjafar á Remodulin í bláæð.

Remodulin er hægt að gefa með samfelldu innrennsli um hollegg í miðlæga bláæð með ígræðanlegri innrennslisdælu sem er algjörlega innvortis, komið fyrir með skurðaðgerð, ætluð til gjafar á Remodulin í bláæð og búin viðvörunarkerfi (sem varar bæði við stíflum og lítilli hleðslu á rafhlöðu) og innri 0,22 µm síu til að takmarka hættu á sýkingum í blóðrásinni. Ígræðanlegar dælur með föstum rennslishraða eru fáanlegar með mismunandi rýmd geymis/ af mismunandi gerðum til að gera innrennsli viðeigandi stakra skammta kleift og forðast ofskömmtun og undirskömmtun. Endingartími skiptarveggjarins á að vera minnst 500 ástungur fyrir áfyllingarop, 250 ástungur fyrir holleggjarop.

Fara skal nákvæmlega eftir leiðbeiningum í handbók framleiðanda dælunnar um undirbúning, ígræðslu, eftirlit og áfyllingu dælunnar.

Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga um rannsóknir á stöðugleika er æskilegra, ef unnt er, að nota hærri styrk en 0,5 mg/ml við áfyllingu geymis ígræðanlegrar dælu (sjá kafla 6.3). Ítarlegar upplýsingar um útreikninga út frá þyngd og eiginleika dælunnar er að finna í handbók framleiðanda dælunnar.

Samfellt innrennsli í bláæð með ígræðanlegri dælu skal takmarka við valda sjúklinga sem geta þolað aðgerðina sjálfa og sem þegar hefur verið sýnt fram á að þoli treprostiníl, sem komast í stöðugt ástand með innrennsli treprostiníls og hafa óþol fyrir, henta ekki í eða neita gjöf undir húð eða gjöf í bláæð utan frá.

Upphafsskammturinn með ígræðanlegu dælunni er sá sami og stöðugur skammtur sem gefinn er með ytri innrennslisdælum þegar skipt er um aðferð. Ígræðanlega dælan er ekki ætluð til aðlögunar upphafsskammts.

Aðeins til þess hæfir læknar með þjálfun í notkun og starfrækslu innrennsliskerfisins skulu framkvæma ígræðslu innrennslisdælunnar.

Áfylling dælunnar skal aðeins framkvæmd á sjúkrahúsum af til þess hæfu heilbrigðisstarfsfólki með þjálfun í notkun og starfrækslu innrennsliskerfisins í samræmi við notkunarleiðbeiningar framleiðanda og sem er undir það búið að meðhöndla fylgikvilla sem gætu komið upp ef treprostiníli er óvart dælt inn eða lekur í svæðið undir húðinni í kringum dæluna.

Í ígræðanlegum innrennslisdælum með fastan rennslishraða geta komið upp frávik í innrennslishraða meðan á notkun þeirra stendur. Örugg klínísk notkun á ígræddri dælu er tryggð með því að bera saman raunverulegan klínískan rennslishraða eins og hann er mældur af heilbrigðisstarfsmanni sem kann á dæluna við hverja áfyllingu með tilliti til þess lyfjamagns sem eftir er í dælunni. Fylgja verður handbók framleiðanda dælunnar við hverja áfyllingu til að ákvarða viðeigandi aðgerð sem á að framkvæma.
Upplýsa skal sjúklinginn um að hann verði strax að hafa samband við sjúkrahúsið sem meðhöndlar hann ef viðvörun um stíflu er gefin.

