

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REMODYLIN 10 mg/ml, Infusionslösung zur subkutanen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 10 mg Treprostinil als Treprostinil-Natrium.
Jede 20 ml Durchstechflasche mit Infusionslösung enthält 200 mg Treprostinil (Natriumsalz, das während der Herstellung des Endproduktes in situ gebildet wird).

Sonstige Bestandteile
Natrium: 55,1 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 familiärer pulmonal-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

REMODYLIN wird mittels subkutaner oder intravenöser Dauerinfusion angewendet. Aufgrund der Risiken im Zusammenhang mit zentralen Venenverweilkathetern, einschließlich schwerer Infektionen des Blutkreislaufs, ist die subkutane Infusion (unverdünnt) die bevorzugte Art der Anwendung und eine intravenöse Dauerinfusion sollte den Patienten vorbehalten bleiben, die mit subkutaner Treprostinil-Infusion stabilisiert wurden und die gegenüber dem subkutanen Verabreichungsweg eine Unverträglichkeit entwickelt haben und bei denen diese Risiken für akzeptabel erachtet werden.

Die Behandlung sollte nur von Fachärzten, die in der Behandlung einer pulmonalen Hypertonie erfahren sind, 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 Anpassung der chronischen Dosis ist es, eine Dosis zu finden, bei der die PAH-Symptome verbessert werden und gleichzeitig die übermäßigen pharmakologischen Auswirkungen von REMODYLIN auf ein Minimum beschränkt werden.

Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe hängen generell von der Höhe der angewendeten 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 $\geq 30\%$ über dem Idealgewicht) sollten die initiale Dosis und die darauf folgenden Dosiszunahmen auf dem Idealgewicht basieren.

Ein abrupter Therapieabbruch oder eine plötzliche signifikante Verringerung der REMODYLIN-Dosis kann einen Rebound der pulmonal-arteriellen Hypertonie verursachen. Daher wird empfohlen, dass eine Unterbrechung der REMODYLIN-Behandlung vermieden wird und die Infusion nach einer abrupten unbeabsichtigten Dosisreduktion oder Unterbrechung sobald wie möglich von Neuem begonnen wird. Die optimale Strategie für die Wiedereinführung der REMODYLIN-Infusion muss von Fall zu Fall durch das entsprechende medizinische Fachpersonal entschieden werden. In den meisten Fällen, nach Unterbrechung für wenige Stunden, kann die Wiederaufnahme der REMODYLIN-Infusion bei gleicher Dosisrate fortgesetzt werden; Unterbrechungen für längere Phasen können eine Retitration der REMODYLIN-Dosis erforderlich machen.

Bei älteren Menschen

Klinische Studien mit REMODYLIN 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 um die höhere Inzidenz einer reduzierten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, einer begleitenden Krankheit oder zusätzlichen Medikamententherapie zu berücksichtigen.

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

Leberbeeinträchtigung

Die Plasma-Treprostinil-Exposition (Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve; AUC) war bei leichter bis mäßiger Leberbeeinträchtigung, Child-Pugh-Klasse A bzw. B, um 260 % bis 510 % erhöht. Die Plasma-Clearance von Treprostinil wurde bei Patienten mit leichter bis moderater Leberbeeinträchtigung um bis zu 80 % gesenkt. Patienten mit Leberbeeinträchtigung 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 REMODYLIN-Dosis sollte auf 0,625 ng/kg/min reduziert werden, und inkrementelle Erhöhungen der Dosis sollten vorsichtig erfolgen.

Nierenbeeinträchtigung

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

Methode zum Wechsel zur Behandlung mit intravenös angewendetem 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.

Art der Anwendung

Anwendung mittels subkutaner Dauerinfusion

REMODYLIN wird mittels subkutaner Dauerinfusion über einen subkutanen Katheter und eine ambulante Infusionspumpe angewendet.

