REMODULIN 1 mg/ml-Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Infusionslösung enthält 1 mg Treprostinil als Treprostrinil-Natrium.
Jede 20 ml Durchstechflasche mit Infusionslösung enthält 20 mg Treprostinil als Treprostinil-Natrium (Natriumsalz, das während der Herstellung des Endproduktes in situ gebildet wird).

Sonstige Bestandteile:

Natrium: 54,2 mg pro 20 ml Durchstechflasche
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung zur subkutanen oder intravenösen Anwendung.
Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von idiopathischer oder hereditärer pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

REMODULIN wird mittels subkutaner oder intravenöser Dauerinfusion verabreicht. Aufgrund der Risiken im Zusammenhang mit zentralen Dauervenenverweilkathetern, einschließlich schweren Bakteriämien, ist die subkutane Infusion (unverdünnt) die bevorzugte Art der Verabreichung. Die intravenöse Dauerinfusion sollte Patienten vorbehalten bleiben, die mit einer subkutanen Treprostinil-Infusion stabilisiert wurden und die die subkutane Gabe nicht vertragen und bei denen diese Gefahren als akzeptabel angesehen werden.
Die Behandlung sollte nur von Fachärzten, die erfahren sind in der Behandlung einer pulmonalen Hypertonie, eingeleitet und kontrolliert werden.

Bei Erwachsenen

Behandlungsbeginn bei Patienten mit erstmaliger Prostazyklintherapie

Die Behandlung sollte unter genauer ärztlicher Aufsicht an einem Ort eingeleitet werden, an dem eine intensive medizinische Pflege und Betreuung möglich ist.
Die empfohlene initiale Infusionsrate beträgt 1,25 ng/kg/min. Bei schlechter Verträglichkeit dieser Anfangsdosis sollte die Infusionsrate auf 0,625 ng/kg/min gesenkt werden.

Dosisanpassung

Die Infusionsrate sollte in den ersten vier Wochen der Behandlung unter ärztlicher Aufsicht schrittweise um 1,25 ng/ kg/min pro Woche gesteigert werden und dann um 2,5 ng/ kg/min pro Woche.
Die Dosis sollte individuell unter ärztlicher Aufsicht auf eine optimale Erhaltungsdosis eingestellt werden, welche bei akzeptabler Verträglichkeit des Patienten die Symptome der pulmonalen arteriellen Hypertonie verbessert.
Die Wirksamkeit bei den 12-wöchigen Hauptstudien wurde nur aufrechterhalten, wenn die Dosis durchschnittlich 3-4 Mal pro Monat erhöht wurde. Das Ziel der Änderung der chronischen Dosis ist es, eine Dosis zu finden, bei der die PAH-Symptome verbessert werden und gleichzeitig die übermäßigen pharmakologischen Auswirkungen von REMODULIN auf ein Minimum beschränkt werden.
Unerwünschte Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe hängen generell von der Höhe der verabreichten Treprostinil-Dosis ab. Sie können im weiteren Behandlungsverlauf nachlassen. Wenn sie jedoch anhalten oder für den Patienten unerträglich werden, kann die Infusionsrate gesenkt werden, um ihre Intensität zu mindern.
In den Nachuntersuchungsphasen der klinischen Studien betrugen die nach 12 Monaten erreichten mittleren Dosen 26 ng/kg/min, nach 24 Monaten 36 ng/kg/min und nach 48 Monaten 42 ng/kg/min.
Bei Patienten mit Adipositas (Gewicht ≥30% über dem Idealgewicht) sollten die initiale Dosis und die darauf folgenden Dosiszunahmen auf dem Idealgewicht basieren.
Ein plötzliches Absetzen oder plötzliche starke Dosisreduktionen von Remodulin können zu einem Rebound-Effekt bei der pulmonalen arteriellen Hypertonie führen. Daher wird empfohlen, eine Unterbrechung der Remodulin-Behandlung zu vermeiden und die Infusion nach einer plötzlichen versehentlichen Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung so bald wie möglich wieder einzuleiten. Die optimale Strategie für das erneute Einleiten einer Remodulin-Infusion muss von Fall zu Fall durch qualifiziertes medizinisches Personal entschieden werden. In den meisten Fällen kann nach einer Unterbrechung von wenigen Stunden die Remodulin-Infusion in derselben Dosisrate wieder begonnen werden; bei längeren Unterbrechungen ist möglicherweise eine erneute Titrierung der Remodulin-Dosis erforderlich.

Bei älteren Menschen

Klinische Studien mit REMODULIN enthielten keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber, um zu bestimmen, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren. Bei einer populationspharmakokinetischen Analyse (PK-Analyse) war die Plasma-Clearance von Treprostinil um 20% reduziert. Generell muss die Dosis für ältere Patienten vorsichtig ausgewählt werden und die höhere Inzidenz einer reduzierten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, einer begleitenden Krankheit oder zusätzlichen Medikamententherapie berücksichtigt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen

Es gibt nur wenige Daten über Patienten unter 18 Jahren. Aus zur Verfügung stehenden klinischen Studien geht nicht hervor, ob die Wirksamkeit und Sicherheit der empfohlenen Dosierung für Erwachsene auch auf Kinder und Jugendliche übertragen werden kann.

Risikogruppen

Leberfunktionsstörungen

Die Plasma-Treprostinil-Exposition (Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve; AUC) war bei milden bis mäßigen Leberfunktionsstörung, Child-Pugh-Klasse A bzw. B, um 260% bis 510% erhöht. Die Plasma-Clearance von Treprostinil wurde bei Patienten mit milder bis moderater Leberfunktionsstörung um bis zu 80% gesenkt. Patienten mit Leberfunktionsstörung sind aufgrund der erhöhten Gefahr einer systemischen Exposition, welche die Verträglichkeit absenken und zu einem Anstieg der dosisabhängigen Nebenwirkungen führen kann, daher mit Vorsicht zu behandeln.

Die initiale REMODULIN-Dosis sollte auf 0,625 ng/kg/min reduziert werden, und inkrementelle Erhöhungen der Dosis sollten vorsichtig erfolgen.

Nierenfunktionsstörung

Da bisher keine klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt wurden, existieren keine Behandlungsempfehlungen für diese Patienten. Da Treprostinil und seine Metaboliten primär über die Harnwege ausgeschieden werden, sollten Patienten mit Nierenfunktionsstörung vorsichtig behandelt werden, um Gesundheitsschäden durch den möglichen Anstieg der systemischen Exposition zu vermeiden.