4.3 Frábendingar

- Þekkt ofnæmi fyrir treprostiníli eða einhverju hjálparefnanna.
- Lungnaháþrýstingur sem tengist stíflusjúkdómi í bláæðum.
- Hjartabilun vegna alvarlegrar starfstruflunar á vinstri slegli.
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).
- Virkt sár í meltingarvegi, blæðing innan höfuðkúpu, áverki eða annar blæðingarsjúkdómur.
- Meðfæddir eða áunnir lokugallar ásamt klínískt viðeigandi starfstruflunum í hjartavöðva sem ekki tengjast lungnaháþrýstingi.
- Alvarlegur kransæðasjúkdómur eða hvikul hjartaöng; hjartadrep á síðustu sex mánuðum; vantempruð hjartabilun ef ekki undir nánu læknisefirliti; alvarlegar hjartsláttartruflanir; áföll í heilaæðum (t.d. skammvinn blóðþurrðarköst, heilaslag (stroke)) á síðustu þremur mánuðum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við ákvörðun um að hefja meðferð með REMODULIN á að hafa í huga miklar líkur á að halda verði samfelldu innrennsli áfram í langan tíma. Því verður að skoða gaumgæfilega getu sjúklingins til að sætta sig við og bera ábyrgð á inniliggjandi hollegg og innrennslisbúnaði.

Treprostiníl er öflugt æðavíkkandi lyf í lungum og í blóðrásinni almennt.
Hjá sjúklingum sem eru með lágan blóðþrýsting gæti meðferð með treprostiníli aukið hættuna á lágþrýstingi. Meðferð er ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með lægri blóðþrýsting í slagbili en 85 mmHg.

Mælt er með að fylgjast ávallt með blóðþrýstingi og hjartsláttartíðni meðan verið er að breyta skammti og gefa þau fyrirmæli að stöðva innrennslið ef einkenni um lágþrýsting koma fram eða ef slagbilsþrýstingur mælist 85 mmHg eða lægri.

Sé snögglega hætt að nota REMODULIN eða skammtur þess skyndilega minnkaður umtalsvert getur lungnaháþrýstingur tekið sig upp á ný (sjá kafla 4.2).

Ef sjúklingur fær lungnabjúg meðan hann fær meðferð með REMODULIN verður að taka til athugunar möguleikann á tengdum stíflusjúkdómi í lungnabláæðum. Hætta skal meðferð.

Hjá of feitum sjúklingum (líkamsþyngdarstuðull, BMI, hærra en 30 kg/m^2) er úthreinsun treprostiníls hægari.

Gagnsemi REMODULIN meðferðar undir húð hjá sjúklingum með mjög alvarlegan lungnaháþrýsting (í starfsgetuflokki IV skv. flokkunarkerfi NYHA) hefur ekki verið staðfest.

Hlutfall virkni/öryggis fyrir REMODULIN hefur ekki verið rannsakað þegar samfara lungnaháþrýstingi er fyrir hendi vinstri-hægri samveita í hjarta, portæðarháþrýstingur eða HIV sýking.

Fara ber varlega við val á skammtastærð fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Ráðlagt er að gæta varúðar við aðstæður þar sem treprostiníl gæti aukið hættuna á blæðingum með því að hamla samloðun blóðflagna.

Lyfið inniheldur 74,04 mg af natríum í hverjum 20 ml sem jafngildir 3,8% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Samhliðagjöf á hemli cýtókróm P450 (CYP) 2C8 ensímsins (t.d. gemfíbrózíl) getur aukið útsetningu (bæði C_{max} og AUC) fyrir treprostiníli. Líklegt er að aukin útsetning valdi aukningu aukaverkana sem tengjast gjöf á treprostiníli. Íhuga skal skammtaminnkun á treprostiníli (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf á virkja CYP2C8 ensímsins (t.d. rífampicín) getur minnkað útsetningu fyrir treprostiníli. Talið er líklegt að minni útsetning dragi úr klínískum áhrifum lyfsins. Íhuga skal skammtaaukningu á treprostiníli (sjá kafla 4.5).

