

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REMODULIN 5 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 5 mg treprostiniel, als treprostiniel natrium.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 100 mg treprostiniel (natriumzout dat in situ is gevormd tijdens de productie van het eindproduct).

Hulpstoffen

Natrium: 78,41 mg per injectieflacon van 20 ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie
(voor subcutaan of intraveneus gebruik)

Helder en kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van idiopathische of erfelijke pulmonale arteriële hypertensie (PAH), teneinde de inspanningstolerantie en de symptomen van de ziekte te verbeteren bij patiënten geïndiceerd als New York Heart Association (NYHA) functionele klasse III.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Remodulin wordt toegediend door continue subcutane of intraveneuze infusie. Als gevolg van de risico's die samenhangen met chronische centrale veneuze verblijfskatheters, inclusief ernstige bloedbaaninfecties, is subcutane infusie (onverdund) de wijze van toediening die de voorkeur geniet en moet continue intraveneuze infusie worden gereserveerd voor patiënten die met subcutane infusie met treprostiniel zijn gestabiliseerd en die de subcutane route niet langer kunnen verdragen en bij wie deze risico's als acceptabel worden beschouwd.

De behandeling zal door een arts, ervaren in de behandeling van pulmonale hypertensie, worden geïnitieerd en gecontroleerd.

Volwassenen:

Initiatie van de behandeling voor patiënten die nog niet eerder behandeld zijn met prostacycline

De behandeling moet worden geïnitieerd onder nauwkeurige medische supervisie in een medische omgeving die intensieve zorg kan verstrekken.

De aanbevolen initiële infusiesnelheid is 1,25 ng/kg/min. Indien deze initiële dosis slecht wordt verdragen moet de infusiesnelheid worden gereduceerd tot 0,625 ng/kg/min.

Aanpassing van de dosering:

De infusiesnelheid moet onder medische supervisie worden verhoogd in stappen van 1,25 ng/kg/min per week gedurende de eerste vier weken van de behandeling en daarna met 2,5 ng/kg/min per week.

De dosering moet individueel en onder medische supervisie worden aangepast teneinde een onderhoudsdosis te bereiken waarbij de symptomen verbeteren en die door de patiënt wordt verdragen.

In de belangrijkste studies met een duur van 12 weken, werd de werkzaamheid alleen behouden door de dosis gemiddeld 3-4 maal per maand te verhogen. Het doel van voortdurende dosisaanpassingen is het bepalen van een dosis waarbij de symptomen van pulmonale arteriële hypertensie verbeteren, terwijl de excessieve farmacologische effecten van Remodulin worden geminimaliseerd.

Bijwerkingen zoals overmatig blozen, hoofdpijn, hypotensie, misselijkheid, braken en diarree zijn in het algemeen afhankelijk van de toegediende dosis treprostinil. De bijwerkingen kunnen verdwijnen naarmate de behandeling wordt voortgezet, maar indien deze aanhouden of onverdraaglijk worden voor de patiënt dient de infusiesnelheid te worden verlaagd om hun intensiteit te doen afnemen.

Gedurende de follow-up fasen van de klinische studies waren de gemiddelde bereikte doses na 12 maanden 26 ng/kg/min, na 24 maanden 36 ng/kg/min, en na 48 maanden 42 ng/kg/min.

Voor zwaarlijvige patiënten (gewicht \geq 30% méér dan het ideale lichaamsgewicht) moeten de initiële dosis en de daarna volgende dosisverhogingen op het ideale lichaamsgewicht worden gebaseerd.

Het abrupt onthouden of plotseling aanzienlijk verlagen van de dosis Remodulin kan zijn weerslag hebben op pulmonale arteriële hypertensie. Het verdient daarom aanbeveling om interruptie van Remodulin-therapie te vermijden en nadat per ongeluk een abrupte dosisreductie of -interruptie heeft plaatsgevonden de infusie van zodra mogelijk opnieuw te starten. De optimale strategie voor het opnieuw inbrengen van een infusie met Remodulin moet van geval tot geval worden bepaald door medisch gekwalificeerd personeel. In de meeste gevallen kan na een onderbreking van enkele uren de Remodulin-infusie opnieuw worden gestart met dezelfde doseringssnelheid; bij langer durende interrupties kan het noodzakelijk zijn om de dosis Remodulin opnieuw te titreren.

Ouderen

De klinische studies met Remodulin omvatten onvoldoende patiënten van 65 jaar en ouder om te bepalen of deze groep patiënten anders op de behandeling reageren dan jongere patiënten. In een farmacokinetische (FK) populatieanalyse, was de plasmaklaring van treprostinil met 20% gereduceerd. In het algemeen is voorzichtigheid geboden bij het vaststellen van de dosis voor een oudere patiënt omwille van het vaker voorkomen van een verminderde lever-, nier- en hartfunctie, van concomitante ziekten of andere medicamenteuze behandelingen.

Kinderen en adolescenten

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over patiënten jonger dan 18 jaar. Uit de beschikbare klinische gegevens kan niet worden vastgesteld of de werkzaamheid en veiligheid van het aanbevolen doseringsschema voor volwassenen, geëxtrapoleerd kan worden naar kinderen en adolescenten.

Risicopopulaties

Leverinsufficiëntie

De plasmablootstelling aan treprostinil (gebied onder de plasmaconcentratie-tijd-curve; AUC) neemt met 260% tot 510% toe bij milde tot matige leverinsufficiëntie, Child-Pugh klassen A en B, respectievelijk. Een vermindering tot 80 % van de plasmaklaring van treprostinil werd vastgesteld bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met een leverinsufficiëntie, omwille van het risico van een toename van de systemische blootstelling, hetgeen de verdraagbaarheid zou kunnen reduceren en tot een toename van dosisafhankelijke bijwerkingen zou kunnen leiden.

De initiële Remodulin dosis moet worden gereduceerd tot 0,625 ng/kg/min en de periodieke dosisverhogingen moeten voorzichtig worden doorgevoerd.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie. Treprostinil wordt niet geklaard door dialyse [zie rubriek 5.2].