Methode zum Wechsel zur Behandlung mit intravenös appliziertem Prostazyklin (Epoprostenol)

Wenn ein Wechsel zu intravenös appliziertem Epoprostenol erforderlich ist, sollte die Übergangsphase unter intensiver ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Als Anhaltspunkt kann es nützlich sein, sich folgenden empfohlenen Behandlungsplan für die Übergangsphase vorzumerken. Treprostinil-Infusionen sollten zunächst langsam um 2,5 ng/kg/min reduziert werden. Nach mindestens einer Stunde mit der neuen Treprostinil-Dosis kann mit der Epoprostenol-Behandlung mit einer Höchstdosis von 2 ng/kg/min begonnen werden. Die Treprostinil-Dosis sollte dann in Abständen von mindestens 2 Stunden reduziert werden, gleichzeitig wird die Epoprostenol-Dosis allmählich erhöht, nachdem die Anfangsdosis mindestens eine Stunde lang beibehalten wurde.

Verabreichungsmodus

Verabreichung als subkutane Dauerinfusion

REMODULIN wird mittels subkutaner Dauerinfusion über einen subkutanen Katheter und eine ambulante Infusionspumpe verabreicht.

Um mögliche Unterbrechungen der Infusion zu vermeiden, sollte der Patient immer über eine funktionsfähige Reservepumpe und subkutane Infusionssets verfügen, falls technische Defekte des Verabreichungssystem auftreten.

Die ambulante Infusionspumpe zur subkutanen Verabreichung von unverdünntem REMODULIN sollte:

1) klein und leicht sein,
2) einstellbare Infusionsraten in Schritten von ca. 0,002 ml/ Std haben,
3) mit Warnsignalen für Blockierungen und Anzeigen für leere Batterien, Programmierfehler und Funktionsstörungen ausgestattet sein,
4) innerhalb von +/- 6% der vorprogrammierten Infusionsrate akkurat sein und
5) (kontinuierlich oder pulsierend) überdruckgesteuert sein.

Der Pumpbehälter muss aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Glas angefertigt sein.

Patienten müssen eine gründliche Schulung in der Verwendung und Programmierung der Pumpe und dem Anschluss und der Pflege des Infusionssets erhalten.

Ein Durchspülen der Infusionsleitung, während sie am Patienten angeschlossen ist, könnte zu einer versehentlichen Überdosierung führen.

Die Infusionsraten ∇ (ml/h) werden nach folgender Formel berechnet:

∇ (ml/Std) = D (ng/kg/min) x W (kg) x [0,00006/REMODULIN Konzentration (mg/ml)]

D = verordnete Dosis, angegeben in ng/kg/min

W = Körpergewicht des Patienten, angegeben in kg

REMODULIN ist in folgenden Konzentrationen erhältlich: 1; 2,5; 5 und 10 mg/ml.

Bei der subkutanen Infusion wird REMODULIN ohne weitere Verdünnung mit einer auf der Basis der Dosis des Patienten (ng/kg/min), seinem Gewicht (kg) und der Stärke der verwendeten REMODULIN-

Durchstechflasche (mg/ml) berechneten subkutanen Infusionsrate (ml/h) verabreicht. Bei der Anwendung kann ein einziges Behältnis (Spritze) unverdünnten REMODULINS bis zu 72 Stunden bei 37 °C verabreicht werden.

Die subkutane Infusionsrate wird mit folgender Formel berechnet:

Subkutane Infusionsrate (ml/h)	=	***Dosis*** (ng/kg/min)	***x***	***Gewicht*** (kg)	***x***	***0,00006****
		Stärke der REMODULIN-Durchstechflasche (mg/ml)				

* Umrechnungsfaktor von 0,00006 = 60 min/h x 0,000001 mg/ng

Berechnungsbeispiele für subkutane Infusionen sind:

Beispiel 1:

Für eine Person von 60 kg mit einer empfohlenen initialen Dosis von 1,25 ng/kg/min würde die Infusionsrate bei Verwendung der REMODULIN-Stärke von 1 mg/ml folgendermaßen berechnet:

Subkutane Infusionsrate (ml/h)	=	***1,25*** ng/kg/ min	***x***	***60*** kg	***x***	***0,00006***	= ***0,005*** ml/h
		1 mg/ml					

Beispiel 2:

Für eine Person von 65 kg mit einer empfohlenen initialen Dosis von 40 ng/kg/min würde die Infusionsrate bei Verwendung der REMODULIN-Stärke von 5 mg/ml folgendermaßen berechnet:

Subkutane I nfusionsrate (ml/h)	=	***40*** ng/kg/ min	***x***	***65*** kg	***x***	***0,00006***	= ***0,031*** ml/h
		5 mg/ml					

In Tabelle 1 sind die subkutanen Infusionsraten für Patienten unterschiedlichen Körpergewichts für REMODULIN 1 mg/ml als Richtlinie aufgeführt. Sie entsprechen den Dosen von bis zu 42,5 ng/kg/min.

Tabelle 1:

Infusionsraten für subkutane Pumpe (ml/h) für REMODULIN mit einer Treprostinil-Konz
1 mg/ml

Gewicht des Patienten (kg)

Dosis (ng/kg/min)	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	9
1.25	0.002	0.002	0.003	0.003	0.003	0.004	0.005	0.005	0.005	0.005	0.006	0.006	0.006	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
23.75	0.036	0.043	0.050	0.057	0.064	0.071	0.078	0.083	0.093	0.100	0.107	0.114	0.121	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	

Die schraffierten Felder zeigen die höchste Infusionsrate an, die mit einem Spritzenwechsel alle drei Tage möglich ist.

Verabreichung als intravenöse Dauerinfusion

Remodulin wird mittels intravenöser Dauerinfusion über einer Zentralvenenkatheter und eine ambulante Infusionspumpe verabreicht. Es kann auch vorübergehend über eine periphere Venenkanüle verabreicht werden, vorzugsweise in eine große Vene. Die Anwendung einer peripheren Infusion über mehr als einige Stunden kann das Risiko für Thrombophlebitis erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Um mögliche Unterbrechungen der Arzneimittelgabe zu vermeiden, muss der Patient für den Fall eines Versagens des Verabreichungssystems Zugang zu einer Reserveinfusionspumpe und Infusionssets haben.