Aukaverkanir sem rekja má til búnaðarins til að gefa lyfið í bláæð:

Greint hefur verið frá æðaleggstengdum sýkingum í blóðrás og sýklasótt hjá sjúklingum sem fá Remodulin sem innrennslislyf í miðlæga bláæð. Þessi áhætta er rakin til lyfjagjafarkerfisins. Í aftursýnni könnun sem Bandaríska sjúkdómaeftirlitið, CDC (Center for Disease Control), framkvæmdi á sjö meðferðarsetrum í Bandaríkjunum þar sem Remodulin innrennslislyf í bláæð var notað með ytri dælu sem sjúklingurinn ber á sér til meðferðar við lungnaháþrýstingi reyndist nýgengi æðaleggstengdra sýking í blóðrás vera 1,10 tilvik á hverjum 1000 æðaleggsdögum. Meðferðaraðilar þurfa að vera meðvitaðir um hinar margbreytilegu Gram-neikvæðu og Gram-jákvæðu lífverur sem geta sýkt sjúklinga með inniliggjandi æðalegg í miðlæga bláæð í langan tíma og því er samfellt innrennsli óþynnts Remodulins undir húð æskilegasta íkomuleiðin.

Hættan á sýkingum, þar með talið blóðrásarsýkingum, er talsvert minni með ígræddri dælu sem er algjörlega innvortis en með ytri dælu sem sjúklingurinn ber á sér.

Teymið sem sér um meðferðina verður að tryggja að sjúklingurinn fái ítarlega þjálfun og sé hæfur til að nota þann innrennslisbúnað sem verður fyrir valinu (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tengsl sem ber að taka til athugunar

+ Þvagræsilyf, blóðþrýstingslækkandi lyf eða önnur æðavíkkandi lyf
Samhliðagjöf REMODULIN með þvagræsilyfjum, blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða öðrum æðavíkkandi lyfjum eykur hættuna á lágþrýstingi.

+ Lyf sem hindra samloðun blóðflagna og segavarnarlyf
Treprostiníl gæti hamlað starfsemi blóðflagna. Samhliðagjöf REMODULIN og lyfja sem hindra samloðun blóðflagna, þ.m.t. bólgueyðandi verkjalyfja, köfnunarefnisoxíðgjafa eða segavarnarlyfja, gæti aukið hættuna á blæðingum. Fylgjast ber gaumgæfilega með sjúklingum sem taka segavarnarlyf í samræmi við hefðbundið læknisfræðilegt verklag sem ráðlagt er við eftirlit með slíkum meðferðum. Forðast skal samhliðanotkun annarra blóðflagnahemla fyrir sjúklinga sem taka segavarnarlyf. Samfellt innrennsli af treprostiníli undir húð hafði engin áhrif á lyfhrif og lyfjahvörf staks skammts (25 mg) af warfaríni. Engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanlegar milliverkanir sem leiða til aukinnar blæðingarhættu ef treprostiníli er ávísað með köfnunarefnisoxíðgjöfum.

+ Fúrósemíð
Úthreinsun treprostiníls úr plasma getur minnkað smávægilega hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með fúrósemíði. Þessi milliverkun stafar líklega af einhverjum sameiginlegum umbrotaþáttum beggja efnasambandanna (glúkúronsamtenging karboxýlathópsins).

+ Virkjar/hemlar cýtókróm P450 (CYP) 2C8 ensíms
Gemfíbrózíl – lyfjahvarfarannsóknir hjá mönnum með treprostiníldíólamíni til inntöku bentu til þess að samhliðagjöf á gemfíbrózíli, hemli cýtókróm P450 (CYP) 2C8 ensíms, tvöfaldaði útsetninguna (bæði C_{max} og AUC) fyrir treprostiníli. Ekki hefur verið ákvarðað hvort öryggi og verkun Remodulin sem gefið er með stungu eða innrennsli (undir húð eða í bláæð) breytist af völdum hemla CYP2C8. Ef hemli CYP2C8 (t.d. gemfíbrózíl, trímetóprím og deferasírox) er bætt við eða hann tekinn úr lyfjameðferð sjúklingsins eftir skammtastillingartímabilið skal íhuga skammtaaðlögun á treprostiníli.