Um mögliche Unterbrechungen der Infusion zu vermeiden, sollte der Patient immer über eine funktionsfähige Reservepumpe und subkutane Infusionssets verfügen, falls

REMODYLIN 10 mg/ml **Infusionslösung zur subkutanen Anwendung**

technische Defekte an der Anwendungsausrüstung auftreten.

Die ambulante Infusionspumpe zur subkutanen Anwendung von unverdünntem REMODYLIN sollte:

- 1) klein und leicht sein;
- 2) einstellbare Infusionsraten in Dosen von ca. 0,002 ml/h 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:

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

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

W = Körpergewicht des Patienten, angegeben in kg

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

Bei der subkutanen Infusion wird REMODYLIN **ohne weitere Verdünnung** mit einer auf der Basis der Dosis des Patienten (ng/kg/min), seinem Gewicht (kg) und der Stärke der verwendeten REMODYLIN-Durchstechflasche (mg/ml) berechneten subkutanen Infusionsrate (ml/h) verabreicht. Bei der Anwendung kann ein einziges Behältnis (Spritze) unverdünntes REMODYLIN bis zu 72 Stunden bei 37 °C verabreicht werden. Die subkutane Infusionsrate wird mit folgender Formel berechnet:

Subkutane Infusionsrate (ml/h) =

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

Stärke der REMODYLIN-Durchstechflasche (mg/ml)

* Umrechnungsfaktor von

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

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 REMODYLIN-Stärke von 1 mg/ml folgendermaßen berechnet:

Subkutane Infusionsrate (ml/h) =

$$1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006$$

1 mg/ml

$$= 0,005 \text{ ml/h}$$

Beispiel 2:

Für eine Person von 65 kg mit einer empfohlenen initialen Dosis von 40 ng/kg/min würde die Infusionsrate bei Verwendung

der REMODYLIN-Stärke von 5 mg/ml folgendermaßen berechnet:

Subkutane Infusionsrate (ml/h) =

$$40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006$$

5 mg/ml

$$= 0,031 \text{ ml/h}$$

In Tabelle 1 sind die **subkutane** Infusionsraten für Patienten unterschiedlichen Körpergewichts für REMODYLIN 10 mg/ml als Richtlinie aufgeführt. Sie entsprechen Dosen von bis zu 155 ng/kg/min.

Anwendung mittels intravenöser Dauerinfusion

REMODYLIN wird mittels intravenöser Dauerinfusion über einen zentralen Venenkatheter mithilfe einer ambulanten Infusionspumpe angewendet. Es kann außerdem vorübergehend über eine periphere Venenkanüle angewendet werden, die vorzugsweise in eine große Vene eingeführt wird. Die Anwendung einer peripheren Infusion über mehrere Stunden kann mit einem erhöhten Risiko für eine Thrombophlebitis einhergehen (siehe Abschnitt 4.8).

Um mögliche Unterbrechungen bei der Arzneimittelzufuhr zu vermeiden, muss der Patient für den Fall einer Fehlfunktion des Anwendungsgerätes Zugang zu einer Reserve-Infusionspumpe und einem Reserve-Infusionssets haben.

Im Allgemeinen sollte die ambulante Infusionspumpe zur intravenösen Anwendung von verdünntem REMODYLIN:

- 1) klein und leicht sein;
- 2) einstellbare Infusionsraten in Dosen von ca. 0,05 ml/h haben. Typische Flussraten

Tabelle 1

Infusionsraten für subkutane Pumpen (ml/h) für REMODYLIN mit einer Treprostinil-Konzentration von 10 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Gewicht des Patienten (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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
80	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
85	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
90	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
95	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
100	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
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063
110	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
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069
120	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
125	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
130	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
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081
140	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
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087
150	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
155	0,033	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093

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

würden zwischen 0,4 ml und 2 ml pro Stunde liegen;

- 3) mit Warnsignalen für Blockierungen und Anzeigen für leere Batterien, Programmierfehler und Funktionsstörungen ausgestattet sein;
- 4) innerhalb von $\pm 6\%$ der vorprogrammierten Infusionsrate oder besser der stündlichen Dosis akkurat sein;
- 5) überdruckgesteuert sein. Der Pumpbehälter muss aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Glas angefertigt sein.