Die ambulante Infusionspumpe zur intravenösen Verabreichung von verdünntem Remodulin sollte:

1) klein und leicht sein
2) einstellbare Infusionsraten in Schritten von ca. 0,05 ml/ Std. haben. Eine typische Infusionsrate läge zwischen 0,4 und 2 ml pro Stunde.
3) mit Warnsignalen für Blockierungen und Anzeigen für leere Batterien, Programmierfehler und Motorfunktionsstörungen ausgestattet sein,
4) eine Verabreichungsgenauigkeit innerhalb von ±6% der stündlichen Dosis oder besser haben
5) überdruckgesteuert sein. Der Pumpbehälter muss aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Glas angefertigt sein.

Remodulin muss entweder mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder 0,9% (w/v) Natriumchlroid-Injektionslösung verdünnt werden und wird intravenös mittels Dauerinfusion über einen operativ gelegten zentralen Dauervenenverweilkatheter, oder vorübergehend über eine periphere Venenkanüle und eine Infusionspumpe zur intravenösen Arzneimittelgabe verabreicht.

Wird eine geeignete Infusionspumpe und ein geeigneter Behälter verwendet, sollte zunächst eine vorbestimmte intravenöse Infusionsrate gewählt werden und die entsprechende gewünschte Infusionsdauer berücksichtigt werden. Die maximale Anwendungsdauer von verdünntem Remodulin sollte 24 Stunden nicht übersteigen (siehe Abschnitt 6.3).

Typische Pumpbehälter für die intravenöse Infusion haben Volumina von 20, 50 oder 100 ml. Nach der Bestimmung der erforderlichen intravenösen Infusionsrate (ml/h) und der Dosis (ng/kg/min) und des Gewichts (kg) des Patienten lässt sich die verdünnte intravenöse Remodulin-Konzentration (mg/ml) anhand folgender Formel berechnen:

<table>
<tr><td rowspan="2">Schritt 1
Verdünnte intravenöse Remodulin-Konzentration
(mg/ml)</td><td rowspan="2">=</td><td>Dosis
(ng/kg/ min)</td><td>x</td><td>Gewicht
(kg)</td><td>x</td><td>0,00006</td></tr>
<tr><td colspan="5">Intravenöse Infusionsrate
(ml/h)</td></tr>
</table>

Die Menge Remodulin, die benötigt wird, um die erforderliche verdünnte intravenöse Remodulin-Konzentration für die gegebene Pumpbehältergröße zu erhalten, lässt sich mit folgender Formel berechnen:

<table>
<tr><td rowspan="2">Schritt 2
Remodulin-Menge
(ml)</td><td rowspan="2">=</td><td>Verdünnte intravenöse Remodulin-Konzentration
(mg/ml)</td><td rowspan="2">x</td><td rowspan="2">Gesamtvolumen der verdünnten Remodulinlösung im Pumpbehälter
(ml)</td></tr>
<tr><td>Stärke der Remodulin-Durchstechflasche (mg/ml)</td></tr>
</table>

Die berechnete Menge Remodulin wird dann zusammen mit einem ausreichenden Volumen Verdünnungsmittel (steriles Wasser für Injektionszwecke oder 0,9% Natriumchlorid-Injektionslösung) in den Pumpbehälter gegeben, um das gewünschte Gesamtvolumen im Behälter zu erhalten.

Berechnungsbeispiele für intravenöse Infusionen sind:

Beispiel 3:

Für eine 60 kg schwere Person bei einer Dosis von 5 ng/kg/ min, mit einer festgelegten intravenösen Infusionsrate von 1 ml/h und einem Pumpbehälter zu 50 ml würde die verdünnte intravenöse Remodulin-Konzentration folgendermaßen berechnet:

<table>
<tr><td rowspan="2">Schritt 1
Verdünnte intravenöse Remodulin-Konzentration
(mg/ml)</td><td rowspan="2">=</td><td>5 ng/ kg/ min</td><td>x</td><td>60 kg</td><td>x</td><td>0,00006</td><td rowspan="2">= 0,018 mg/ml (18,000 ng/ml)</td></tr>
<tr><td colspan="5">1 ml/h</td></tr>
</table>

Die Menge Remodulin (bei Verwendung der Durchstechflasche mit der 1-mg/ml-Stärke), die

insgesamt für eine verdünnte Remodulin-Konzentration von 0,018 mg/ml und ein Gesamtvolumen von 50 ml benötigt wird, würde folgendermaßen berechnet:

Schritt 2 ***Remodulin-Menge*** (ml)	=	***0,018*** mg/ml ***1*** mg/ml	***x 50*** ml = ***0,9*** ml

Die verdünnte intravenöse Remodulin-Konzentration für die Person in Beispiel 3 würde damit durch Zugabe von 0,9 ml Remodulin (1 mg/ml) in einen geeigneten Pumpbehälter zu einem ausreichenden Volumen Verdünnungsmittel hergestellt, um ein Gesamtvolumen von 50 ml im Pumpbehälter zu erreichen. Die Pumpenfließgeschwindigkeit würde in diesem Beispiel auf 1 ml/h eingestellt.

Beispiel 4:

Für eine 75 kg schwere Person bei einer Dosis von 30 ng/kg/ min, mit einer festgelegten intravenösen Infusionsrate von 2 ml/h und einem Pumpbehälter zu 100 ml würde die verdünnte intravenöse Remodulin-Konzentration folgendermaßen berechnet:

Schritt 1 ***Verdünnte intravenöse Remodulin-Konzentration*** (mg/ml)	=	***30 ng/ kg***/ min	***x***	75 kg	***x***	***0.00006***	= ***0,0675 mg/ml*** (67,500 ng/ml)
		2 ml/h					

Die Menge Remodulin (bei Verwendung der Durchstechflasche mit der 2,5-mg/ml-Stärke), die insgesamt für eine verdünnte Remodulin-Konzentration von 0,0675 mg/ml und ein Gesamtvolumen von 100 ml benötigt wird, würde folgendermaßen berechnet:

Schritt 2 ***Remodulin-Menge*** (ml)	=	***0,0675 mg/ml*** ***2.5*** mg/ml	x ***100 ml = 2,7 ml***

Die verdünnte intravenöse Remodulin-Konzentration für die Person in Beispiel 4 würde damit durch Zugabe von 2,7 ml Remodulin (2,5 mg/ml) in einen geeigneten Pumpbehälter zu einem ausreichenden Volumen Verdünnungsmittel hergestellt, um ein Gesamtvolumen von 100 ml im Pumpbehälter zu erreichen. Die Pumpenfließgeschwindigkeit würde in diesem Beispiel auf 2 ml/h eingestellt.