Transitiemethode naar intraveneuze epoprostenol behandeling

Indien transitie naar intraveneus epoprostenol noodzakelijk is, moet de overgangsfase onder strikte medische supervisie worden uitgevoerd. Ter informatie wordt het volgende overgangsschema aanbevolen. Het treprostinil infuus moet eerst langzaam worden gereduceerd met 2,5 ng/kg/min. Na tenminste 1 uur bij deze nieuwe treprostinil dosis, kan de behandeling met epoprostenol beginnen met een maximum dosis van 2 ng/kg/min. De treprostinildosis moet dan verder worden gereduceerd op opeenvolgende intervallen van minstens 2 uur, en tegelijkertijd zal de dosis epoprostenol geleidelijk worden verhoogd, na behoud van de initiële dosis voor minstens 1 uur.

Wijze van toediening:

Toediening via continue subcutane infusie

Remodulin wordt toegediend door continue subcutane infusie met een subcutane katheter met gebruik van een ambulante infuuspomp.

Om mogelijke onderbrekingen in het toedienen van het geneesmiddel te vermijden, moet de patiënt beschikken over een reserve-infusiepomp en subcutane infusiesets in geval de toedieningsuitrusting defect raakt.

De ambulante infuuspomp, gebruikt voor het subcutaan toedienen van onverdund Remodulin moet:

- 1) klein en licht van gewicht zijn,
- 2) de mogelijkheid bieden om infusiesnelheden af te stellen met verhogingen van ongeveer 0,002 ml/h,
- 3) uitgerust zijn met een alarm om mogelijke verstoppingen, een bijna lege batterij, programmeerfouten en andere mogelijke technische defecten op te sporen,
- 4) een nauwkeurigheid hebben van tenminste +/- 6% ten opzichte van de geprogrammeerde toedieningssnelheid
- 5) positief drukgedreven zijn (continu of gepulseerd).

Het reservoir moet vervaardigd zijn uit polyvinylchloride, polypropyleen of glas.

De patiënten moeten grondig worden opgeleid voor het gebruik en het programmeren van de pomp, het aansluiten en de zorg voor de infusieset.

Het spoelen van de infusielijn terwijl deze is aangesloten op de patiënt, kan tot accidentele overdosering leiden.

De infusiesnelheden ∇ (ml/h) worden berekend met gebruik van de volgende formule:

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

D = de voorgeschreven dosis uitgedrukt in ng/kg/min

W = het lichaamsgewicht van de patiënt uitgedrukt in kg

Remodulin is verkrijgbaar in concentraties van 1, 2,5; 5 en 10 mg/ml.

Voor subcutane infusie wordt Remodulin **toegediend zonder verdere verdunning** bij een berekende subcutane infusiesnelheid (ml/h) gebaseerd op de dosis (ng/kg/min) en het gewicht (kg) van een patiënt en de sterkte (mg/ml) van het gebruikte Remodulin injectieflacon. Tijdens gebruik kan een enkel reservoir (injectiespuit) met onverdund Remodulin worden toegediend in maximaal 72 uur bij 37 °C. De subcutane infusiesnelheid wordt berekend met de volgende formule:

$$= \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Gewicht (kg)} \times 0,00006^*}{}$$

**Subcutane
infusiesnelheid**
(ml/h)

Sterkte Remodulin in injectieflacon
(mg/ml)

*Conversiefactor $0,00006 = 60 \text{ min/uur} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

Voorbeeldberekeningen voor *subcutane infusie* zijn:

Voorbeeld 1:

Voor iemand van 60 kg bij de aanbevolen startdosis van 1,25 ng/kg/min die injectieflacons met 1 mg/ml Remodulin gebruikt, wordt de infusiesnelheid als volgt berekend:

$$\begin{array}{l} \text{Subcutane} \\ \text{infusiesnelheid} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Voorbeeld 2:

Voor iemand van 65 kg bij een dosis van 40 ng/kg/min die injectieflacons met 5 mg/ml Remodulin gebruikt, wordt de infusiesnelheid als volgt berekend:

$$\begin{array}{l} \text{Subcutane} \\ \text{infusiesnelheid} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

Tabel 1 geeft richtlijnen voor Remodulin 5 mg/ml **subcutane** infusiesnelheden voor patiënten met een verschillend lichaamsgewicht, corresponderend met doses tot 80 ng/kg/min.

Tabel 1

Instelling van de infusiesnelheid van een subcutane pomp (ml/h) voor Remodulin bij een treprostinielconcentratie van 5 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Patiëntgewicht (kg)													
	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

De grijze gebieden geven de maximale infusiesnelheid weer wanneer een spuit om de drie dagen wordt vervangen.

Toediening via continue intraveneuze infusie met een externe ambulante pomp

Remodulin wordt via een centraal veneuze katheter met behulp van een externe ambulante infusiepomp via een continue intraveneuze infusie toegediend. Het mag ook tijdelijk via een perifere veneuze canule worden toegediend, bij voorkeur geplaatst in een grote ader. Het gebruik van een perifere infusie gedurende meer dan een paar uur kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op tromboflebitis (zie rubriek 4.8).

Om mogelijke onderbrekingen in de levering van het geneesmiddel te vermijden moet de patiënt beschikken over een reserve infusiepomp en reserve infusiesets voor het geval er een storing optreedt in de toedieningsapparatuur.

Over het algemeen moet de externe ambulante infusiepomp die voor het intraveneus toedienen van verdund Remodulin wordt gebruikt:

- 1) klein en licht van gewicht zijn
- 2) in staat zijn om de infusiesnelheid aan te passen in stapjes van ongeveer 0,05 ml/uur. De normale stroomsnelheid ligt tussen 0,4 ml en 2 ml per uur.
- 3) zijn voorzien van alarmen voor occlusie / geen levering, een bijna lege batterij, programmeerfout en andere mogelijke technische defecten
- 4) een leveringsnauwkeurigheid hebben van $\pm 6\%$ of beter per uurdosis
- 5) worden aangedreven door positieve druk. Het reservoir moet gemaakt zijn van polyvinylchloride, polypropyleen of glas.

Remodulin moet worden verdund met steriel water voor injectie of natriumchloride injectie 0,9% (g/v) en wordt intraveneus toegediend via een continue infusie, via een chirurgisch geplaatste centraal

veneuze verblijfskatheter of tijdelijk via een perifere veneuze canule, met behulp van een infusiepomp die is ontwikkeld voor intraveneuze levering van geneesmiddelen.