Rífampicín – lyfjahvarfarannsóknir hjá mönnum með treprostiníldíólamíni til inntöku bentu til þess að samhliðagjöf á rífampicíni, virkja CYP2C8 ensíms, minnkaði útsetningu fyrir treprostiníli (um u.þ.b. 20%). Ekki hefur verið ákvarðað hvort öryggi og verkun Remodulin sem gefið er með stungu eða innrennsli (undir húð eða í bláæð) breytist af völdum rífampicíns. Ef rífampicíni er bætt við eða tekið úr lyfjameðferð sjúklingsins eftir skammtastillingartímabilið skal íhuga skammtaaðlögun á treprostiníli.

Virkjar CYP2C8 (t.d. fenýtóín, carbamazepín, fenóbarbítal og jóhannesarjurt) geta minnkað útsetningu fyrir treprostiníli. Ef CYP2C8 virkja er bætt við eða hann tekinn úr lyfjameðferð sjúklingsins eftir skammtastillingartímabilið skal íhuga skammtaaðlögun á treprostiníli.

+ Bósentan
Í lyfjahvarfarannsókn hjá mönnum, sem gerð var með bósentani (250 mg/dag) og treprostiníldíólamíni (skammtur til inntöku 2 mg/dag), komu ekki fram neinar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir á milli treprostiníls og bósentans.

+ Síldenafíl
Í lyfjahvarfarannsókn hjá mönnum, sem gerð var með síldenafíli (60 mg/dag) og treprostiníldíólamíni (skammtur til inntöku 2 mg/dag), komu ekki fram neinar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir á milli treprostiníls og síldenafíls.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun treprostiníls á meðgöngu.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi niðurstöður úr dýrarannsóknum um áhrif lyfsins á meðgöngu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Einungis skal nota Remodulin á meðgöngu ef hugsanleg gagnsemi fyrir móður réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Konur á barneignaraldri
Mælt er með að nota getnaðarvarnir meðan meðferð með REMODULIN varir.

Brjóstagjöf
Ekki er vitað hvort treprostiníl skilst út í brjóstamjólk kvenna. Ráðleggja ber konum með barn á brjósti sem taka REMODULIN að hætta brjóstagjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þegar meðferð er hafin eða skammtar aðlagaðir geta komið fram aukaverkanir á borð við lágþrýsting eða sundl sem geta skert hæfni til að aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í samanburðarrannsóknum með lyfleysu og eftir markaðssetningu með treprostiníli er raðað eftir tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Sundl	Algengar
Hjarta	Hjartabilun við hátt útfall (high output)	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Æðavíkkun, roði	Mjög algengar
	Lágþrýstingur	Algengar
	Blæðingartilvik§	Algengar
	Segabláæðabólga*	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Niðurgangur, ógleði	Mjög algengar
	Uppköst	Algengar
Húð og undirhúð	Útbrot	Mjög algengar
	Kláði	Algengar
	Almenn útbrot (dröfnu- eða örðuútbrot)	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Kjálkaverkur	Mjög algengar
	Vöðvaverkir, liðverkir	Algengar
	Verkur í útlimum	Algengar
	Beinverkir	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkir á innrennslisstað, viðbrögð á innrennslisstað, blæðing eða margúll	Mjög algengar
	Bjúgur	Algengar
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Blóðrásarsýking tengd æðalegg í miðlægri bláæð, sýklasótt, bakteríudreyri**	Tíðni ekki þekkt
	Sýking á innrennslisstað, ígerð á innrennslisstaðnum undir húð	Tíðni ekki þekkt
	Húðbeðsbólga	Tíðni ekki þekkt

* Greint hefur verið frá tilvikum segabláæðabólga í tengslum við innrennsli í útlægar bláæðar
**** Greint hefur verið frá lífshættulegum og banvænum tilvikum**
§ Sjá kaflann «Lýsing á völdum aukaverkunum»