Tabelle 2 enthält Angaben für Remodulin 1 mg/ml für das Remodulin-Volumen (ml), das in Pumpbehältern zu 20 ml, 50 ml oder 100 ml (Infusionsraten von 0,4, 1 bzw. 2 ml/h) für Patienten mit verschiedenen Körpergewichten entsprechend Dosen von bis 42,5 ng/kg/min verdünnt werden muss.

Tabelle 2:

Volumen (ml) von Remodulin 1,0 mg/ml, das in Kassetten oder Spritzen zu verdünn 20 ml (Infusionsrate 0,4 ml/h), 50 ml (Infusionsrate 1 ml/h), 100-ml-Kassette (Infusions													
Dosis (ng/kg/min)	Patientengewicht (kg)												
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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

Schulung für Patienten, die eine intravenöse Dauerinfusion erhalten

Das für die Therapie verantwortliche klinische Team muss gewährleisten, dass der Patient vollständig geschult und in der Lage ist, das Infusionssystem anzuwenden. Es sollte sich eine Phase mit persönlicher Anleitung und Überwachung anschließen, bis der Patient für fähig befunden wird, Infusionen zu wechseln, Strömungsgeschwindigkeiten/Dosen nach Anweisung zu ändern und in der Lage ist, mit den üblichen Warnsignalen der Vorrichtung umzugehen. Die Patienten müssen in die ordnungsgemäße aseptische Technik eingewiesen werden, wenn sie einen Remodulin-Infusionspumpbehälter und den Schlauch zur Verabreichung der Infusion und den Anschluss vorbereiten. Dem Patienten muss eine schriftliche Anleitung, entweder des Pumpenherstellers oder eine eigens vom verordnenden Arzt zugeschnittene Anleitung zur Verfügung gestellt werden. Diese Anleitung beinhaltet die normale Verabreichung des Arzneimittels, Ratschläge zum Umgang mit Verstopfung oder sonstigen Pumpenalarmsituationen, sowie detaillierte Angaben, wer in Notfällen kontaktiert werden kann.

Minimierung des Risikos von Katheter-assoziierten Bakteriämien (Catheter-related Blood Stream Infections – CR-BSI)

Besonderes Augenmerk ist auf folgende Hinweise zu richten, um das Risiko von Katheter-assoziierten Bakteriämien bei Patienten, die Remodulin als intravenöse Infusion erhalten, zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Dieser Ratschlag steht im Einklang mit den aktuell anerkannten Richtlinien für die Prävention von Kather-assoziierten Bakteriämien und beinhaltet:

Allgemeine Prinzipien

– Verwendung eines getunnelten Zentralvenenkatheters (ZVK) mit Cuff mit einer Mindestzahl von Anschlüssen.
– Legen des ZVK mittels steriler Barrieretechnik.
– Anwendung geeigneter Handhygiene und aseptischer Techniken, wenn der Katheter gelegt, ersetzt, überprüft oder repariert wird, oder wenn die Kathetereintrittsstelle untersucht und/oder verbunden wird.
– Zur Abdeckung der Kathetereintrittsstelle muss ein steriler Verbandmull (Wechsel alle zwei Tage) oder ein steriler semipermeabler Verband (Wechsel alle sieben Tage) verwendet werden.
– Der Verband muss stets gewechselt werden, wenn er feucht, locker oder verschmutzt wird, bzw. nach Untersuchung der Eintrittstelle.
– Topische antibiotische Salben oder Cremes sollten nicht aufgetragen werden, da sie Pilzinfektionen und Antibiotika-resistente Bakterien begünstigen.

Dauer der Anwendung der verdünnten Remodulin-Lösung

– Das verdünnte Arzneimittel sollte nicht länger als 24 Stunden verwendet werden.

Verwendung eines integrierten 0,2-Mikrometer-Filters

– Zwischen den Infusionsschlauch und den Katheteranschluss muss ein 0,2-µ-Filter platziert werden, der alle 24 Stunden zum Zeitpunkt des Wechsels des Infusionsbehälters ausgetauscht wird.

Zwei weitere Empfehlungen, die potenziell wichtig für die Prävention von durch das Wasser übertragene Gram-negative Bakteriämien sind, beziehen sich auf die Handhabung des Katheteranschlusses, nämlich:

Verwendung eines geschlossenen Split-Septum-Kathetersystems

– Die Verwendung eines geschlossenen Kathetersystems (vorzugsweise mit einem Split-Septum und nicht mit einem mechanischen Ventil) sorgt dafür, dass das Lumen des Katheters stets geschlossen ist, wenn das Infusionssystem abgenommen wird. Dadurch wird die Gefahr einer Exposition gegenüber mikrobieller Kontamination gebannt.
– Das geschlossene Split-Septum Kathetersystem sollte alle 7 Tage gewechselt werden.

Luer-Lock-Anschlüsse des Infusionssystems

Die Gefahr einer Kontamination mit über das Wasser übertragenen Gram-negativen Organismen ist wahrscheinlich erhöht, wenn ein Luer-Lock-Anschluss zum Zeitpunkt des Wechsels des Infusionsschlauchs oder des geschlossenen Katheteranschlusses feucht ist. Daher sollte:

– vom Schwimmen oder Eintauchen des Infusionssystems an der Stelle der Verbindung mit dem Katheteranschluss abgeraten werden.
– Zum Zeitpunkt des Wechsels des geschlossenen Katheteranschlusses sollte kein Wasser in den Gewinden des Luer-Lock-Anschlusses sichtbar sein.
– Der Infusionsschlauch sollte nur einmal alle 24 Stunden beim Wechsel vom geschlossenen Katheteranschluss gelöst werden.

Für besondere Hinweise für die Handhabung siehe 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Treprostinil oder einen der Hilfsstoffe;
- pulmonale arterielle Hypertonie in Verbindung mit einer Venenverschlusserkrankung;
- kongestive Herzinsuffizienz infolge einer schweren Funktionsstörung der linken Herzkammer;
- schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C);
- aktives Magen-Darm-Geschwür, intrakranielle Blutung, Verletzung oder andere Blutungen;
- kongenitale oder erworbene Herzklappenfehler mit klinisch relevanten Störungen der Myokardfunktion, die nicht mit pulmonaler Hypertonie zusammenhängen;
- schwere koronare Herzkrankheit oder instabile Angina; Herzinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate; dekompensierte Herzinsuffizienz, wenn diese nicht unter genauer ärztlicher Aufsicht steht; schwere Arrhythmien; zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. transitorischer ischämischer Schlaganfall, Schlaganfall) innerhalb der letzen drei Monate.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Entscheidung für eine REMODULIN-Therapie sollte bedacht werden, dass eine Dauerinfusion mit hoher Wahrscheinlichkeit über längere Zeit hinweg fortgesetzt werden muss. Aus diesem Grund muss die Bereitschaft und Verantwortlichkeit des Patienten für einen Verweilkatheter und ein Infusionsgerät sorgfältig geprüft werden.