Bij gebruik van de juiste externe ambulante infusiepomp en het juiste reservoir moet eerst een van tevoren vastgestelde intraveneuze infusiesnelheid worden geselecteerd om de gewenste infusieperiode mogelijk te maken. De maximale duur van gebruik van verdund Remodulin mag niet meer zijn dan 24 uur (zie rubriek 6.3).

Normale reservoirs voor intraveneuze infusiesystemen hebben een volume van 20, 50 of 100 ml. Na het vaststellen van de vereiste intraveneuze infusiesnelheid (ml/uur) en de dosis (ng/kg/min) en het gewicht (kg) van de patiënt kan de verdunde intraveneuze concentratie Remodulin (mg/ml) worden berekend met behulp van de volgende formule:

Stap 1

$$\text{Verdunde intraveneuze Remodulin-concentratie (mg/ml)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Gewicht (kg)} \times 0,00006}{\text{Intraveneuze infusiesnelheid (ml/uur)}}$$

De hoeveelheid Remodulin die nodig is voor het maken van de vereiste verdunde intraveneuze Remodulin-concentratie voor de gegeven omvang van het reservoir kan dan worden berekend met behulp van de volgende formule:

Stap 2

$$\text{Hoeveelheid Remodulin (ml)} = \frac{\text{Verdunde intraveneuze Remodulin-concentratie (mg/ml)}}{\text{Sterkte injectieflacon Remodulin (mg/ml)}} \times \text{Totale volume verdunde Remodulin-oplossing in Reservoir (ml)}$$

Daarna wordt de berekende hoeveelheid Remodulin toegevoegd aan het reservoir samen met een voldoende hoeveelheid verdunningsmiddel (steriel water voor injectie of natriumchloride injectie 0,9%) om het gewenste totale volume in het reservoir te bereiken.

Hieronder volgen voorbeelden van berekeningen voor *intraveneuze infusie*:

Voorbeeld 3:

Voor een persoon van 60 kg met een dosis van 5 ng/kg/min, met een vooraf vastgestelde intraveneuze infusiesnelheid van 1 ml/uur en een reservoir van 50 ml wordt de verdunde intraveneuze concentratie Remodulin-oplossing als volgt berekend:

Stap 1

$$\text{Verdunde intraveneuze Remodulin-concentratie (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/uur}} = 0,018 \text{ mg/ml (18.000 ng/ml)}$$

De hoeveelheid Remodulin (bij gebruik van een injectieflacon met een sterkte van 1 mg/ml) die nodig is voor een totale concentratie verdund Remodulin van 0,018 mg/ml en een totaal volume van 50 ml wordt als volgt berekend:

Stap 2

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

De verdunde intraveneuze concentratie Remodulin voor de persoon in voorbeeld 3 moet dus worden voorbereid door het toevoegen van 0,9 ml van 1 mg/ml Remodulin aan een hiervoor geschikt reservoir samen met een voldoende hoeveelheid verdunningsmiddel voor het bereiken van een totaal volume van 50 ml in het reservoir. De stroomsnelheid van de pomp wordt in dit voorbeeld ingesteld op 1 ml/uur.

Voorbeeld 4:

Voor een persoon van 75 kg met een dosis van 30 ng/kg/min, met een vooraf vastgestelde intraveneuze infusiesnelheid van 2 ml/uur en een reservoir van 100 ml wordt de verdunde intraveneuze concentratie Remodulin-oplossing als volgt berekend:

Stap 1

$$\begin{array}{l} \text{Verdunde} \\ \text{intraveneuze} \\ \text{Remodulin-} \\ \text{concentratie} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/uur}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67.500 ng/ml)}$$

De hoeveelheid Remodulin (bij gebruik van een injectieflacon met een sterkte van 2,5 mg/ml) die nodig is voor een totale concentratie verdund Remodulin van 0,0675 mg/ml en een totaal volume van 100 ml wordt als volgt berekend:

Stap 2

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

De verdunde intraveneuze concentratie Remodulin voor de persoon in voorbeeld 4 moet dus worden voorbereid door het toevoegen van 2,7 ml van 2,5 mg/ml Remodulin aan een hiervoor geschikt reservoir samen met een voldoende hoeveelheid verdunningsmiddel voor het bereiken van een totaal volume van 100 ml in het reservoir. De stroomsnelheid van de pomp wordt in dit voorbeeld ingesteld op 2 ml/uur.

Tabel 2 biedt richtlijnen voor Remodulin 5 mg/ml voor het volume (ml) Remodulin dat moet worden verdund in reservoirs van 20 ml, 50 ml of 100 ml (infusiesnelheden van respectievelijk 0,4, 1 of 2 ml/uur) voor patiënten met een verschillend lichaamsgewicht dat overeenkomt met dosis tot aan maximaal 80 ng/kg/min.

Tabel 2

Volume (ml) Remodulin 5,0 mg/ml dat in cassettes of injectiespuiten moet worden verdund																
20 ml (infusiesnelheid van 0,4 ml/uur), 50 ml (infusiesnelheid van 1 ml/uur), 100 ml cassette (infusiesnelheid van 2 ml/uur)																
Dosis (ng/kg/min)	Gewicht patiënt (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

Training voor patiënten die een continue intraveneuze infusie ontvangen met een externe ambulante pomp

Het klinisch team dat verantwoordelijk is voor de therapie moet ervoor zorgen dat de patiënt volledig is getraind en vaardig is in het gebruik van het gekozen infusieapparaat. Een periode met persoonlijke instructie en supervisie moet worden voortgezet totdat wordt geoordeeld dat de patiënt over voldoende vaardigheid beschikt voor het wisselen van infusies en voor het aanpassen van de stroomsnelheid/doses volgens de instructie en in staat is om te gaan met de meest voorkomende alarmen van het apparaat. De patiënt moet getraind zijn in het gebruik van de juiste aseptische techniek bij het voorbereiden van het Remodulin-infusiereservoir en in het vooraf vullen van de leveringslangen en de verbinding van de infusieset. De patiënt moet kunnen beschikken over schriftelijke richtlijnen van de fabrikant van de pomp of over door de voorschrijvend arts specifiek voor de patiënt geschreven advies. Hieronder vallen ook de normale acties die vereist zijn bij levering van geneesmiddelen, advies over hoe kan worden omgegaan met occlusies en andere pompalarmen, en contactgegevens van de persoon met wie contact kan worden opgenomen in geval van nood.