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blæðingartilvik
Blæðingartilvik reyndust algeng eins og búast má við hjá sjúklingaþýði þar sem stór hluti sjúklinga er meðhöndlaður með segavarnarlyfjum. Vegna áhrifa sinna á samloðun blóðflagna gæti Remodulin aukið hættuna á blæðingum, eins og sést á auknu nýgengi blóðnasa og blæðinga í meltingarvegi (þ.m.t. blæðinga í maga og görnum, blæðinga í endaþarmi, blæðinga úr tannholdi og sortusaur) í klínískum samanburðarrannsóknum. Einnig var tilkynnt um blóðhósta, blóðuppköst og blóð í þvagi, en þessar verkanir komu fram í sömu eða lægri tíðni en í lyfleysuhópnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is

4.9 Ofskömmtun

Einkenni ofskömmtunar REMODULIN eru svipuð þeim verkunum sem líklegar eru til að leggja hömlur á stækkun skammta; meðal þeirra eru roði, höfuðverkur, lágþrýstingur, ógleði, uppköst og niðurgangur. Sjúklingar sem verða varir við einkenni um ofskömmtun eiga samstundis að minnka eða hætta að nota skammtinn af treprostiníli eftir því hversu alvarleg einkennin eru þar til einkenni ofskömmtunar hafa hjaðnað. Hefja ber skammtagjöf aftur með varúð undir stjórn læknis og fylgjast vandlega með því hvort óæskileg einkenni komi aftur fram hjá sjúklingum.
Ekkert mótlyf er þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf sem hindra samloðun blóðflagna, önnur en heparín.
ATC flokkur: B01A C21

Verkunarháttur: Treprostiníl er prostacýklín hliðstæða.
Það hefur bein æðavíkkandi áhrif á lungnablóðrásina og blóðrásina almennt og hindrar samloðun blóðflagna.

Hjá dýrum minnka æðavíkkandi áhrifin eftirhleðslu í hægri og vinstri slegli og auka hjartaafköst og slagmagn (stroke volume). Áhrif treprostiníls á hjartsláttartíðni hjá dýrum eru mismunandi eftir skammti.
Ekki hefur orðið vart neinna meiri háttar áhrifa á hjartaleiðni.

Rannsóknaniðurstöður um virkni hjá fullorðnum með lungnaháþrýsting

Rannsóknir þar sem Remodulin var gefið undir húð

Tvær fasa III slembiraðaðar, tvíblindar, klínískar prófanir með samanburði við lyfleysu hafa verið gerðar á REMODULIN (treprostiníli) með samfelldu innrennsli undir húð þar sem þátt tóku einstaklingar með stöðugan lungnaháþrýsting. Alls voru 469 fullorðnir fengnir til þátttöku í rannsóknunum tveimur: 270 voru haldnir sjálfvöktum eða ættgengum lungnaháþrýstingi (treprostiníl hópur = 134 sjúklingar; lyfleysuhópur = 136 sjúklingar), 90 sjúklingar voru haldnir lungnaháþrýstingi ásamt bandvefssjúkdómi (einkum herslishúð) (treprostiníl hópur = 41 sjúklingur; lyfleysuhópur = 49 sjúklingar) og 109 sjúklingar voru haldnir lungnaháþrýstingi ásamt meðfæddum hjartasjúkdómi með vinstri-hægri samveitu (treprostiníl = 58 sjúklingar; lyfleysa 51 sjúklingur). Í upphafi var meðalvegalengd við 6 mínútna gönguþróf 326 metrar ± 5 hjá hópnum sem fékk treprostiníl með innrennsli undir húð og 327 metrar ± 6 hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Skammtur beggja meðferðanna sem verið var að bera saman var smám saman aukinn meðan á rannsókninni stóð í samræmi við einkenni lungnaháþrýstingsins og klínískt þol. Meðalskammturinn sem náðst hafði eftir 12 vikur var 9,3 ng/kg/mín. í treprostiníl hópnum og 19,1 ng/kg/mín. í lyfleysuhópnum.
Eftir 12 vikna meðferð var meðalbreytingin á 6 mínútna gönguprófinu miðað við upphafsgildi, við útreikninga sem byggðust á heildarþýðinu úr báðum tilraunum, -2 metrar ± 6,61 metrar hjá sjúklingum sem fengu treprostiníl og -21,8 metrar ± 6,18 metrar í lyfleysuhópnum. Skv. þessum niðurstöðum var meðalverkun meðferðar metin á grundvelli 6 mínútna gönguprófsins 19,7 metrar ($p = 0,0064$) samanborið við lyfleysu hjá heildarþýðinu í báðum prófunum. Meðalbreytingar samanborið við grunngildi á blóðflæðisbreytum (meðalblóðþrýstingi í lungum (PAPm), þrýstingi í hægri gátt (RAP), æðaviðnámi í lungum (PVR), útfall miðað við líkamsyfirborð (CI) og súrefnismettun í bláæðum (SvO_2) leiddi í ljós að REMODULIN gæfi betri árangur en lyfleysa. Bati á teiknum og einkennum lungnaháþrýstings (aðsvif, sundl, brjóstverkur, þreyta og andnauð) var tölfræðilega marktækur ($p< 0,0001$). Þar að auki voru andnauðar-þreytumat og Borg andnauðareinkunn betri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með REMODULIN eftir 12 vikur ($p< 0,0001$).