Treprostinil ist ein stark wirksamer pulmonaler und systemischer Vasodilatator. Bei Patienten mit niedrigem systemischem Arteriendruck kann eine Treprostinil-Behandlung die Gefahr einer systemischen Hypotonie erhöhen. Die Behandlung von Patienten mit einem systolischen Arteriendruck von weniger als 85 mmHg wird nicht empfohlen.

Es wird empfohlen, dass bei einer Änderung der Dosis der systemische Blutdruck und die Herzfrequenz überwacht werden, um beim Auftreten einer Hypotonie oder eines systolischen

Blutdrucks von 85 mmHg oder darunter die Infusion zu stoppen.
Ein abrupter Therapieabbruch oder eine plötzliche signifikante Verringerung der REMODULIN-Dosis kann einen Rebound der pulmonalen arteriellen Hypertonie verursachen (siehe Abschnitt 4.2).
Wenn sich bei einem Patienten im Verlauf der REMODULIN-Therapie ein pulmonales Ödem bildet, sollte die Möglichkeit eines damit einhergehenden pulmonalen Venenverschlusses in Betracht gezogen werden. Die Behandlung sollte eingestellt werden.
Adipöse Patienten (mit einem BMI von über 30 kg/m^2) bauen Treprostinil langsamer ab.
Der Nutzen einer subkutanen REMODULIN-Behandlung bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie der NYHA-Funktionsklasse IV wurde nicht festgestellt.
Das Nutzen-/Risikoverhältnis von REMODULIN wurde bei pulmonaler arterieller Hypertonie mit einhergehendem Links-Rechts-Shunt, einhergehender portaler Hypertonie oder HIV-Infektion nicht untersucht.
Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörung muss vorsichtig dosiert werden (siehe Abschnitt 4.2).
Da Treprostinil und seine Metaboliten hauptsächlich über den Harnweg ausgeschieden werden, ist bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörung Vorsicht geboten, um schädliche Wirkungen durch einen möglichen Anstieg der systemischen Exposition zu verhindern (siehe Abschnitt 4.2).
Vorsicht ist auch in Situationen geboten, in denen Treprostinil durch Hemmung der Thrombozytenaggregation das Blutungsrisiko erhöhen könnte.
Eine 20 ml-Durchstechflasche REMODULIN 1 mg/ml enthält 54,2 mg Natrium. Das muss bei Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät in Betracht gezogen werden.
Die gleichzeitige Verabreichung eines Cytochrom-P450-(CYP2C8)-Enzyminhibitors (z. B. Gemfibrozil) kann zu einer erhöhten Exposition (sowohl C_{max} als auch AUC) gegenüber Treprostinil führen. Bei einer erhöhten Exposition besteht die Wahrscheinlichkeit eines verstärkten Auftretens von unerwünschten Ereignissen in Verbindung mit der Verabreichung von Treprostinil. Daher ist eine Herabsetzung der Dosis in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Verabreichung eines CYP2C8-Enzyminduktors (z. B. Rifampicin) kann zu einer herabgesetzten Exposition gegenüber Treprostinil führen. Bei einer herabgesetzten Exposition besteht die Wahrscheinlichkeit einer verminderten klinischen Wirksamkeit. Daher ist eine höhere Dosierung von Treprostinil in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).
Unerwünschte Ereignisse, die auf das System zur intravenösen Verabreichung zurückzuführen sind:
Bei Patienten, die Remodulin mittels intravenöser Infusion erhalten haben, wurde über Zentralvenenkatheter-assoziierte Bakteriämien und Sepsis berichtet. Diese Risiken hängen mit dem Verabreichungssystem zusammen. Eine retrospektive Untersuchung der US-amerikanischen Centers for Disease Control von sieben Zentren in den Vereinigten Staaten, die intravenöses Remodulin zur Behandlung von PAH verwendeten, ergab eine Inzidenzrate für Katheter-bedingte Bakteriämien von 1,10 Ereignissen pro 1000 Kathetertagen. Ärzte sollten das Spektrum der möglichen Gram-negativen und Gram-positiven Organismen berücksichtigen, die Patienten mit Langzeit-Zentralvenenkathetern infizieren können. Daher ist die subkutane Dauerinfusion von unverdünntem Remodulin die bevorzugte Art der Verabreichung.
Das für die Therapie verantwortliche klinische Team muss gewährleisten, dass der Patient vollständig geschult und in der Lage ist, das Infusionssystem anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zusammenhänge, die berücksichtigt werden müssen

+Diuretika, Antihypertensiva oder andere Vasodilatatoren

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von REMODULIN und Diuretika, Antihypertensiva oder anderen Vasodilatatoren besteht erhöhte Gefahr einer systemischen Hypotonie.

+Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich NSAR und Antikoagulanzien

Treprostinil kann die Thrombozytenfunktion hemmen. Die gleichzeitige Gabe von REMODULIN und Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich NSAR, Stickstoffmonoxidspendern oder Antikoagulanzien kann das Risiko einer Blutung erhöhen. Patienten, die Antikoagulanzien erhalten, sollten entsprechend der Empfehlungen für die konventionelle medizinische Praxis streng kontrolliert werden. Die gleichzeitige Verabreichung anderer Thrombozytenaggregationshemmer sollte bei Patienten vermieden werden, die Antikoagulanzien erhalten. Eine subkutane Dauerinfusion von Treprostinil hatte keine Auswirkung auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik einer einzelnen Dosis Warfarin (25 mg). Es stehen keine Daten über die potenziellen Interaktionen zur Verfügung, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen, wenn Treprostinil gleichzeitig mit den Stickstoffmonoxidspendern verschrieben wird.

+Furosemid

Die Treprostinil-Plasma-Clearance kann bei Patienten, die sich einer Furosemid-Behandlung unterziehen, etwas herabgesetzt sein. Diese Wechselwirkung ist wahrscheinlich auf Metabolismuseigenschaften zurückzuführen, die beiden Kombinationspräparaten gemeinsam sind (Glucurokonjugation der Carboxylatgruppe).