REMODULIN sollte entweder mit sterilem Wasser zur Injektion oder mit 0,9 % (w/v) Natriumchlorid zur Injektion verdünnt werden; es wird intravenös mittels Dauerinfusion über einen operativ eingesetzten zentralen Venenverweilkatheter oder vorübergehend mittels einer peripheren Venenkannüle unter Verwendung einer für die intravenöse Arzneimittelzufuhr entwickelten Infusionspumpe angewendet.

Bei Verwendung einer geeigneten Infusionspumpe und eines entsprechenden Behälters sollte zur Planung einer gewünschten Infusionsdauer zunächst eine vorbestimmte intravenöse Infusionsrate gewählt werden. Die maximale Anwendungsdauer von verdünntem REMODULIN sollte 24 Stunden nicht überschreiten (siehe Abschnitt 6.3).

Typische intravenöse Infusionssystembehälter haben Volumina von 20, 50 oder 100 ml. Nach Bestimmung der erforderlichen intravenösen Infusionsrate (ml/h) und der Dosis (ng/kg/min) und des Gewichts (kg) des Patienten kann die verdünnte intravenöse REMODULIN-Konzentration (mg/ml) mithilfe der folgenden Formel berechnet werden:

Schritt 1

Verdünnte intravenöse REMODULIN-Konzentration (mg/ml) =

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

Intravenöse Infusionsrate (ml/h)

Die REMODULIN-Menge, die nötig ist, um die erforderliche verdünnte intravenöse REMODULIN-Konzentration für die gegebene Behältergröße zu erhalten, kann dann mithilfe der folgenden Formel berechnet werden:

Schritt 2

REMODULIN-Menge (ml) =

**verdünnte intravenöse
REMODULIN-Konzentration (mg/ml)**

**Stärke der REMODULIN-Durchstechflasche
(mg/ml)**

**x Gesamtvolumen der verdünnten
REMODULIN-Lösung im Behälter (ml)**

Die berechnete REMODULIN-Menge wird dann dem Behälter zusammen mit einem ausreichenden Volumen an Verdünnungsmittel (steriles Wasser zur Injektion oder 0,9 % (w/v) Natriumchlorid zur Injektion) zugefügt, um das gewünschte Gesamtvolumen im Behälter zu erreichen.

Beispielberechnungen für **Intravenöse Infusionen** lauten folgendermaßen:

Beispiel 3:

Für eine Person mit 60 kg Körpergewicht bei einer Dosis von 5 ng/kg/min, einer vorgegebenen intravenösen Infusionsrate von 1 ml/h und einem 50 ml-Behälter würde die Konzentration der verdünnten intravenösen REMODULIN-Lösung folgendermaßen berechnet werden:

Schritt 1

Verdünnte intravenöse REMODULIN-Konzentration (mg/ml) =

$$\frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}}$$

$$= 0,018 \text{ mg/ml (18,000 ng/ml)}$$

Die benötigte REMODULIN-Menge (Stärke der verwendeten Durchstechflasche 1 mg/ml) für eine Gesamtkonzentration von verdünntem REMODULIN von 0,018 mg/ml bei einem Gesamtvolumen von 50 ml würde folgendermaßen berechnet werden:

Schritt 2

REMODULIN-Menge (ml) =

$$\frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Die verdünnte intravenöse REMODULIN-Konzentration für die Person in Beispiel 3 würde dementsprechend durch Zugabe von 0,9 ml von 1 mg/ml-Remodulin in einen passenden Behälter zusammen mit einem ausreichenden Verdünnungsmittelvolumen zur Erreichung eines Gesamtvolumens von 50 ml im Behälter vorbereitet werden. Die Flussrate der Pumpe für dieses Beispiel würde auf 1 ml/h eingestellt werden.