Minimaliseren van het risico van aan de katheter gerelateerde bloedbaaninfecties bij gebruik van een externe ambulante pomp

Speciale aandacht moet worden gegeven aan de volgende punten om bij te dragen aan het minimaliseren van het risico van aan de katheter gerelateerde bloedbaaninfecties bij patiënten die Remodulin ontvangen via intraveneuze infusie bij gebruik van een externe ambulante pomp (zie rubriek 4.4). Dit advies is in overeenstemming met de huidige richtlijnen voor beste praktijkvoering voor de preventie van aan de katheter gerelateerde bloedbaaninfecties, en omvat:

Algemene uitgangspunten

- het gebruik van getunnelde centraal veneuze katheter met een cuff en met een minimaal aantal poorten.
- inbrengen van een centraal veneuze katheter met behulp van steriele barrièretechnieken.
- gebruik van een geschikte vorm van handhygiëne en aseptische technieken bij het inbrengen van, het vervangen van, het toegang krijgen tot en het repareren van de katheter, of bij het onderzoeken of verbinden van de plaats waar de katheter is ingebracht.
- voor het bedekken van de plaats waar de katheter is ingebracht moet een steriel gaasverband (eens per twee dagen vervangen) of een steriele transparant semipermeabel wondverband (minimaal eens per zeven dagen vervangen) worden gebruikt.
- het wondverband moet worden vervangen wanneer het vochtig wordt, losraakt of vervuild is en na een onderzoek van de inbrengplaats.
- lokale antibioticazalf of -crème mag niet worden aangebracht omdat dit een schimmelinfectie en het ontstaan van antibioticaresistente bacteriën kan bevorderen.

Duur van gebruik van verdunde Remodulin-oplossing

- de maximale duur van gebruik van verdund product mag niet meer zijn dan 24 uur.

Gebruik van in-line-filter van 0,2 micron

- tussen de infusieslang en de katheterhub moet een filter van 0,2 micron worden geplaatst, en deze moet eens per 24 uur worden vervangen, tegelijk met het vervangen van het infusiereservoir.

Twee verdere aanbevelingen die potentieel van belang zijn voor de preventie van via water overgebrachte gramnegatieve bloedbaaninfecties hebben betrekking op het omgaan met de katheterhub. Dit zijn:

Gebruik een split septum gesloten hubsysteem

- het gebruik van een gesloten hubsysteem (liever een apparaat met split septum dan met mechanische klep) zorgt ervoor dat het lumen van de katheter elke keer dat het infusiesysteem wordt losgekoppeld wordt verzegeld. Dit voorkomt het risico van blootstelling aan besmetting met microben.
- het split septum gesloten hubsysteem moet eens per 7 dagen worden vervangen.

Luer-lock-verbindingen infusiesysteem

Het risico van besmetting met via water overdraagbare gramnegatieve organismen neemt waarschijnlijk toe als een luer-lock-verbinding nat is op het moment van het verwisselen van de infusielijn of de gesloten hub. Daarom:

- wordt in water laten drijven of onderdompelen van het infusiesysteem op de verbindingsplaats met de katheterhub afgeraden.

- mag er op het moment van het vervangen van de gesloten hub geen water zichtbaar zijn in de luer-lock-verbindingdraden.
- mag de infusielijn slechts eens per 24 uur worden losgekoppeld van de gesloten hub op het moment van vervanging.

Toediening door middel van continue intraveneuze infusie met een volledig inwendige implanteerbare pomp die bedoeld is voor intraveneuze toediening van Remoduline.

Remoduline kan worden toegediend door middel van continue intraveneuze infusie via een centrale veneuze katheter met behulp van een chirurgisch geplaatste volledig inwendige implanteerbare infusiepomp met het beoogde gebruik van intraveneuze toediening van Remoduline, voorzien van een alarm (integrerend occlusie- en batterijspanningsalarm), en een inwendig filter van 0,22 µm om het risico van bloedstroominfectie te beperken. Implanteerbare pompen met een vast debiet zijn verkrijgbaar met verschillende opties/modellen voor het reservoirvolume om de infusie van de juiste individuele doses mogelijk te maken en situaties van overdosering of onderdosering te vermijden. De levensduur van het septum moet minimaal 500 puncties bedragen voor de vulpoort en 250 puncties voor de katheterpoort.

Raadpleeg de handleiding van de fabrikant van de pomp voor specifieke instructies betreffende de voorbereiding, implantatie, bewaking en hervullingen van de pomp.

Op basis van de beschikbare experimentele stabiliteitsgegevens verdient het de voorkeur om, indien mogelijk, een hogere concentratie dan 0,5 mg/ml te gebruiken om het reservoir van de implanteerbare pomp te vullen (zie rubriek 6.3). Volledige details voor berekeningen met betrekking tot gewicht en pompenmerken zijn te vinden in de handleiding van de fabrikant van de pomp.

Continue intraveneuze infusie met implanteerbare pomp moet worden voorbehouden aan geselecteerde patiënten die de procedure zelf kunnen verdragen en die bewezen treprostinil verdragen, die gestabiliseerd zijn met treprostinil-infusie en die de subcutane route of de intraveneuze uitwendige toediening niet verdragen, er niet geschikt voor zijn of weigeren.

De aanvangsdosis met de implanteerbare pomp is dezelfde als de stabiele dosis die op het ogenblik van de overgang met externe infuuspompen wordt toegediend. De implanteerbare pomp is niet ontworpen voor het aanpassen van de initiële dosis.

De infuuspomp mag alleen worden geïmplanteerd door gekwalificeerde artsen die zijn opgeleid in de werking en het gebruik van het infuussysteem.

De pomp mag op ziekenhuislocaties alleen worden bijgevuld door gekwalificeerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die zijn opgeleid in de bediening en het gebruik van het infusiesysteem volgens de gebruiksaanwijzing van de fabrikant en die voorbereid zijn op het beheersen van de complicaties die kunnen optreden in geval van onbedoelde injectie of lekkage van treprostinil in de subcutane ruimte rondom de pomp.