+ Cytochrom-P450-(CYP2C8)-Enzyminduktoren/-inhibitoren

Gemfibrozil – Pharmakokinetische Studien am Menschen mit oralem Treprostinil Diolamin deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung des Cytochrom-P450-(CYP2C8)-Enzyminhibitors Gemfibrozil die Exposition (sowohl C_{max} als auch AUC) gegenüber Treprostinil verdoppelt. Es wurde nicht festgestellt, ob die Sicherheit und Wirksamkeit von Remodulin über den parenteralen (subkutanen oder intravenösen) Verabreichungsweg durch CYP2C8-Inhibitoren verändert werden. Wird ein CYP2C8- Inhibitor (z. B. Gemfibrozil, Trimethoprim und Deferasirox) im Anschluss an die Titrierungsphase zu der Medikation des Patienten hinzugenommen bzw. weggelassen, ist eine Dosisanpassung von Treprostinil in Betracht zu ziehen.

Rifampicin – Pharmakokinetische Studien am Menschen mit oralem Treprostinil Diolamin deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung des CYP2C8-Enzyminduktors Rifampicin zu einer (um etwa 20 %) verminderten Exposition gegenüber Treprostinil führt. Es wurde nicht festgestellt, ob die Sicherheit und Wirksamkeit von Remodulin über den parenteralen (subkutanen oder intravenösen) Verabreichungsweg durch Rifampicin verändert werden. Wird Rifampicin im Anschluss an die Titrierungsphase zu der Medikation des Patienten hinzugenommen bzw. weggelassen, ist eine Dosisanpassung von Treprostinil in Betracht zu ziehen.

CYP2C8-Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut) können zu einer verminderten Exposition gegenüber Treprostinil führen. Wird ein CYP2C8-Induktor im Anschluss an die Titrierungsphase zu der Medikation des Patienten hinzugenommen bzw. weggelassen, ist eine Dosisanpassung von Treprostinil in Betracht zu ziehen.

+ Bosentan

In einer pharmakokinetischen Studie am Menschen, bei der Bosentan (250 mg/Tag) und Treprostinil Diolamin (orale Dosis 2 mg/Tag) verabreicht wurden, waren keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Treprostinil und Bosentan zu beobachten.

+ Sildenafil

In einer pharmakokinetischen Studie am Menschen, bei der Sildenafil (60 mg/Tag) und Treprostinil Diolamin (orale Dosis 2 mg/Tag) verabreicht wurden, waren keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Treprostinil und Sildenafil zu beobachten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es stehen keine ausreichenden Daten über die Verwendung von Treprostinil bei Schwangeren zur Verfügung. An Tieren durchgeführte Studien sind bezüglich der Auswirkungen auf die Schwangerschaft unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. REMODULIN sollte während der Schwangerschaft nur dann verwendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Schwangere das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Frauen im gebärfähigen Alter

Während der REMODULIN-Behandlung ist es empfehlenswert, Kontrazeptiva einzusetzen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Treprostinil in die Muttermilch übergeht. Stillenden Frauen, die mit REMODULIN behandelt werden, sollte vom Stillen ihres Kindes abgeraten werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Behandlungsbeginn oder nach Dosisanpassungen können Nebenwirkungen wie symptomatische, systemische Hypotonie oder Benommenheit auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Sicherheit beim Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Außer den lokalen Auswirkungen, die durch die Verabreichung von REMODULIN durch subkutane Infusion entstehen, wie z.B. Schmerzen und Reaktionen an der Infusionsstelle, beziehen sich Nebenwirkungen von REMODULIN auf die pharmakologischen Eigenschaften von Prostazyklinen.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen basiert auf den Daten zur subkutanen Anwendung in klinischen Studien (sehr häufig >10%, häufig >1-10%).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Benommenheit

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Vasodilatation

Häufig: Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Diarrhö, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: Hautausschlag
Häufig: Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Sehr häufig: Kieferschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Schmerzen an der Infusionsstelle, Reaktionen an der Infusionsstelle, Blutung oder Hämatom.
Häufig: Ödem
Blutungen traten häufig auf, was bei einer Patientenpopulation mit einem hohen Anteil an Patienten, die Antikoagulanzien erhielten, erwartet wurde. Aufgrund seiner Auswirkungen auf die Thrombozytenaggregation kann REMODULIN das Blutungsrisiko erhöhen, was durch ein vermehrtes Auftreten von Epistaxis und Magen-Darm-Blutungen (einschließlich Magen-Darm-Blutungen, rektaler Blutung, Gaumenblutung und Meläna) in kontrollierten klinischen Studien festgestellt wurde. Außerdem wurden Hämoptose, Hämatemesis und Hämaturie gemeldet, aber diese traten mit derselben oder einer niedrigeren Frequenz als in der Placebogruppe auf.
Ereignisse, die in der klinischen Praxis aufgetreten sind
Zusätzlich zu den unerwünschten Reaktionen, die in klinischen Studien aufgetreten sind, wurden folgende Ereignisse bei der Anwendung von REMODULIN nach Zulassung berichtet: Da diese freiwillig von einer Population von unbekannter Größe berichtet wurden, können keine Einschätzungen der Häufigkeit vorgenommen werden. Thrombophlebitis im Zusammenhang mit peripherer intravenöser Infusion, Bakteriämien im Zusammenhang mit dem Zentralvenenkatheter, Sepsis, Bakteriämie, Infektion an der Infusionsstelle, Abszessbildung an der subkutanen Infusionsstelle, Thrombozytopenie, Blutungen im Bereich der Infusionsstelle und Knochenschmerzen.
Außerdem wurde gelegentlich über generalisierte Hautausschläge, die manchmal makulöser oder papulärer Natur waren, und Cellulitis berichtet.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Die Symptome einer Überdosierung mit REMODULIN gleichen den Symptomen eines Dosisanstiegs wie Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Patienten mit Symptomen einer Überdosierung sollten abhängig vom Schweregrad der Symptome sofort die Dosis von Treprostinil reduzieren oder absetzen, bis die Symptome der Überdosierung verschwinden. Die Dosis muss mit Sorgfalt unter medizinischer Kontrolle wieder bestimmt werden und die Patienten müssen genau überwacht werden, um bei Wiederauftreten der unerwünschten Symptome sofort eingreifen zu können.
Ein Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe:
THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER exkl. Heparin,
ATC-Code: B01A C21
Wirkungsmechanismus:
Treprostinil ist ein Prostazyklin-Analog.
Es wirkt in Form einer Vasodilatation direkt auf die pulmonale und systemisch arterielle Zirkulation und hemmt die Thrombozytenaggregation.
Bei Tieren senken die gefäßerweiternden Auswirkungen die rechts- und linksventrikuläre Nachlast und erhöhen das Herzzeit- und das Schlagvolumen. Die Wirkung von Treprostinil auf die tierische Herzfrequenz ist dosisabhängig. Es wurden keine größeren Auswirkungen auf die Erregungsleitung des Herzens beobachtet.
Daten zur Wirksamkeit von REMODULIN bei Erwachsenen mit pulmonaler arterieller

Hypertonie:
Studien mit subkutan verabreichtem REMODULIN
Die klinische Wirksamkeit von REMODULIN (Treprostinil), das Patienten mit stabiler pulmonaler arterieller Hypertonie mittels subkutaner Dauerinfusion verabreicht wurde, wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien gezeigt. An den zwei Studien nahmen insgesamt 469 Erwachsene teil: 270 stellten sich mit idiopathischer oder hereditärer pulmonaler arterieller Hypertonie vor (Treprostinil-Gruppe = 134 Patienten; Placebogruppe = 136 Patienten), 90 Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie verbunden mit Bindegewebserkrankungen (vorwiegend Sklerodermie) (Treprostinil-Gruppe = 41 Patienten; Placebogruppe = 49 Patienten) und 109 Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie verbunden mit angeborener Kardiopathie mit Links-Rechts-Shunt (Treprostinil = 58 Patienten; Placebo = 51 Patienten). Zu Beginn betrug die mittlere Gehstrecke im 6-Minuten-Test 326 Meter ± 5 bei der Gruppe der Patienten, die Treprostinil mittels subkutaner Infusion erhielten, und 327 Meter ± 6 bei der Placebogruppe. Die Dosis bei beiden Behandlungen, die Gegenstand des Vergleichs waren, wurde im Studienverlauf entsprechend der Symptome der pulmonalen arteriellen Hypertonie und der klinischen Toleranz progressiv erhöht. Die mittlere Dosis, die nach 12 Wochen erzielt wurde, betrug 9,3 ng/kg/min in der Treprostinil-Gruppe und 19,1 ng/kg/min in der Placebogruppe. Nach 12 Wochen Behandlung betrug die mittlere Veränderung beim 6-Minuten-Gehtest, berechnet anhand der gesamten Population aus beiden Studien, -2 Meter ± 6,61 Meter in der Treprostinil-Gruppe und –21,8 Meter ± 6,18 Meter in der Placebogruppe. Diese Werte gaben eine mittlere Behandlungswirkung wieder, die für die gesamte Population aus beiden Studien mittels des 6-Minuten-Gehtests von 19,7 Meter (p = 0,0064) gegenüber Placebo ausgewertet wurde. Die mittleren Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten der hämodynamischen Parameter (pulmonalarterieller Mitteldruck (PAPm), rechts-atrialer Druck (RAP), pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR), Herzindex (CI) und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2)) ließen den Schluss zu, dass REMODULIN dem Placebo überlegen ist. Die Verbesserung der Symptome der pulmonalen Hypertonie (Synkope, Schwindelgefühl, Brustschmerz, Ermüdung und Dyspnoe) war statistisch signifikant (p <0,0001). Außerdem wurde bei Patienten, die 12 Wochen mit REMODULIN behandelt wurden, eine Verbesserung der Bewertung der Dyspnoe-Müdigkeit und des Borg-Dyspnoe-Score festgestellt (p <0,0001). Die Analyse eines kombinierten Kriteriums, das die Verbesserung der Belastungskapazität (6-Minuten-Gehtest) von mindestens 10% nach 12 Wochen gegenüber dem Beginn, eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse nach 12 Wochen gegenüber dem Beginn und die fehlende Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie zusammen mit dem Ausfall der berichteten Todesfälle vor Woche 12 für die gesamte Population aus beiden Studien vergleicht, ergab, dass die Anzahl der Patienten, die auf Treprostinil ansprachen, bei 15,9% (37/233) lag, während nur 3,4% (8/236) der Patienten in der Placebo-Gruppe auf Placebo ansprachen. Bei der Analyse der Subgruppe der gesamten Population zeigte sich beim 6-Minuten-Gehtest in der Untergruppe der Patienten mit idiopathischer oder hereditärer pulmonaler arterieller Hypertonie (p = 0,043), nicht aber in der Untergruppe der Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie bei Sklerodermie oder angeborener Kardiopathie, eine statistisch signifikante Behandlungswirkung von REMODULIN verglichen mit Placebo.
Die am primären Endpunkt erkennbare Auswirkung (d.h. Änderung des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Wochen Behandlung) war geringer, als diejenige, die bei bisherigen Kontrollen mit Bosentan, Iloprost und Epoprostenol festgestellt wurden.
Es wurde keine Studie durchgeführt, in der direkt intravenöse Infusionen von Remodulin und Epoprostenol verglichen wurden.
Für Kinder mit pulmonaler Hypertonie (PAH) liegen keine konkreten Studienergebnisse vor.
Es stehen keine Daten von klinischen Studien zur Verfügung, die mit einem aktiven Komparator bei Patienten mit PAH durchgeführt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Beim Menschen werden Steady-State-Plasmakonzentrationen in der Regel innerhalb von 15 bis 18 Stunden nach der ersten subkutanen oder intravenösen Treprostinil-Infusion erreicht. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Treprostinil verhalten sich proportional zur Dosis bei Infusionsraten von 2,5 bis 125 ng/kg/min.
Die subkutane und intravenöse Verabreichung von REMODULIN zeigte eine Bioäquivalenz im Steady state in einer Dosis von 10 ng/kg/min.
Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach einer subkutanen Gabe reichte von 1,32 bis 1,42 Stunden nach Infusionen über 6 Stunden, 4,61 Stunden nach Infusionen über 72 Stunden und 2,93 Stunden nach Infusionen, die mindestens drei Wochen lang durchgeführt wurden. Das mittlere Distributionsvolumen für Treprostinil reichte von 1,11 bis 1,22 l/kg, und die Plasma-Clearance von 586,2 bis 646,9 ml/kg/Std. Die Clearance bei adipösen Patienten (BMI > 30 kg/m^2) ist niedriger.

Bei einer Studie mit gesunden Probanden und [^{14}C] radioaktiv-markiertem Treprostinil wurden 78,6% der subkutan verabreichten radioaktiven Dosis über einen Zeitraum von 224 Stunden hinweg im Urin und 13,4% im Stuhl ausgeschieden. Es wurde kein größerer Metabolit beobachtet. Fünf Metaboliten im Umfang von 10,2% bis 15,5% der verabreichten Dosis wurden im Urin festgestellt. Diese fünf Metaboliten machten insgesamt 64,4% aus. Drei von ihnen sind das Ergebnis einer Oxidation der 3-Hydroxyoctyl-Seitenkette, einer ist ein Glucurokonjugatderivat (Treprostinil-Glucuronid) und der fünfte konnte nicht identifiziert werden. Nur 3,7% der Dosis wurde als unveränderte Ausgangssubstanz mit dem Urin ausgeschieden.
Bei einer nicht unterbrochenen pharmakokinetischen 7-Tage-Studie an 14 gesunden Probanden und REMODULIN-Dosen von 2,5 bis 15 ng/kg/min, die mittels subkutaner Infusion verabreicht wurden, erreichten die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Treprostinil zweimal Höchstwerte (um 01.00 Uhr und um 10.00 Uhr) und zweimal Tiefstwerte (um 07.00 Uhr und um 16.00 Uhr). Die höchsten Konzentrationen waren ca. 20% bis 30% höher als die Tiefstwerte.
Eine in vitro-Studie zeigte kein hemmendes Potential von Treprostinil an Isoenzymen des humanen, hepatischen, mikrosomalen Cytochroms P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A).
Außerdem hatte die Verabreichung von Treprostinil keine induzierende Wirkung auf das hepatische, mikrosomale Protein, den Gesamtcytochromgehalt (CYP) P450 oder auf die Aktivitäten der Isoenzyme CYP1A, CYP2B und CYP3A.
Klinische Studien zur Arzneimittelwechselwirkung wurden mit Paracetamol (4 g/Tag) und Warfarin (25 mg/Tag) an gesunden Probanden durchgeführt. Diese Studien haben keine klinisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Treprostinil nachgewiesen. Eine Studie mit Warfarin zeigte weder eine apparente pharmakodynamische noch eine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Treprostinil und Warfarin.
An der Metabolisierung von Treprostinil ist hauptsächlich CYP2C8 beteiligt.

Spezialpopulationen

Leberinsuffizienz:

Bei Patienten mit portopulmonaler Hypertonie und milder (n=4) oder mäßiger (n=5) Leberinsuffizienz zeigte REMODULIN mit einer subkutanen Dosis von 10 ng/kg/min über 150 Minuten eine AUC 0-24 h, die im Vergleich zu gesunden Patienten um 260% bzw. 510% erhöht war. Die Clearance bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurde im Vergleich zu gesunden Erwachsenen um bis zu 80% reduziert (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Studien über 13 bzw. 26 Wochen verursachten subkutane Dauerinfusionen von Treprostinilnatrium bei Ratten und Hunden Reaktionen an der Infusionsstelle (Ödeme/Erytheme, Schwellungen, Schmerzen/Berührungsempfindlichkeit). Bei Hunden, die ≥300 ng/kg/min erhielten, wurden schwere klinische Nebenwirkungen (Hypoaktivität, Emesis, weicher Stuhl und Ödeme an der Infusionsstelle) und der Tod (in Zusammenhang mit Darminvaginationen und Rektumprolaps) festgestellt. Bei diesen Tieren wurden mittlere Treprostinil-Werte von Steady-State-Plasmakonzentrationen in Höhe von 7,85 ng/ml gemessen. Plasmawerte dieser Höhe könnten eventuell bei Menschen erzielt werden, die mit Infusionen von >50 ng/kg/min REMODULIN behandelt werden.
Da noch keine kontinuierliche ausreichende Exposition für Treprostinildosen, die bei den Reproduktionsstudien mit Ratten getestet wurden, nachgewiesen wurde, sind diese Studien bezüglich möglicher Nebenwirkungen im Bereich der Fruchtbarkeit, pränatalen und postnatalen Entwicklung eventuell unzureichend.
Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren zur Auswertung des karzinogenen Potentials von Treprostinil durchgeführt. Bei in vitro- und in vivo-Mutagenitätsstudien konnten keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen für Treprostinil nachgewiesen werden.
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass vorklinische Daten auf der Basis konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen lassen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat,
Salzsäure,
Metacresol,
Natriumhydroxid,
Natriumchlorid,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel außer mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder 0,9% (w/v) Natriumchlorid-Injektionslösung (siehe Abschnitt 6.6) nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Arzneimittels in der Verkaufsverpackung: 3 Jahre.
Haltbarkeit der Durchstechflasche nach dem erstmaligen Öffnen: 30 Tage

Haltbarkeit bei der Verwendung mit subkutaner Dauerinfusion

Es wurde eine chemische und physikalische Stabilität von unverdünntem Remodulin in einem einzigen Behältnis (Spritze) während der Anwendung für bis zu 72 Stunden bei 37°C nachgewiesen. Abweichende Lagerungszeiten und -bedingungen während der Anwendung liegen in der Verantwortung des Anwenders.

Haltbarkeit bei der Verwendung mit intravenöser Dauerinfusion

Es wurde eine chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität während der Anwendung von verdünntem Remodulin in einem einzigen Behältnis (Spritze) für bis zu 48 Stunden bei 37°C in Konzentrationen von gerade einmal 0,004 mg/ml in Polyvinylchlorid, Polypropylen und Glas nachgewiesen. Um allerdings das Risiko von Bakteriämien zu minimieren, sollte verdünntes Remodulin nicht länger als 24 Stunden angewendet werden. Abweichende Lagerungszeiten und -bedingungen während der Anwendung liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich (zu den Lagerungszeiten und -bedingungen siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml Lösung in einer durchsichtigen Durchstechflasche vom Typ I, verschlossen mit einem Gummistopfen mit einem gelben (farbcodierten) Deckel; Umkarton mit einer Durchstechflasche pro Packung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Remodulin muss unverdünnt verwendet werden, wenn es mittels subkutaner Dauerinfusion verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).
Die Remodulin-Lösung muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder 0,9% (w/v) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt werden, wenn sie als intravenöse Dauerinfusion verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
KT16 9FG
Grossbritannien

8. Zulassungsnummer

1–26454

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. Juni 2006 / 28. Februar 2010.

10. Stand der Information

August 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.