Beispiel 4:

Für eine Person mit 75 kg Körpergewicht bei einer Dosis von 30 ng/kg/min, einer vorgegebenen intravenösen Infusionsrate von 2 ml/h und einem 100 ml-Behälter würde die Konzentration der verdünnten intravenösen REMODULIN-Lösung folgendermaßen berechnet werden:

Schritt 1

Verdünnte intravenöse REMODULIN-Konzentration (mg/ml) =

$$\frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}}$$

$$= 0,0675 \text{ mg/ml (67,500 ng/ml)}$$

Die benötigte REMODULIN-Menge (Stärke der verwendeten Durchstechflasche 2,5 mg/ml) für eine Gesamtkonzentration von verdünntem REMODULIN von 0,0675 mg/ml bei einem Gesamtvolumen von 100 ml würde folgendermaßen berechnet werden:

Schritt 2

REMODULIN-Menge (ml) =

$$\frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

Die verdünnte intravenöse REMODULIN-Konzentration für die Person in Beispiel 4 würde dementsprechend durch Zugabe von 2,7 ml von 2,5 mg/ml-Remodulin in einen passenden Behälter zusammen mit einem ausreichenden Verdünnungsmittelvolumen zur Erreichung eines Gesamtvolumens von 100 ml im Behälter vorbereitet werden. Die Flussrate der Pumpe für dieses

Beispiel würde auf 2 ml/h eingestellt werden.

Tabelle 2 auf Seite 4 gibt eine Orientierungshilfe für REMODULIN 10 mg/ml und das in Behältern von 20 ml, 50 ml oder 100 ml zu verdünnende REMODULIN-Volumen (ml) (bei Infusionsraten von 0,4, 1 bzw. 2 ml/h) für Patienten unterschiedlichen Körpergewichts und entsprechenden Dosen von bis zu 100 ng/kg/min.

Einweisung für Patienten, die eine intravenöse Dauerinfusion erhalten

Das für die Behandlung verantwortliche Klinikteam muss sicherstellen, dass der Patient umfassend in die Bedienung des gewählten Infusionsgerätes eingewiesen wird. Die Phase persönlicher Anleitung und Betreuung sollte solange anhalten, bis der Patient für kompetent befunden wird, Infusionen wechseln, Flussraten/Dosierungen wie angewiesen ändern und mit allgemeinen Warnsignalen des Gerätes umgehen zu können. Die Patienten müssen in die ordnungsgemäße aseptische Technik bei der Vorbereitung des REMODULIN-Infusionsbehälters und der Schläuche und Anschlüsse der Infusionszufuhr eingewiesen werden. Eine schriftliche Anleitung, entweder vom Pumpenhersteller oder eine speziell angepasste Empfehlung vom verschreibenden Arzt, muss dem Patienten zur Verfügung stehen. Dazu gehören die normalen erforderlichen Maßnahmen der Arzneimittelzufuhr, Empfehlungen, wie mit Okklusionen und anderen Alarmen der Pumpe umzugehen ist, und Angaben darüber, wer im Notfall zu kontaktieren ist.

Minimierung des Risikos von Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs

Um die Minimierung des Risikos von Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs bei Patienten zu unterstützen, die REMODULIN mittels intravenöser Infusion erhalten (siehe Abschnitt 4.4), muss Folgendem besondere Aufmerksamkeit gelten. Diese Empfehlung steht im Einklang mit den aktuellen Leitlinien für bewährte Praktiken für die Verhütung von Katheter-assoziierten Infektionen des Blutkreislaufs und beinhaltet:

Allgemeine Grundsätze

- Verwendung eines zentralen Manschetten- und Tunnelvenenkatheters (ZVK) mit einer Mindestzahl an Anschlüssen;
- Einführung des ZVK unter Einhaltung steriler Barriertechniken;
- Einhaltung einer ordnungsgemäßen Handhygiene und aseptischer Techniken, wenn der Katheter eingeführt, ausgetauscht, auf ihn zugegriffen, repariert wird oder wenn die Einführstelle des Katheters untersucht und/oder mit Kleidung bedeckt wird;
- sterile Gaze (alle zwei Tage zu wechseln) oder ein steriler transparenter semipermeabler Wundverband (mindestens alle sieben Tage zu wechseln) sollte verwendet werden, um die Einführstelle des Katheters abzudecken;
- der Wundverband sollte immer dann gewechselt werden, wenn er feucht wird oder schmutzig ist, sich lockert, oder nach einer Untersuchung der Stelle;