Í greiningu sem tók til heildarþýðisins í báðum rannsóknunum á samsettu viðmiði, þar sem tekin var saman bætt æfingageta (í 6 mínútna gönguprófi) um minnst 10% samanborið við upphafsgildi eftir 12 vikur, bati um að minnsta kosti einn NYHA flokk samanborið við upphafsgildi eftir 12 vikur og engin versnun á lungnaháþrýstingi ásamt því að engin dauðsföll væru tilkynnt fyrir 12. viku, kom fram að 15,9% einstaklinga (37/233) svöruðu meðferð með treprostiníli en 3,4% einstaklinga (8/236) svöruðu meðferð í lyfleysuhópnum. Greining á undirhópum heildarþýðisins leiddi í ljós tölfræðilega marktæk meðferðaráhrif REMODULIN samanborið við lyfleysu á 6 mínútna gönguprófi hjá undirþýði einstaklinga með sjálfvakinn eða ættgengan lungnaháþrýsting (p=0,043) en ekki hjá undirþýði einstaklinga með lungnaháþrýsting ásamt herslishúð eða meðfæddum hjartasjúkdómi.

Áhrifin sem sáust á aðalmælipunktinn (þ.e. breytingu á sex mínútna gönguvegalengd eftir 12 vikna meðferð) voru minni en sést höfðu í sögulegum samanburðartilvikum með bósentani, ílóprosti og epóprostenóli.

Engin rannsókn hefur verið gerð beinlínis til að bera saman Remodulin og epóprostenól innrennslislyf í bláæð.

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum með lungnaháþrýsting.

Engar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum með virku samanburðarlyfi hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting.

5.2 Lyfjahvörf

Hjá mönnum kemst þéttni í plasma venjulega í jafnvægi innan 15 til 18 klst. frá því að innrennsli treprostiníls annað hvort undir húð eða í bláæð er hafið. Jafnvægisþéttni treprostiníls í plasma er í hlutfalli við skammt við innrennslishraða allt frá 2,5 upp í 125 ng/kg/mín.

Gjöf REMODULIN undir húð reyndist vera líffræðilega jafngild gjöf í bláæð þegar jafnvægi hefur verið náð við notkun 10 ng/kg/mín. skammts.

Sýnilegur helmingurnartími brotthvarfs eftir gjöf undir húð var að meðaltali á bilinu frá 1,32 til 1,42 klst. eftir innrennsli í 6 klst., 4.61 klst. eftir innrennsli í 72 klst. og 2,93 klst. eftir innrennsli sem varði að minnsta kosti þrjár vikur. Að meðaltali var dreifingarrúmmál treprostiníls á bilinu 1,11 til 1,22 l/kg og úthreinsun úr plasma á bilinu 586,2 til 646,9 ml/kg/klst. Úthreinsunargildi er lægra hjá of feitum einstaklingum (BMI > 30 kg/m^2).