De implanteerbare infuuspompen met vaste flowsnelheid kunnen afwijkingen vertonen van de infusiesnelheid in de loop van hun gebruik. Een veilig klinisch gebruik van de geïmplanteerde pomp wordt gewaarborgd door de werkelijke klinische stroomsnelheid, zoals gemeten door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die vertrouwd is met het gebruik van de pomp, bij elke navulling te vergelijken, rekening houdend met het resterende volume geneesmiddel in de pomp. De handleiding van de fabrikant van de pomp moet bij elke navulling worden gevolgd om te bepalen welke actie moet worden ondernomen.

De patiënt moet worden geïnformeerd dat hij/zij in geval van een occlusiealarm onmiddellijk contact moet opnemen met het behandelend ziekenhuis.

4.3. Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor treprostinil of voor een van de hulpstoffen.
- Pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan een veno-occlusieve ziekte.
- Congestief hartfalen te wijten aan een ernstige functiestoornis van de linker hartkamer.
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse C).
- Actieve gastro-intestinale ulcus, intracraniale bloeding, letsels of andere condities gepaard gaande met bloedingen.
- Aangeboren of verworven hartklepdefecten met klinisch relevante myocarddisfunctie die niet geassocieerd is met pulmonale arteriële hypertensie.
- Ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina pectoris, myocardinfarct gedurende de laatste zes maanden ; hartdecompensatie indien niet onder strikte medische supervisie ; ernstige aritmie ; cerebrovasculaire accidenten [bijv. voorbijgaande cerebrale ischemie (TIA), beroerte (CVA)] gedurende de laatste drie maanden.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de beslissing om een therapie met Remodulin te initiëren, dient men in overweging te nemen dat een continue infusie voor een langere periode zal moeten worden voortgezet. De geschiktheid van de patiënt om een aanwezige katheter en infuusapparaat te accepteren en te controleren, moet zorgvuldig worden overwogen.

Treprostinil is een krachtige pulmonale en systemische vasodilator. Bij patiënten met lage systemische arteriële druk kan de behandeling met treprostinil het risico van systemische hypotensie verhogen. Behandeling wordt afgeraden bij patiënten met een systolische arteriële druk van minder dan 85 mmHg.

Het wordt aanbevolen bij elke dosiswijziging de systemische bloeddruk en de hartfrequentie te controleren met instructies de infusie stop te zetten indien hypotensiesymptomen optreden, of een systolische bloeddruk van 85 mmHg of lager wordt gemeten.

Het plotseling stopzetten of het ineens reduceren van de dosis Remodulin kan een rebound van de pulmonale arteriële hypertensie veroorzaken (zie rubriek 4.2).

Indien een patiënt tijdens de behandeling met Remodulin longoedeem oploopt, moet de mogelijkheid van een geassocieerde pulmonale veno-occlusieve ziekte worden overwogen. De behandeling moet worden stopgezet.

Bij zwaarlijvige patiënten (BMI hoger dan 30 kg/m²) is de klaring van treprostinil kleiner.

Het voordeel van een behandeling met subcutaan Remodulin bij patiënten met ernstiger vormen van pulmonale arteriële hypertensie (NYHA functionele klasse IV) werd niet aangetoond.

De werkzaamheid/veiligheid verhouding van Remodulin werd niet bestudeerd in pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met linker-rechter hartshunt, portale hypertensie of HIV infectie.

Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet met voorzichtigheid worden gedoseerd (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid wordt geadviseerd in situaties waar treprostinil de kans op een bloeding zou kunnen vergroten door remming van de bloedplaatjesaggregatie.

Dit geneesmiddel bevat 78,41 mg natrium per 20 ml, wat overeenkomt met 4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Gelijktijdige toediening van een cytochroom P450 (CYP) 2C8-enzymremmer (bijv. gemfibrozil) kan leiden tot verhoogde blootstelling (zowel C_{max} als AUC) aan treprostinil. Verhoogde blootstelling leidt vermoedelijk tot meer bijwerkingen ten gevolge van toediening van treprostinil. Een verlaging van de dosis van treprostinil dient overwogen te worden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van een CYP2C8-enzyminductor (bijv. rifampicine) kan leiden tot een verminderde blootstelling aan treprostinil. Een verminderde blootstelling leidt vermoedelijk tot een verminderde klinische doeltreffendheid. Een verhoging van de dosis van treprostinil dient overwogen te worden (zie rubriek 4.5).

Bijwerkingen die kunnen worden toegeschreven aan het intraveneuze leveringssysteem voor geneesmiddelen:

Bloedbaaninfecties en sepsis, geassocieerd met gebruik van een centrale veneuze katheter, zijn gemeld bij patiënten die Remodulin via een intraveneuze infusie ontvangen. Deze risico's kunnen worden toegeschreven aan het leveringssysteem voor geneesmiddelen. Bij een retrospectief onderzoek van de gezondheidsinspectie bij zeven centra in de Verenigde Staten die intraveneus Remodulin met een externe ambulante pomp hebben gebruikt voor de behandeling van PAH werd een incidentiepercentage voor katheter-gerelateerde bloedbaaninfecties ontdekt van 1,10 voorvallen per 1000 katheterdagen. Clinici moeten zich bewust zijn van de reeks gramnegatieve en grampositieve organismen die patiënten tijdens langdurig gebruik van centrale veneuze katheters mogelijk kunnen infecteren, daarom is continue subcutane infusie van onverdund Remodulin de wijze van toediening die de voorkeur geniet.

Het risico op infecties, waaronder bloedbaaninfecties, is aanzienlijk lager met de volledig inwendige implanteerbare pomp dan met de uitwendige ambulante pomp.

Het klinisch team dat verantwoordelijk is voor de therapie moet ervoor zorgen dat de patiënt volledig is getraind en vaardig is in het gebruik van het gekozen infusieapparaat (zie rubriek 4.2).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Te overwegen associaties

+ Diuretica, antihypertensiva of andere vaatverwijders

Gelijktijdig gebruik van Remodulin en diuretica, antihypertensiva of andere vaatverwijders, verhoogt het risico van systemische hypotensie.