REMODYLIN 10 mg/ml
Infusionslösung zur subkutanen Anwendung

Tabelle 2

In Kassetten oder Spritzen zu verdünnendes Volumen (ml) von REMODYLIN 10 mg/ml

20 ml (Infusionsrate von 0,4 ml/h), 50 ml (Infusionsrate von 1 ml/h), 100 ml-Kassette (Infusionsrate von 2 ml/h)

Dosis (ng/kg/min)	Körpergewicht des Patienten (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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
80	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
85	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
90	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
95	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
100	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

- topische Antibiotikasalben oder Cremes sollten nicht aufgetragen werden, da sie Pilzinfektionen und antibiotikaresistente Bakterien begünstigen können.

Verwendungsdauer der verdünnten REMODYLIN-Lösung

- die maximale Verwendungsdauer des verdünnten Produktes sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

Die Verwendung eines Inline-Filters (0,2 Mikron)

- ein 0,2 Mikronfilter muss zwischen die Infusionsschläuche und den Katheterhub eingesetzt und alle 24 Stunden gleichzeitig mit dem Wechsel des Infusionsbehälters ausgetauscht werden.

Zwei weitere Empfehlungen, die potenziell wichtig sind für die Verhütung von durch Wasser übertragenen Infektionen des Blutkreislaufs mit Gram-negativen Bakterien, beziehen sich auf den Umgang mit dem Katheterhub. Zu diesen gehören:

Die Verwendung eines geschlossenen Hubsystems mit gespaltenem Septum

- die Verwendung eines geschlossenen Hubsystems (vorzugsweise eine Vorrichtung mit gespaltenem Septum statt eines mechanischen Ventils) stellt sicher, dass das Lumen des Katheters jedesmal abgedichtet ist, wenn das Infusionssystem entfernt wird. Dies beugt dem Expositionsrisiko einer mikrobiellen Kontamination vor;
- das geschlossene Hubgerät mit gespaltenem Septum sollte alle 7 Tage ausgetauscht werden.

Infusionssystem-Luer-Lock-Verbindungen

Das Risiko einer Kontamination mit durch Wasser übertragenen Gram-negativen Organismen erhöht sich wahrscheinlich, wenn eine Luer-Lock-Verbindung zum Zeitpunkt des Austausches des Infusionsschlauches oder des geschlossenen Hubs feucht ist. Daher:

- Von Schwimmen und Eintauchen des Infusionssystems an der Anschlussstelle mit dem Katheterhub ist abzuraten.
- Zum Zeitpunkt des Austausches der geschlossenen Hubvorrichtung sollte sich

kein Wasser im Luer-Lock-Anschlussgewinde befinden.

- Der Infusionsschlauch sollte nur einmal alle 24 Stunden zum Zeitpunkt des Austausches von der geschlossenen Hubvorrichtung entfernt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Treprostinil oder einen der sonstigen Bestandteile;
- pulmonale arterielle Hypertonie in Verbindung mit einer Venenverschlusskrankung;
- kongestive Herzinsuffizienz infolge einer schweren linksventrikulären Dysfunktion;
- schwere Leberbeeinträchtigungen (Child-Pugh-Klasse C);
- aktives Magen-Darm-Geschwür, intrakranielle Blutung, Verletzung oder andere Blutungen
- kongenitale oder erworbene Herzklappenfehler mit klinisch relevanter myokardialer Funktionsstörung, die nicht mit pulmonaler Hypertonie zusammenhängt
- 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 letzten drei Monate

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Entscheidung für eine REMODYLIN-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 REMODYLIN-Dosis kann einen Rebound der pulmonalen arteriellen Hypertonie verursachen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn sich bei einem Patienten im Verlauf der REMODYLIN-Therapie ein pulmonales Ödem bildet, sollte die Möglichkeit einer damit einhergehenden pulmonalen Venenverschlusskrankheit in Betracht gezogen werden. Die Behandlung sollte eingestellt werden.