Í rannsókn sem fram fór á heilbrigðum sjálfboðaliðum sem gefið var [^{14}C] geislavirkt treprostiníl endurheimtust 78,6% af geislavirka skammtinum sem gefinn var undir húð í þvagi og 13,4% í saur á 224 klst. tímabili. Ekkert einstakt umbrotsefni fannst í sérstaklega miklum mæli. Fimm umbrotsefni fundust í þvagi, og voru á bilinu 10,2% til 15,5% af skammtinum sem gefinn var. Sameiginlega gáfu þessi fimm umbrotsefni heildartöluna 64,4%. Þrjú eru afurðir af oxun 3-hýdroxýloktýl hliðarkeðjunnar, eitt er glúkúronsamtengd afleiða (treprostiníl glúkúroníð) og eitt hefur ekki verið borin kennsl á. Einungis 3,7% af skammtinum endurheimtust í þvagi sem óbreytt móðurlyf.

Í sjö daga langvinnri lyfjahvarfarannsókn á 14 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu REMODULIN skammta á bilinu 2,5 til 15 ng/kg/mín. sem gefnir voru með innrennsli undir húð náði jafnvægisþéttni treprostiníls í plasma hámarksgildi tvisvar sinnum (kl. 01.00 og kl. 22.00) og lágmarksgildum tvisvar sinnum (kl. 07.00 og 16.00). Hámarksþéttnin var u.þ.b. 20% til 30% hærri en lágmarksþéttnin.

Rannsókn *in vitro* sýndi ekki fram á nein hömlunaráhrif treprostiníls á cýtókróm P450 ísóensím úr frymisnetum manna (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A).
Þar að auki hafði gjöf treprostiníls engin áhrif til framköllunar á frymisnetspróteini úr lifur, cýtókróm (CYP) P 450 innihaldi í heild eða á starfsemi ísóensímanna CYP1A, CYP2B og CYP3A.
Fram hafa farið rannsóknir á lyfjamilliverkunum við paracetamól (4 g/dag) og warfarín (25 mg/dag) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Þessar rannsóknir sýndu ekki fram á klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf treprostiníls. Í rannsókn sem gerð var með warfaríni fundust engar sýnilegar milliverkanir milli treprostiníls og warfaríns hvað lyfhrif eða lyfjahvörf varðar.

Umbrot treprostiníls fara að mestu fram fyrir tilstilli CYP2C8.

Sérstök þýði

Skert lifrarstarfsemi:
Hjá sjúklingum með portæðar-lungnaháþrýsting og væga (n=4) eða miðlungsalvarlega (n=5) skerðingu á lifrarstarfsemi jókst $AUC_{0\text{-}24\ klst.}$, þegar Remodulin var gefið sem 10 ng/kg/mín. skammtur undir húð í 150 mínútur, um 260% í fyrri hópnum og 510% í þeim seinni miðað við heilbrigða einstaklinga. Úthreinsun hjá sjúklingum með starfsbilun í lifur var allt að 80% minni en hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi:
Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem þarfnast skilunar (n=8) leiddi gjöf á stökum 1 mg skammti af treprostilíni til inntöku fyrir og eftir skilun ekki til verulegra breytinga á AUC0-inf samanborið við heilbrigða einstaklinga.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í 13 og 26 vikna rannsóknum olli samfellt innrennsli treprostiníl natríums undir húð viðbrögðum á innrennslisstað hjá rottum og hundum (bjúgur/hörundsroði, fyrirferðaraukningar/bólgur, verkir/viðkvæmni við snertingu). Í rannsóknum á hundum komu fram alvarleg klínísk áhrif (vanvirkni, uppköst, lausar hægðir og bjúgur á innrennslisstað) og dauði
(í tengslum við garnasmokkun og endaþarmssig) hjá þeim dýrum sem gefin voru ≥300 ng/kg/mín. Meðalgildi treprostiníls í plasma í jafnvægisástandi mældist 7,85 ng/ml hjá þessum dýrum. Plasmagildi af þessari stærðargráðu kunna að nást hjá mönnum sem meðhöndlaðir eru með innrennsli af Remodulin sem nemur >50 ng/kg/mín.

Þar sem ekki hefur verið sannreynt að samfelld útsetning fyrir nokkurri skammtastærð af treprostiníli hafi varað nægilega lengi í æxlunarrannsóknum á rottum kann að vera að þær rannsóknir nægi ekki til að meta hugsanleg áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu.

Engar langvinnar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta hvort treprostiníl geti haft krabbameinsvaldandi áhrif. Rannsóknir á því hvort lyfið valdi stökkbreytingum *in vitro* og *in vivo* sýndu ekki fram á að treprostiníl hefði nein stökkbreytandi eða litningabrenglandi áhrif.

Í stuttu máli má segja að forklínískar upplýsingar bendi ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat, saltsýra, metakresól, natríumhýdroxíð, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar, að undanskildu sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 0,9% (w/v) natríumklóríð stungulyfi (sjá kafla 6.6).

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol lyfsins eins og því er pakkað til sölu: 3 ár
Geymsluþol hettuglassins eftir að umbúðir eru rofnar: 30 dagar

Geymsluþol við notkun lyfsins með samfelldu innrennsli undir húð

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun staks geymis (sprautu) af óþynntu Remodulin sem gefið er undir húð í allt að 72 klst. við 37°C. Annar geymslutími og geymsluskilyrði eftir að lyfið hefur verið tekið í notkun eru á ábyrgð notanda.

Geymsluþol við notkun lyfsins með samfelldu innrennsli í bláæð með ytri dælu sem sjúklingurinn ber á sér

Sýnt hefur verið fram á að efna-, eðlis- og örverufræðilegan stöðugleika við notkun staks geymis (sprautu) af þynntri Remodulin lausn sem gefin er sem innrennsli í bláæð í allt að 48 klst. við 37°C í styrk allt niður í 0,004 mg/ml í pólývínylklóríði, pólýprópýleni og gleri. Til þess að lágmarka hættuna á sýkingum í blóðás á notkun á þynntu Remodulin hins vegar að hámarki að vara í 24 klst.
Annar geymslutími og geymsluskilyrði eftir að lyfið hefur verið tekið í notkun eru á ábyrgð notanda.

Geymsluþol við notkun í bláæð með ígræðanlegri dælu sem ætluð er til gjafar á Remodulin í bláæð.

Sýnt hefur verið fram á að efna-, eðlis- og örverufræðilegan stöðugleika við notkun á þynntri Remodulin lausn sem gefin er með innrennsli í bláæð í allt að 35 daga við 37°C og 40°C í styrk allt niður í 0,5 mg/ml í ígræddri dælu. Önnur tímalengd á geymslu lyfsins og aðrar geymsluaðstæður þess á meðan það er notað eru á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml í hettuglasi úr gegnsæju gleri af gerð I sem innsiglað er með tappa úr gúmmíi og með gulu (litakóðuðu) loki; askja með einu glasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nota á Remodulin **óþynnt** ef það er gefið með samfelldu innrennsli undir húð (sjá kafla 4.2).

Remodulin lausnina **á að þynna** með sæfðu vatni fyrir stungulyf eða 0,9% (w/v) natríumklóríð stungulyfi ef hún er gefin með samfelldu innrennsli í bláæð (sjá kafla 4.2).

Þynna skal Remodulin lausn með 0,9% (w/v) natríumklóríð stungulyfi ef hún er gefin með samfelldu innrennsli í bláæð gegnum ígrædda dælu (sjá kafla 4.2).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/05/035/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. ágúst 2005.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. júlí 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

20. september 2021.