+ Bloedplaatjesaggregatieremmers, inclusief NSAID's en antistollingsmiddelen

Treprostinil kan de bloedplaatjesfunctie remmen. Gelijktijdig gebruik van Remodulin en bloedplaatjesaggregatieremmers, inclusief NSAID's, stikstofmonoxide donoren, of antistollingsmiddelen kunnen het risico van bloeding verhogen. De controle van patiënten behandeld met antistollingsmiddelen, moet nauwlettend worden voortgezet in overeenstemming met de conventionele medische praktijk bij dergelijke behandelingen. Het gelijktijdig gebruik van andere bloedplaatjesfunctieremmers moet worden vermeden bij patiënten die antistollingsmiddelen nemen. Continue subcutane infusie van treprostinil had geen effect op de farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen van één enkele dosis (25 mg) van warfarine. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke interacties, die leiden tot een verhoogd bloedingsrisico, indien treprostinil samen met stikstofmonoxide donoren wordt voorgeschreven.

+ Furosemide

De plasmaklaring van treprostinil kan enigszins verminderd zijn bij patiënten die met furosemide worden behandeld. Deze interactie is waarschijnlijk te wijten aan bepaalde gemeenschappelijke metabole eigenschappen die door beide verbindingen worden gedeeld (glucuroconjugatie van de carboxylaatgroep).

+ Cytochroom P450 (CYP) 2C8-enzyminductoren/-remmers

Gemfibrozil – Farmacokinetische studies bij mensen met oraal treprostinildiolamine duiden erop dat gelijktijdige toediening van de cytochroom P450 (CYP) 2C8-enzymremmer gemfibrozil de blootstelling (zowel C_{max} als AUC) aan treprostinil verdubbelt. Het is niet vastgesteld of de veiligheid

en werkzaamheid van Remodulin via de parenterale (subcutane of intraveneuze) weg gewijzigd worden door remmers van CYP2C8. Als een CYP2C8-remmer (bijv. gemfibrozil, trimethoprim en deferasirox) na de titratieperiode wordt toegevoegd aan of weggelaten van de medicatie van de patiënt, dient overwogen te worden om de dosis van treprostinil aan te passen.

Rifampicine – Farmacokinetische studies bij mensen met oraal treprostinildiolamine duiden erop dat gelijktijdige toediening van de CYP2C8-enzyminductor rifampicine de blootstelling aan treprostinil vermindert (met ongeveer 20%). Het is niet vastgesteld of de veiligheid en werkzaamheid van Remodulin via de parenterale (subcutane of intraveneuze) weg gewijzigd worden door rifampicine. Als rifampicine na de titratieperiode aan de medicatie van de patiënt wordt toegevoegd of wordt weggelaten, dient overwogen te worden om de dosis van treprostinil aan te passen.

CYP2C8-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) kunnen de blootstelling aan treprostinil verminderen. Als een CYP2C8-inductor na de titratieperiode aan de medicatie van de patiënt wordt toegevoegd of wordt weggelaten, dient overwogen te worden om de dosis van treprostinil aan te passen.

+ Bosentan

In een farmacokinetische studie bij mensen die is uitgevoerd met bosentan (250 mg/dag) en treprostinildiolamine (orale dosis 2 mg/dag) werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen treprostinil en bosentan.

+ Sildenafil

In een farmacokinetische studie bij mensen die is uitgevoerd met sildenafil (60 mg/dag) en treprostinildiolamine (orale dosis 2 mg/dag) werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen treprostinil en sildenafil.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn geen voldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van treprostinil bij zwangere vrouwen. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar effecten op de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Remodulin mag alleen gedurende de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel voor de moeder het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden:

Contraceptie wordt geadviseerd gedurende de behandeling met Remodulin.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of treprostinil in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vrouwen die borstvoeding geven en Remodulin gebruiken, moeten worden geadviseerd de borstvoeding stop te zetten.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De initiëring van de behandeling of de dosisaanpassingen kunnen vergezeld gaan van bijwerkingen zoals symptomatische systemische hypotensie of duizeligheid die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig kunnen beïnvloeden.

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen waargenomen placebogecontroleerde studies en postmarketingervaring met treprostinil zijn gerangschikt volgens frequentie met gebruikmaking van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak
Hartaandoeningen	‘High-output’ hartfalen	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Vaatverwijding, blozen	Zeer vaak
	Hypotensie	Vaak
	Bloeding [§]	Vaak
	Tromboflebitis*	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid	Zeer vaak
	Braken	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Zeer vaak
	Jeuk	Vaak
	Gegeneraliseerde huiduitslag (maculair of papulair van aard)	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in de kaak	Zeer vaak
	Myalgie, artralgie	Vaak
	Pijn in de extremiteiten	Vaak
	Botpijn	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de infusieplek, lokale reacties op de infusieplek, bloeding of bloeduitstortingen.	Zeer vaak
	Oedeem	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bloedbaaninfectie gerelateerd aan centraalveneuze katheters, sepsis, bacteriëmie**	Niet bekend
	Infectie op de infusieplaats, abcesvorming op de subcutane infusieplaats	Niet bekend
	Cellulitis	Niet bekend

* Gevallen van tromboflebitis gerelateerd aan perifere intraveneuze infusie zijn gemeld.

** **Levensbedreigende en fatale gevallen zijn gemeld.**

§ Zie rubriek «Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen»

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingen

Bloedingen kwamen vaak voor, zoals men kan verwachten in deze patiëntenpopulatie met een hoog percentage patiënten die met antistollingsmiddelen zijn behandeld. Door de effecten op de bloedplaatjesaggregatie kan Remodulin het risico op bloedingen verhogen, zoals blijkt uit de verhoogde incidentie van epistaxis en maagdarmbloedingen (inclusief maagdarmbloeding, rectale bloeding, bloeding van het tandvlees en melaena), waargenomen in gecontroleerde klinische studies. Er waren ook gevallen van hemoptoe, hematemesis en hematurie, maar deze traden met dezelfde of met een lagere frequentie op dan in de placebogroep.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Symptomen van overdosering met Remodulin zijn vergelijkbaar met symptomen die dosisverhogingen limiteren. Dit zijn onder meer flushing, hoofdpijn, hypotensie, misselijkheid, braken en diarree. Patiënten die symptomen van overdosering ervaren moeten hun dosis treprostinil onmiddellijk reduceren of stoppen afhankelijk van de ernst van de symptomen, totdat de symptomen van overdosering verdwijnen. De toediening moet voorzichtig opnieuw worden gestart onder medische supervisie, en patiënten moeten van nabij worden gevolgd om het heroptreden van ongewenste symptomen te voorkomen.

Er is geen antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: BLOEDPLAATJESAGGREGATIE REMMERS, EXCLUSIEF HEPARINE

ATC-code: B01A C21

Werkingsmechanisme: Treprostinil is een prostacycline analoog.

Het oefent een direct vaatverwijdend effect uit op de pulmonale en systemische arteriële circulatie en remt de aggregatie van bloedplaatjes.

Bij dieren reduceren de vaatverwijdende effecten de afterload van de rechter en linker hartkamer en verhogen zij het hartdebiet en het hartslagvolume. Bij dieren is het effect van treprostinil op de hartfrequentie dosisafhankelijk. Er werden geen belangrijke effecten op de hartgeleiding waargenomen.

Gegevens over de werkzaamheid bij volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie:

Studies met subcutaan toegediend Remodulin

Twee fase III gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies werden uitgevoerd met Remodulin (treprostinil) toegediend door continue subcutane infusie, aan patiënten met stabiele pulmonale arteriële hypertensie. Een totaal van 469 volwassenen werden opgenomen in deze twee studies: 270 met idiopathische of erfelijke pulmonale arteriële hypertensie (treprostinil groep = 134 patiënten; placebogroep = 136 patiënten), 90 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met bindweefselziekte (hoofdzakelijk sclerodermie) (treprostinil groep = 41 patiënten; placebogroep = 49 patiënten) en 109 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met aangeboren cardiopathie met links-rechts anastomose (treprostinil = 58 patiënten; placebo = 51 patiënten). De gemiddelde 6-minuten looptestafstand was bij baseline 326 meter \pm 5 in de groep die treprostinil via subcutane infusie werd toegediend en 327 meter \pm 6 in de placebogroep. De dosis van beide vergeleken behandelingen werd tijdens de studie progressief verhoogd op geleide van de pulmonale arteriële hypertensiesymptomen en de klinische tolerantie. De gemiddelde dosis bereikt na 12 weken bedroeg 9,3 ng/kg/min in de treprostinil groep en 19,1 ng/kg/min in de placebogroep. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde verandering in de 6-minuten looptest vergeleken met het uitgangsniveau, berekend op de globale populatie van beide studies -2 meter \pm 6,61 meter voor patiënten die treprostinil kregen en -21,8 meter \pm 6,18 meter in de placebogroep. Deze resultaten weerspiegelden een gemiddeld behandelingseffect geëvalueerd door de 6-minuten looptest van 19,7 meter ($p = 0.0064$) vergeleken met de placebo voor de globale populatie van beide onderzoeken. De gemiddelde verschillen vergeleken met de waarden van het uitgangsniveau in hemodynamische parameters (gemiddelde pulmonale arteriële druk (PAPm)), rechter atrium druk (RAP), pulmonale vasculaire weerstand (PVR),

hartindex (CI) en veneuze zuurstofsaturatie (SvO₂) toonden aan dat Remodulin superieur was in vergelijking met placebo. De verbetering van de tekenen en symptomen van pulmonale hypertensie (syncope, duizeligheid, pijn in de borst, vermoeidheid en dyspnoe) was statistisch significant ($p < 0.0001$). Bovendien waren de Dyspnea-Fatigue Rating en de Borg Dyspnea Score na 12 weken in met Remodulin behandelde patiënten verbeterd ($p < 0.0001$). Analyse van een gecombineerd criterium van de verbetering van de inspanningstolerantie (6-minuten looptest) met minstens 10% na 12 weken vergeleken met het uitgangsniveau, een verbetering met tenminste één NYHA klasse na 12 weken vergeleken met het uitgangsniveau en geen verslechtering van de pulmonale hypertensie en geen overlijden vóór week 12 voor de globale populatie van beide studies, toonde aan dat 15,9 % (37/233) van de patiënten positief op treprostinil reageerden, terwijl dit aantal 3,4% (8/236) was in de placebogroep. Subgroepanalyse van de globale populatie toonde een statistisch significant behandelingseffect van Remodulin aan vergeleken met de placebo voor de 6-minuten looptest in de subpopulatie van patiënten met idiopathische of erfelijke pulmonale arteriële hypertensie ($p = 0,043$) maar niet in de subpopulatie van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met sclerodermie of congenitale cardiopathie.

Het effect waargenomen op het primaire eindpunt (d.w.z. verandering in de zes minuten loopafstand na 12 weken behandeling) was kleiner dan deze waargenomen bij historische controles met bosentan, iloprost en epoprostenol.

Er is geen onderzoek verricht waarin een intraveneuze infusie met Remodulin rechtstreeks wordt vergeleken met een intraveneuze infusie met epoprostenol.

Er werd geen specifieke studie uitgevoerd bij kinderen met PAH.

Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinische studies uitgevoerd met een actieve comparator bij patiënten met PAH.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Bij de mens worden de steady-state plasmaconcentraties gewoonlijk bereikt binnen 15 tot 18 uur na het starten van subcutane of intraveneuze infusie van treprostinil. De steady-state plasmaconcentraties van treprostinil zijn dosis-proportioneel bij infusiesnelheden van 2,5 tot aan maximaal 125 ng/kg/min.

Bij subcutane en intraveneuze toediening van Remodulin werd bio-equivalentie bij steady state aangetoond bij een dosis van 10 ng/kg/min.

Na subcutane toediening varieerde de gemiddelde schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van 1,32 tot 1,42 uur na 6 uur infusie, 4,61 uur na 72 uur infusie, en 2,93 uur na een infusie van tenminste drie weken. Het gemiddelde distributievolume van treprostinil varieerde van 1,11 tot 1,22 l/kg, en de plasmaklaring van 586,2 tot 646,9 ml/kg/u. De klaring is lager bij zwaarlijvige patiënten ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$).

In een studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers met subcutaan gebruik van [¹⁴C] radioactief gelabeld treprostinil, werden 78,6% en 13,4% van de toegediende dosis over een periode van 224 uur respectievelijk in de urine en in de faeces teruggevonden. Er werd geen enkele majeure metaboliet gevonden. Vijf metabolieten werden gedetecteerd in de urine, in concentraties van 10,2% tot 15,5% van de toegediende dosis. Deze vijf metabolieten waren samen goed voor een gecombineerd totaal van 64,4%. Drie zijn oxydatieproducten van de 3-hydroxyloctyl zijketen, één is een glucurogeconjugerd derivaat (treprostinil glucuronide) en één is ongeïdentificeerd. Slechts 3,7% van de dosis werd in de urine teruggevonden als ongewijzigd molecuul.

In een zevendaagse farmacokinetische studie bij 14 gezonde vrijwilligers met Remodulin doses gaande van 2,5 tot 15 ng/kg/min toegediend als continue subcutane infusie, bereikten de steady-state treprostinil plasmaconcentraties twee piekniveau's (respectievelijk om 1 en 10 uur) en twee dieptepunten (respectievelijk om 7 en 16 uur). De piekconcentraties waren ongeveer 20% tot 30% hoger dan de dalconcentraties.

Een in vitro studie heeft geen inhiberend effect van treprostinil op menselijke hepatische microsomale cytochrome P450 isoenzymen (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A) aangetoond.

Bovendien had het toedienen van treprostinil geen inducerend effect op de microsomale leverproteïnen, op het totale cytochrome (CYP) P 450 gehalte of op de activiteiten van de isoenzymen CYP1A, CYP2B en CYP3A.

Interactie studies werden uitgevoerd met paracetamol (4 g/dag) en warfarine (25 mg/dag) bij gezonde vrijwilligers. Deze studies toonden geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van treprostinil aan. Een studie uitgevoerd met warfarine stelde geen farmacodynamische of farmacokinetische interactie tussen treprostinil en warfarine vast.

Het metabolisme van treprostinil houdt voornamelijk verband met CYP2C8.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis:

Bij patiënten met portopulmonale hypertensie en milde (n=4) of matige (n=5) leverinsufficiëntie was de AUC_{0-24 h} van Remodulin bij een subcutane dosis van 10 ng/kg/min voor 150 minuten, respectievelijk 260% en 510% verhoogd vergeleken met gezonde patiënten. Bij patiënten met leverinsufficiëntie was de klaring tot 80% gereduceerd vergeleken met gezonde volwassenen (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die dialyse vereisten (n=8), resulteerde een enkelvoudig oraal toegediende dosis van 1 mg treprostinil voor en na dialyse in een AUC_{0-inf} die niet significant veranderde in vergelijking met gezonde proefpersonen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies van 13 en 26 weken hebben continue subcutane infusies van treprostinil natrium reacties op de infusieplek veroorzaakt bij ratten en honden (oedeem/erytheem, knobbels/gezwollen, pijn/gevoeligheid bij aanraking). Bij honden werden ernstige klinische effecten (hypo-activiteit, braken, losse stoelgang, en infusieplek oedeem) en dood (geassocieerd met intestinale intussuscepties en rectale prolaps) waargenomen bij dieren waaraan ≥ 300 ng/kg/min was toegediend. Bij deze dieren bedroegen de gemiddelde steady-state plasmaconcentraties van treprostinil 7,85 ng/ml. Plasmaconcentraties in deze orde van grootte zouden kunnen worden bereikt bij mensen behandeld met Remodulin infusies van > 50 ng/kg/min.

Daar een continue voldoende blootstelling aan treprostinil niet werd aangetoond voor de doseringen getest in de reproductiestudies bij ratten, zouden deze studies onvoldoende kunnen zijn om de mogelijke effecten op de vruchtbaarheid en de prenatale en postnatale ontwikkeling te bepalen.

Er werden geen lange termijn studies bij dieren uitgevoerd ter evaluatie van het carcinogeen potentieel van treprostinil. In vitro en in vivo mutageniteitsstudies toonden niet aan dat treprostinil enig mutageen of clastogeen effect vertoont.

Samengevat, de preklinische gegevens gebaseerd op conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit, en reproductietoxiciteit, tonen geen speciale gevaren voor de mens aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat, zoutzuur, metacresol, natriumhydroxide, natriumchloride, water voor injectie.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onverenigbaarheidsstudies mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden vermengd, behalve steriel water voor injectie of injectie met natriumchloride 0,9% (g/v) (zie rubriek 6.6).

6.3. Houdbaarheid

Houdbaarheid van het geneesmiddel verpakt voor verkoop: 3 jaar

Houdbaarheid van de injectieflacon na het openen: 30 dagen

Houdbaarheid tijdens gebruik bij continue subcutane toediening

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van een enkel reservoir (injectiespuit) met onverdund Remodulin dat subcutaan wordt toegediend is gedurende maximaal 72 uur bij 37 °C aangetoond. Andere bewaartijden en -voorwaarden zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Houdbaarheid tijdens gebruik bij continue intraveneuze toediening met een externe ambulante pomp

De chemische, fysische en microbiologische stabiliteit bij gebruik van een enkel reservoir (injectiespuit) met verdunde Remodulin-oplossing toegediend via intraveneuze infusie is bij een lage concentratie van 0,004 mg/ml in polyvinylchloride, polypropyleen en glas, gedurende maximaal 48 uur bij 37 °C aangetoond. Om het risico van bloedbaaninfecties echter te minimaliseren mag de maximale gebruiksduur van verdund Remodulin niet meer dan 24 uur bedragen. Andere bewaartijden en -voorwaarden zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Houdbaarheid bij gebruik met intraveneuze toediening met implanteerbare pomp met het beoogde gebruik van intraveneuze toediening van Remoduline.

Chemische, fysische en microbiologische stabiliteit tijdens gebruik van verdunde Remoduline-oplossing toegediend via intraveneuze infusie is aangetoond tot 35 dagen bij 37°C en 40°C bij concentraties zo laag als 0,5 mg/ml in een implanteerbare pomp. Andere opslagtijden en -condities bij gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

20 ml in type I heldere glasflacon afgedicht met een rubber stopper en voorzien van een groene (kleurgecodeerde) dop; verpakking van één.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Remodulin moet **onverdund** worden gebruikt als het via een continue subcutane infusie wordt toegediend (zie rubriek 4.2).

Remodulin-oplossing **moet** met steriel water voor injectie of injectie met natriumchloride 0,9% (g/v) **worden verdund** wanneer het via continue intraveneuze infusie wordt toegediend (zie rubriek 4.2).

Remoduline-oplossing **moet worden verdund** met 0,9% (w/v) natriumchloride-injectie, indien toegediend via continue intraveneuze infusie via een chirurgisch geplaatste implanteerbare pomp (zie rubriek 4.2).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 32552

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

16 mei 2006/28 februari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 6.3 en 6.6: 22 juli 2021