Adipöse Patienten (mit einem BMI von über 30 kg/m²) bauen Treprostinil langsamer ab.

Der Nutzen einer subkutanen REMODYLIN-Behandlung bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie vom Schweregrad NYHA-Funktionsklasse IV wurde nicht festgestellt.

Das Nutzen-/Risikoverhältnis von REMODYLIN wurde bei pulmonaler arterieller Hypertonie mit einhergehendem Links-Rechts-Shunt, einhergehender portaler Hypertonie oder HIV-Infektion nicht untersucht.

Bei Patienten mit Leber- und Nierenbeeinträchtigung 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 Nierenbeeinträchtigung 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 REMODYLIN 5 mg/ml enthält 55,1 mg Natrium. Das muss

bei Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung eines Cytochrom-P450 (CYP)-2C8-Inhibitors (z. B. Gemfibrozil) kann die Treprostinil-Exposition (sowohl die C_{max} als auch die AUC) zunehmen. Durch die erhöhte Exposition verstärken sich wahrscheinlich die unerwünschten Wirkungen der Treprostinil-Anwendung. Eine Reduktion der Treprostinil-Dosis sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung eines CYP2C8-Induktors (z. B. Rifampicin) kann die Treprostinil-Exposition abnehmen. Bei verminderter Exposition reduziert sich vermutlich auch die klinische Wirksamkeit der Anwendung. Eine Steigerung der Treprostinil-Dosis sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nebenwirkungen, die dem intravenösen Arzneimittelabgabesystem zugeschrieben werden:

Infektionen des Blutkreislaufs, die in Zusammenhang mit zentralen Venenkathetern stehen, und Sepsis wurden bei Patienten, die REMODYLIN mittels intravenöser Infusion erhielten, beobachtet. Diese Risiken sind dem Arzneimittelabgabesystem zuzuschreiben. Eine retrospektive Erhebung der US-Gesundheitsbehörde Centers for Disease Control von sieben Zentren in den Vereinigten Staaten, die zur Behandlung von PAH intravenöses REMODYLIN verwendeten, stellte eine Inzidenzrate für Katheterbedingte Infektionen des Blutkreislaufs von 1,10 Ereignissen pro 1000 Kathetertagen fest. Die Kliniker sollten sich der Bandbreite möglicher Gram-negativer und Gram-positiver Organismen bewusst sein, die Patienten mit dauerhaften zentralen Venenkathetern infizieren können. Daher ist die subkutane Dauerinfusion von unverdünntem REMODYLIN die bevorzugte Art der Anwendung.

Das für die Behandlung verantwortliche Klinikteam muss sicherstellen, dass der Patient umfassend in die Bedienung des gewählten Infusionsgerätes eingewiesen wird (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zusammenhänge, die berücksichtigt werden müssen

+ Diuretika, Antihypertensiva oder andere Vasodilatoren

Bei der gleichzeitigen Anwendung von REMODYLIN und Diuretika, Antihypertensiva oder anderen Vasodilatoren besteht erhöhte Gefahr einer systemischen Hypotonie.

+ Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich NSAR und Antikoagulantien

Treprostinil kann die Thrombozytenfunktion hemmen. Die gleichzeitige Gabe von REMODYLIN und Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich NSAR, Stickstoffmonoxidspendern oder Antikoagulantien kann das Risiko einer Blutung erhöhen. Patienten, die Antikoagulantien erhalten, sollten entsprechend der Empfehlungen für die konventionelle medizinische Praxis

streng kontrolliert werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Thrombozytenaggregationshemmer sollte bei Patienten vermieden werden, die Antikoagulantien 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 allgemeine Stoffwechseleigenschaften zurückzuführen, die beiden Kombinationspräparaten gemeinsam sind (Glucurokonjugation der Carboxylatgruppe).

+ Cytochrom-P450 (CYP)-2C8-Induktoren/Inhibitoren

Gemfibrozil: Pharmakokinetische Untersuchungen mit der oralen Zubereitung Treprostinil-Diolamin zeigten, dass die Treprostinil-Exposition (sowohl die C_{max} als auch die AUC) beim Menschen auf das Doppelte ansteigt, wenn gleichzeitig der Cytochrom-P450 (CYP)-2C8-Inhibitor Gemfibrozil angewendet wird. Bisher wurde noch nicht untersucht, ob auch die Wirksamkeit und Sicherheit der parenteralen (subkutanen oder intravenösen) Anwendung von Remodylin durch CYP2C8-Inhibitoren beeinflusst wird. Wenn ein CYP2C8-Inhibitor (z. B. Gemfibrozil, Trimethoprim oder Deferasirox) unter laufender Treprostinil-Behandlung (nach der Aufdosierungsphase) ein- oder abgesetzt wird, sollte eine entsprechende Dosisanpassung für Treprostinil erwogen werden.

Rifampicin: Untersuchungen mit der oralen Zubereitung Treprostinil-Diolamin zeigten, dass die Treprostinil-Exposition beim Menschen um etwa 20 % abfällt, wenn gleichzeitig der CYP-2C8-Induktor Rifampicin angewendet wird. Bisher wurde noch nicht untersucht, ob auch die Wirksamkeit und Sicherheit der parenteralen (subkutanen oder intravenösen) Anwendung von Remodylin durch Rifampicin beeinflusst wird. Wenn Rifampicin unter laufender Treprostinil-Behandlung (nach der Aufdosierungsphase) ein- oder abgesetzt wird, sollte eine entsprechende Dosisanpassung für Treprostinil erwogen werden.

CYP2C8-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) können die Treprostinil-Exposition vermindern. Wenn ein CYP2C8-Induktor unter laufender Treprostinil-Behandlung (nach der Aufdosierungsphase) ein- oder abgesetzt wird, sollte eine entsprechende Dosisanpassung für Treprostinil erwogen werden.

+ Bosentan

In einer Pharmakokinetikstudie mit Bosentan (250 mg/d) und Treprostinil-Diolamin (2 mg/d p. o.) wurden beim Menschen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Bosentan und Treprostinil festgestellt.

+ Sildenafil

In einer Pharmakokinetikstudie mit Sildenafil (60 mg/d) und Treprostinil-Diolamin (2 mg/d p. o.) wurden beim Menschen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Sildenafil und Treprostinil festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es stehen keine ausreichenden Daten über die Anwendung 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. REMODYLIN sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Schwangere das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Treprostinil in die Muttermilch übergeht. Stillenden Frauen, die mit REMODYLIN 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 Anwendung von REMODYLIN durch subkutane Infusion entstehen, wie z. B. Schmerzen und Reaktionen an der Infusionsstelle, beziehen sich Nebenwirkungen von REMODYLIN 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

Herzkrankungen

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 Knochenkrankungen

Sehr häufig: Kieferschmerzen

REMODYLIN 10 mg/ml **Infusionslösung zur subkutanen Anwendung**

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 Antikoagulantien erhielten, erwartet wurde. Aufgrund seiner Auswirkungen auf die Thrombozytenaggregation kann REMODYLIN das Blutungsrisiko erhöhen, was durch ein vermehrtes Auftreten von Epistaxis und Magen-Darm-Blutungen (einschließlich 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 REMODYLIN nach Markteinführung 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, Infektion des Blutkreislaufs 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:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung mit REMODYLIN 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 wie-

der 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:

THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMER exkl. Heparin, ATC-Code: B01A C21

Wirkungsmechanismus: Treprostinil ist ein Prostazyklin-Analogon.

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 REMODYLIN bei Erwachsenen mit pulmonaler arterieller Hypertonie:

Studien mit subkutan verabreichtem REMODYLIN

Die klinische Wirksamkeit von REMODYLIN (Treprostinil), das Patienten mit stabiler pulmonaler arterieller Hypertonie mittels subkutaner Dauerinfusion gegeben 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 familiärer pulmonal-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 \pm 5 bei der Gruppe der Patienten, die Treprostinil mittels subkutaner Infusion erhielten, und 327 Meter \pm 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 \pm 6,61 Meter in der Treprostinil-Gruppe und -21,8 Meter \pm 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 gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO_2)) ließen den Schluss zu, dass REMODYLIN 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 nach 12 Wochen mit REMODYLIN 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 familiärer pulmonal-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 REMODYLIN 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 zum direkten Vergleich von intravenösen Infusionen von REMODYLIN und Epoprostenol durchgeführt.

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 Beginn der subkutanen oder der intravenösen Treprostinil-Infusion erreicht. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Treprostinil verhalten sich proportional zur Dosis bei Infusionsraten von 2,5 bis zu 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 Anwendung 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 Distributionvolumen 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/m²) ist niedriger.

Bei einer Studie mit gesunden Probanden und [¹⁴C] 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-Hydroxyocetyl-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 Anwendung 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.

Treprostinil wird hauptsächlich über CYP2C8 metabolisiert.

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 war 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 vorläufige 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 sonstige Bestandteile

Natriumcitrat 2 H₂O,
 Salzsäure,
 Metacresol,
 Natriumhydroxid,
 Natriumchlorid,
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit sterilem Wasser zur Injektion oder mit 0,9 % (w/v) Natriumchlorid zur Injektion (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Arzneimittels in der Verkaufsverpackung: 3 Jahre.

Haltbarkeit der Durchstechflasche nach dem erstmaligen Öffnen: 30 Tage

Haltbarkeit während der Verwendung bei subkutaner Daueranwendung

Die chemische und physikalische Anbruchsstabilität eines einzigen Behältnisses (Spritze) unverdünnten REMODULINS, das subkutan angewendet wird, konnte bei 37 °C für bis zu 72 Stunden belegt werden. Andere Lagerzeiten und Bedingungen nach Anbruch obliegen der Verantwortung des Benutzers.

Haltbarkeit während der Verwendung bei intravenöser Daueranwendung

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Anbruchsstabilität eines einzigen Behältnisses (Spritze) verdünnter REMODULIN-Lösung, die mittels intravenöser Infusion angewendet wurde, konnte bei 37 °C bei so niedrigen Konzentrationen wie 0,004 mg/ml für bis zu 48 Stunden in Polyvinylchlorid, Polypropylen und Glas belegt werden. Zur Minimierung des Risikos von Infektionen des Blutkreislaufs sollte die maximale Verwendungsdauer von verdünntem REMODULIN jedoch 24 Stunden nicht überschreiten. Andere Lagerzeiten und Bedingungen nach Anbruch obliegen der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich (siehe Abschnitt 6.3 für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

REMODULIN sollte **unverdünnt** verwendet werden, wenn es mittels subkutaner Dauerinfusion angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

REMODULIN-Lösung **sollte** mit sterilem Wasser zur Injektion oder mit 0,9 % (w/v) Natriumchlorid zur Injektion **verdünnt werden**, wenn es mittels intravenöser Dauerinfusion angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

UNITED THERAPEUTICS EUROPE LTD

Unither House
 Culfew Bell Road
 Chertsey
 KT16 9FG
 Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

63145.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

(siehe Unterschrift)

REMODULIN 10 mg/ml
Infusionslösung zur subkutanen Anwendung



10. STAND DER INFORMATION

August 2014

Vertrieb in Deutschland:
OMT Med GmbH & Co KG
Emscherstraße 8
D-32427 Minden
Tel. +49 571 29530
Fax +49 571 29529
E-Mail: info@omtmed.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt