

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REMOTULIN, 1 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml sisaldab 1 mg treprostiniili (treprostiniilnaatriumina).

Iga 20 ml lahuseviaal sisaldab 20 mg treprostiniili treprostiniilnaatriumina (ravimi tootmisel kohapeal moodustunud naatriumisool).

INN: *Treprostinium*

Abiained

Naatrium: 54,2 mg 20 ml viaali kohta

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

(subkutaanses või intravenoses manustamiseks).

Selge, värvusetu või kergelt kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Idiopaatilise või päriliku arteriaalse pulmonaalhüpertensiooni (PAH) sümptomaatiline ravi NYHA III funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsientidel füüsilise vastupidavuse parandamiseks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

REMOTULIN'i manustatakse püsiinfusiooni teel subkutaanselt või intravenoosselt. Püsivalt paigaldatud tsentraalse veenikateetriga seotud riskide tõttu, kaasa arvatud tõsised vereinfektsioonid, on eelistatav manustamisviis subkutaanne infusioon (lahjendamata) ning pidevat intravenoosset infusiooni tuleks kasutada vaid patsientidel, kes on treprostiniili subkutaanse infusiooniga stabiliseeritud ning ei talu enam subkutaanse manustamise kasutamist ning kelle puhul loetakse neid riske vastuvõetavateks.

Ravi peab alustama ja selle kulgu jälgima ainult pulmonaalhüpertensiooni ravi kogemusega arst.

Täiskasvanud

Ravi alustamine varem prostatsükliinravi mitte saanud patsientidel

Ravi tuleb alustada intensiivravi võimalusega haigla tingimustes pideva meditsiinilise järelvalve all.

Infusiooni soovitatav algkiirus on 1,25 nanogrammi/kg/min. Kui patsient talub seda algannust halvasti, tuleb infusiooni kiirust vähendada tasemele 0,625 nanogrammi/kg/min.

Annuse kohandamine

Infusiooni kiirust tohib meditsiinilise järelvalve all suurendada 1,25 nanogrammi/kg/min võrra nädalas esimesel neljal ravinädalal ja edaspidi 2,5 nanogrammi/kg/min nädalas.

Annust tuleb kohandada individuaalselt ja meditsiinilise järelvalve all, et saavutada säilitusannus, mis vähendab sümptome ja on patsiendile hästi talutav.

Efektiivsus säilis peamiste 12-nädalaste uuringute jooksul ainult siis, kui annust suurendati keskmiselt 3...4 korda kuus. Annuse korduva muutmise eesmärgiks oli leida annus, mille korral pulmonaalhüpertensiooni sümptomid paranevad, kusjuures REMODULIN'i ülemäärane farmakoloogiline toime väheneks.

Kõrvaltoimed, nt nahaõhetus, peavalu, hüpotensioon, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, sõltuvad üldjuhul treprostiniili manustatavast annusest. Need võivad kaduda ravi jätkudes, kuid kui kõrvaltoimed siiski püsivad või muutuvad patsiendile talumatuks, võib infusiooni kiirust vähendada, et kõrvaltoimed taanduksid.

Kliiniliste uuringute jälgimisfaasis oli 12 kuu möödudes keskmine annus 26 nanogrammi/kg/min, pärast 24 kuu möödumist 36 nanogrammi/kg/min ja pärast 48 kuu möödumist 42 nanogrammi/kg/min.

Ülekaalulistel patsientidel ($\geq 30\%$ rohkem kui ideaalkaal) peaksid algannus ja järgnevad annuste suurendamised põhinema ideaalkaalul.

REMODULIN'i kasutamise järsk katkestamine või annuse järsk märgatav vähendamine võib põhjustada arteriaalse pulmonaalhüpertensiooni uue ägenemise. Seetõttu on soovitatav vältida REMODULIN-ravi katkestamist ja alustada pärast järsku annuse juhuslikku vähendamist või ravi katkestamist infusiooni uuesti niipea kui võimalik. Optimaalse strateegia REMODULIN'i infusiooni uuesti alustamiseks peab kvalifitseeritud meditsiinipersonal individuaalselt kindlaks määrama. Enamikul juhtudel võib pärast mõnetunnist katkestust alustada REMODULIN'i infundeerimist uuesti sama annusemääraga; pikema katkestuse korral võib osutada vajalikuks REMODULIN'i annus uuesti tiitrida.

Eakad

REMODULIN'i kliinilised uuringud ei hõlmanud piisaval arvul 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et näha kas nad reageerivad ravile noorematest patsientidest erinevalt. Populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil oli treprostiniili kliirens langenud 20% võrra. Üldiselt peaks eakatele annuse määramisel olema ettevaatlik, arvestades nende sagenenud maksa-, neeru- või südamefunktsiooni langust ja kaasnevaid haigusi või teiste ravimite samaaegset kasutamist.

Lapsed ja noorukid

Alla 18-aastaste patsientide kohta on vähe andmeid. Olemasolevatele kliiniliste uuringute andmetele tuginedes ei saa kinnitada, kas täiskasvanutele soovitatud annustamis skeem on lastele ja noorukitele efektiivne ja ohutu või mitte.

Riskirühmad

Maksakahjustus

Treprostiniili kontsentratsioon plasmas (plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala, AUC) suureneb 260% kuni 510% vastavalt kerge kuni keskmise (Child-Pugh klassid A ja B) maksakahjustusega patsientidel. Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel vähenes treprostiniili plasmakliirens kuni 80%. Maksakahjustusega patsiente ravides on vajalik ettevaatus, sest raviga kaasneb risk süsteemse kontsentratsiooni tõusuks, mis võib halvendada ravimi talutavust ja suurendada annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid.

REMODULIN'i algannust peaks vähendama kuni 0,625 nanogrammi/kg/min ja järgnevad annuste suurendamised peaksid olema tehtud ettevaatusega.

Neerukahjustus

Kuna neerukahjustusega patsientidega kliinilisi uuringuid läbi viidud ei ole, puuduvad ka vastavad soovitusel annustamiseks. Kuna treprostiniil ja selle metaboliidid eritatakse organismist peamiselt kuseteede kaudu, on neerukahjustusega patsiente ravides vajalik ettevaatus, et hoida ära võimalikust süsteemse kontsentratsiooni tõusust tingitud tagajärgi.

Üleminek intravenoossele epoprostenoolravile

Kui on vaja üle minna epoprostenooli intravenoossele ravile, on ülemineku perioodis vajalik range meditsiiniline järelvalve. Juhisena on kasulik silmas pidada järgnevalt toodud soovituslikku ülemineku raviskeemi. Treprostiniili infusioonikiirust tuleb kõigepealt vähendada aeglaselt 2,5 nanogrammi/kg/min. Pärast vähemalt ühe tunni möödumist uuest treprostiniili annusest võib alustada epoprostenoolravi maksimaalse annusega 2 nanogrammi/kg/min. Treprostiniili annust tuleb seejärel vähendada edaspidi vähemalt kahetunniste intervallidega ja samal ajal epoprostenooli annust järk-järgult suurendada, pärast seda kui algannust säilitati vähemalt üks tund.

Manustamisviis

Manustamine pideva subkutaanse infusioonina

REMODULIN'i manustatakse subkutaanse püsiinfusiooni teel subkutaanse kateetri kaudu, kasutades selleks ambulatoorset infusioonipumpa.

Et vältida võimalikke katkestusi ravimi manustamise ajal, peab patsiendil olema, võimalik kasutada tagavara infusioonipumpa ja subkutaanse infusiooni komplekti, juhul kui ootamatult peaks tekkima infusioonisüsteemi rike.

Lahjendamata REMODULIN'i subkutaansel manustamisel kasutatava ambulatoorse infusioonipumba omadused peavad olema järgmised:

- 1) väike ja kerge,
- 2) infusioonikiirust peab saama muuta ligikaudu 0,002 ml/h vahedega,
- 3) süsteem peab näitama võimaliku ummistuse, aku tühjenemise, programmeerimisvea ja mootoririkke alarme,
- 4) programmeeritud manustamiskiiruse täpsus peab olema vahemikus $\pm 6\%$,
- 5) ülerõhk-kontrollitav (pidev või pulseeriv).

Ravimimahuti peab olema valmistatud polüvinüülkloriidist, polüpropüleenist või klaasist.

Patsiendid peavad saama pumba kasutamise ja programmeerimise, infusioonisüsteemi ühendamise ja süsteemi eest hooldamise põhjaliku koolituse.

Infusioonisüsteemi läbivoolutamine ajal, mil see on patsiendiga ühendatud, võib põhjustada juhusliku üleannustamise.

Infusioonikiirust ∇ (ml/h) arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\nabla \text{ (ml/h)} = D \text{ (nanogrammi/kg/min)} \times W \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{REMODULIN'i kontsentratsioon (mg/ml)}]$$

D = määratud annus (nanogrammi/kg/min)

W = patsiendi kehakaal (kg)

REMODULIN on saadaval järgmistes kontsentratsioonides: 1; 2,5; 5 ja 10 mg/ml.

REMODULIN'i **manustatakse** subkutaanse infusioonina **ilma täiendava lahjendamiseta**, patsiendi annuse (nanogrammi/kg/min), kehakaalu (kg) ja kasutatava REMODULIN'i viaali tugevuse (mg/ml) põhjal arvutatud subkutaanse infusiooni kiirusega (ml/h). Kasutamise ajal võib üht lahjendamata

REMODULIN'i mahutit (süstalt) manustada temperatuuril 37°C kuni 72 tunni jooksul. Subkutaanse infusiooni kiirus arvutatakse järgmise valemi abil:

$$\text{Subkutaanse infusiooni kiirus (ml/h)} = \frac{\text{Annus (nanogrammi/kg/min)} \times \text{Kehakaal (kg)} \times 0.00006^*}{\text{REMODULIN'i viaali tugevus (mg/ml)}}$$

* Teisendustegur 0,00006 = 60 min/h x 0,000001 mg/nanogrammi

Näiteid *subkutaanse infusiooni* arvutamise kohta:

1. näide

60 kg kaaluva inimese puhul, kelle soovitatav algannus on 1,25 nanogrammi/kg/min, tuleks REMODULIN'i viaali, tugevusega 1 mg/ml, kasutamisel arvutada infusioonikiirus järgmiselt:

$$\text{Subkutaanse infusiooni kiirus (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ nanogrammi/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

2. näide

65 kg kaaluva inimese puhul, kelle soovitatav algannus on 40 nanogrammi/kg/min, tuleks REMODULIN'i viaali, tugevusega 5 mg/ml, kasutamisel arvutada infusioonikiirus järgmiselt:

$$\text{Subkutaanse infusiooni kiirus (ml/h)} = \frac{40 \text{ nanogrammi/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

Tabelis 1 on toodud REMODULIN 1 mg/ml **subkutaanse** infusiooni manustamiskiiruste juhised erineva kehakaaluga patsientidele, mis vastavad annustele kuni 42,5 nanogrammi/kg/min.

Tabel 1

REMODULIN'i infusioonikiiruse valik subkutaanse pumba (ml/h) puhul, kui treprostiniili kontsentratsioon on 1 mg/ml

Annus (ng/kg/min)	Patsiendi kehakaal (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1.25	0.002	0.002	0.003	0.003	0.003	0.004	0.005	0.005	0.005	0.005	0.006	0.006	0.006	0.007	0.007	0.008
2.5	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.011	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015
3.75	0.006	0.007	0.008	0.009	0.010	0.011	0.012	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.021	0.023
5	0.008	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
6.25	0.009	0.011	0.013	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.024	0.026	0.028	0.030	0.032	0.034	0.036	0.038
7.5	0.011	0.014	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045
8.75	0.013	0.016	0.018	0.021	0.024	0.026	0.029	0.032	0.034	0.037	0.039	0.042	0.045	0.047	0.050	0.053
10	0.015	0.018	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
11.25	0.017	0.020	0.024	0.027	0.030	0.034	0.037	0.041	0.044	0.047	0.051	0.054	0.057	0.061	0.064	0.068
12.5	0.019	0.023	0.026	0.030	0.034	0.038	0.041	0.045	0.049	0.053	0.056	0.060	0.064	0.068	0.071	0.075
13.75	0.021	0.025	0.029	0.033	0.037	0.041	0.045	0.050	0.054	0.058	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078	0.083
15	0.023	0.027	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090
16.25	0.024	0.029	0.034	0.039	0.044	0.049	0.054	0.059	0.063	0.068	0.073	0.078	0.083	0.088	0.093	0.098
17.5	0.026	0.032	0.037	0.042	0.047	0.053	0.058	0.063	0.068	0.074	0.079	0.084	0.089	0.095	0.100	0.105
18.75	0.028	0.034	0.039	0.045	0.051	0.056	0.062	0.068	0.073	0.079	0.084	0.090	0.096	0.101	0.107	0.113
20	0.030	0.036	0.042	0.048	0.054	0.060	0.066	0.072	0.078	0.084	0.090	0.096	0.102	0.108	0.114	0.120
21.25	0.032	0.038	0.045	0.051	0.057	0.064	0.070	0.077	0.083	0.089	0.096	0.102	0.108	0.115	0.121	0.128
22.5	0.034	0.041	0.047	0.054	0.061	0.068	0.074	0.081	0.088	0.095	0.101	0.108	0.115	0.122	0.128	0.135
23.75	0.036	0.043	0.050	0.057	0.064	0.071	0.078	0.083	0.093	0.100	0.107	0.114	0.121	0.128	0.135	0.143
25	0.038	0.045	0.053	0.060	0.068	0.075	0.083	0.090	0.098	0.105	0.113	0.120	0.128	0.135	0.143	0.150
27.5	0.041	0.050	0.058	0.066	0.074	0.083	0.091	0.099	0.107	0.116	0.124	0.132	0.140	0.149	0.157	0.165

30	0.045	0.054	0.063	0.072	0.081	0.090	0.099	0.108	0.117	0.126	0.135	0.144	0.153	0.162	0.171	0.180
32.5	0.049	0.059	0.068	0.078	0.088	0.098	0.107	0.117	0.127	0.137	0.146	0.156	0.166	0.176	0.185	0.195
35	0.053	0.063	0.074	0.084	0.095	0.105	0.116	0.126	0.137	0.147	0.158	0.168	0.179	0.189	0.200	0.210
37.5	0.056	0.068	0.079	0.090	0.101	0.113	0.124	0.135	0.147	0.158	0.169	0.180	0.191	0.203	0.214	0.225
40	0.060	0.072	0.084	0.096	0.108	0.120	0.132	0.144	0.156	0.168	0.180	0.192	0.204	0.216	0.228	0.240
42.5	0.064	0.077	0.089	0.102	0.115	0.128	0.140	0.153	0.166	0.179	0.191	0.204	0.217	0.230	0.242	0.255

Varjutatud aladega on tähistatud suurim infusioonikiirus, mida on võimalik saavutada ühe süstlaga, mida vahetatakse iga kolme päeva järel

Manustamine pideva intravenoosse infusioonina

REMODULIN'i manustatakse pideva intravenoosse infusioonina tsentraalse veenikateetri kaudu, kasutades ambulatoorset infusioonipumpa. Seda võib ajutiselt manustada ka perifeerse veenikanüüli kaudu, mis paigaldatakse eelistatavalt suurde veeni. Perifeerse infusiooni kasutamisel kauem kui mõne tunni jooksul võib suureneada tromboflebiidi tekkerisk (vt lõik 4.8).

Ravimi manustamise võimalike katkestuste vältimiseks peavad patsiendile olema kättesaadavad varuinfusioonipump ja infusioonikomplektid, juhuks kui manustamisseadmetel tekib rike.

Üldiselt peab lahjendatud REMODULIN'i intravenoosseks manustamiseks kasutatav ambulatoorne infusioonipump olema:

- 1) väike ja kerge;
- 2) reguleeritava infusioonikiirusega ligikaudu 0,05 ml võrra tunnis. Tüüpilised voolukiirused on 0,4 ml kuni 2 ml tunnis;
- 3) ummistuse/mittemanustamise, aku tühjenemise, programmeerimisvea ja mootoririkke alarmidega;
- 4) manustamistäpsusega ±6% tunnis manustatavast annusest või täpsem;
- 5) positiivse rõhuga töötav. Mahuti peab olema valmistatud polüvinüülkloriidist, polüpropüleenist või klaasist.

REMODULIN'i tuleb lahjendada kas steriilse süsteveega või 0,9-massi-mahuprotsendilise naatriumkloriidi süstelahusega ning seda manustatakse intravenoosselt pideva infusioonina, kirurgiliselt paigaldatud püsiva tsentraalse veenikateetri kaudu või ajutiselt perifeerse veenikanüüli kaudu, kasutades ravimite intravenoosseks manustamiseks ette nähtud infusioonipumpa.

Sobiva infusioonipumba ja mahuti kasutamisel tuleb kõigepealt valida eelnevalt määratud intravenoosse infusiooni kiirus, mis võimaldaks soovitud infusiooni kestust. Lahjendatud REMODULIN'i kasutamise maksimaalne kestus ei tohi ületada 24 tundi (vt lõik 6.3).

Intravenoosse infusioonisüsteemi tüüpilised mahutid on mahuga 20, 50 või 100 ml. Pärast vajaliku intravenoosse infusiooni kiiruse (ml/h) ja patsiendi annuse (nanogrammi/kg/min) ja kehakaalu (kg) kindlaksmääramist võib arvutada lahjendatud intravenoosse REMODULIN'i kontsentratsiooni (mg/ml) järgmise valemi abil:

$$\begin{array}{l}
 \text{1. samm} \\
 \text{Lahjendatud} \\
 \text{intravenoosse} \\
 \text{REMODULIN'i} \\
 \text{kontsentratsioon} \\
 \text{(mg/ml)}
 \end{array}
 =
 \frac{\text{Annus} \quad \times \quad \text{Kehakaal}}{\text{(ng/kg/min)} \quad \times \quad \text{(kg)}} \quad \times \quad 0,00006$$

Intravenoosse infusiooni kiirus
(ml/h)

Lahjendatud intravenoosse REMODULIN'i soovitud kontsentratsiooni saamiseks vajaliku REMODULIN'i koguse konkreetse suurusega mahutis võib sel juhul arvutada järgmise valemiga:

$$\text{2. samm} \quad \text{REMODULIN'i kogus (ml)} = \frac{\text{Lahjendatud intravenoosse REMODULIN'i kontsentratsioon (mg/ml)}}{\text{REMODULIN'i viaali tugevus (mg/ml)}} \times \text{Lahejndatud REMODULIN'i lahuse kogus mahutis kokku (ml)}$$

Seejärel lisatakse REMODULIN'i arvutatud kogus mahutisse koos piisavas koguses lahjendiga (steriilne süstevesi või 0,9% naatriumkloriidi süstelahus), et saada mahuti soovitud kogumaht.

Näiteid *intravenoosse infusiooni* arvutamise kohta:

3. näide

Kui 60 kg kaaluva inimese annus on 5 nanogrammi/kg/min ja eelnevalt määratud intravenoosse infusiooni kiirus on 1 ml/h ning mahuti suurus 50 ml, arvutatakse lahjendatud intravenoosse REMODULIN'i lahuse kontsentratsioon järgmiselt:

$$\text{1. samm} \quad \text{Lahjendatud intravenoosse REMODULIN'i kontsentratsioon (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \quad (18\,000 \text{ ng/ml})$$

Kogu lahjendatud REMODULIN'i kontsentratsiooni 0,018 mg/ml ja üldmahu 50 ml saamiseks vajalik REMODULIN'i kogus (kasutades 1 mg/ml tugevusega viaali) tuleks arvutada järgmiselt:

$$\text{2. samm} \quad \text{REMODULIN'i kogus (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

3. näites esitatud isikule vajaliku lahjendatud intravenoosse REMODULIN'i kontsentratsiooni saamiseks lisatakse sel juhul sobivasse mahutisse 0,9 ml REMODULIN 1 mg/ml koos piisavas mahus lahjendiga, et saada mahutisse kokku 50 ml. Pumba voolukiiruseks tuleks selles näites seada 1 ml/h.

4. näide

Kui 75 kg kaaluva inimese annus on 30 nanogrammi/kg/min ja eelnevalt määratud intravenoosse infusiooni kiirus on 2 ml/h ning mahuti suurus 100 ml, arvutatakse lahjendatud intravenoosse REMODULIN'i lahuse kontsentratsioon järgmiselt:

$$\text{1. samm} \quad \text{Lahjendatud intravenoosse REMODULIN'i kontsentratsioon (mg/ml)} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \quad (67\,500 \text{ ng/ml})$$

Kogu lahjendatud REMODULIN'i kontsentratsiooni 0,0675 mg/ml ja üldmahu 100 ml saamiseks vajalik REMODULIN'i kogus (kasutades 2,5 mg/ml tugevusega viaali) tuleks arvutada järgmiselt:

$$\text{REMODYLIN'i kogus (ml)} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

4. näites esitatud isikule vajaliku lahjendatud intravenoosse REMODYLIN'i kontsentratsiooni saamiseks lisatakse sel juhul sobivasse mahutisse 2,7 ml REMODYLIN 2,5 mg/ml koos piisavas mahus lahjendiga, et saada mahutisse kokku 100 ml. Pumba voolukiiruseks tuleks selles näites seada 2 ml/h.

Tabelis 2 on esitatud juhised erineva kehakaaluga patsientide puhul REMODYLIN 1 mg/ml kasutamiseks REMODYLIN'i koguse (ml) arvutamiseks, mis lahjendatakse 20 ml, 50 ml või 100 ml mahutis (vastav infusioonikiirus 0,4, 1 või 2 ml/h) ja vastaks annusele 42,5 nanogrammi/kg/min.

Tabel 2

Kolbampullis või süstlas lahjendatav REMODYLIN 1,0 mg/ml kogus (ml)																
20 ml (infusioonikiirus 0.4 ml/h), 50 ml (infusioonikiirus 1 ml/h), 100 ml kolbampull (infusioonikiirus 2 ml/h)																
Annus (ng/ kg/ min)	patsiendi kehakaal (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1.25	0.094	0.113	0.131	0.150	0.169	0.188	0.206	0.225	0.244	0.263	0.281	0.300	0.319	0.338	0.356	0.375
2.5	0.188	0.225	0.263	0.300	0.338	0.375	0.413	0.450	0.488	0.525	0.563	0.600	0.638	0.675	0.713	0.750
3.75	0.281	0.338	0.394	0.450	0.506	0.563	0.619	0.675	0.731	0.788	0.844	0.900	0.956	1.013	1.069	1.125
5	0.375	0.450	0.525	0.600	0.675	0.750	0.825	0.900	0.975	1.050	1.125	1.200	1.275	1.350	1.425	1.500
6.25	0.469	0.563	0.656	0.750	0.844	0.938	1.031	1.125	1.219	1.313	1.406	1.500	1.594	1.688	1.781	1.875
7.5	0.563	0.675	0.788	0.900	1.013	1.125	1.238	1.350	1.463	1.575	1.688	1.800	1.913	2.025	2.138	2.250
8.75	0.656	0.788	0.919	1.050	1.181	1.313	1.444	1.575	1.706	1.838	1.969	2.100	2.231	2.363	2.494	2.625
10	0.750	0.900	1.050	1.200	1.350	1.500	1.650	1.800	1.950	2.100	2.250	2.400	2.550	2.700	2.850	3.000
11.25	0.844	1.013	1.181	1.350	1.519	1.688	1.856	2.025	2.194	2.363	2.531	2.700	2.869	3.038	3.206	3.375
12.5	0.938	1.125	1.313	1.500	1.688	1.875	2.063	2.250	2.438	2.625	2.813	3.000	3.188	3.375	3.563	3.750
13.75	1.031	1.238	1.444	1.650	1.856	2.063	2.269	2.475	2.681	2.888	3.094	3.300	3.506	3.713	3.919	4.125
15	1.125	1.350	1.575	1.800	2.025	2.250	2.475	2.700	2.925	3.150	3.375	3.600	3.825	4.050	4.275	4.500
16.25	1.219	1.463	1.706	1.950	2.194	2.438	2.681	2.925	3.169	3.413	3.656	3.900	4.144	4.388	4.631	4.875
17.5	1.313	1.575	1.838	2.100	2.363	2.625	2.888	3.150	3.413	3.675	3.938	4.200	4.463	4.725	4.988	5.250
18.75	1.406	1.688	1.969	2.250	2.531	2.813	3.094	3.375	3.656	3.938	4.219	4.500	4.781	5.063	5.344	5.625
20	1.500	1.800	2.100	2.400	2.700	3.000	3.300	3.600	3.900	4.200	4.500	4.800	5.100	5.400	5.700	6.000
21.25	1.594	1.913	2.231	2.550	2.869	3.188	3.506	3.825	4.144	4.463	4.781	5.100	5.419	5.738	6.056	6.375
22.5	1.688	2.025	2.363	2.700	3.038	3.375	3.713	4.050	4.388	4.725	5.063	5.400	5.738	6.075	6.413	6.750
23.75	1.781	2.138	2.494	2.850	3.206	3.563	3.919	4.275	4.631	4.988	5.344	5.700	6.056	6.413	6.769	7.125
25	1.875	2.250	2.625	3.000	3.375	3.750	4.125	4.500	4.875	5.250	5.625	6.000	6.375	6.750	7.125	7.500
27.5	2.063	2.475	2.888	3.300	3.713	4.125	4.538	4.950	5.363	5.775	6.188	6.600	7.013	7.425	7.838	8.250
30	2.250	2.700	3.150	3.600	4.050	4.500	4.950	5.400	5.850	6.300	6.750	7.200	7.650	8.100	8.550	9.000
32.5	2.438	2.925	3.413	3.900	4.388	4.875	5.363	5.850	6.338	6.825	7.313	7.800	8.288	8.775	9.263	9.750
35	2.625	3.150	3.675	4.200	4.725	5.250	5.775	6.300	6.825	7.350	7.875	8.400	8.925	9.450	9.975	10.500
37.5	2.813	3.375	3.938	4.500	5.063	5.625	6.188	6.750	7.313	7.875	8.438	9.000	9.563	10.125	10.688	11.250
40	3.000	3.600	4.200	4.800	5.400	6.000	6.600	7.200	7.800	8.400	9.000	9.600	10.200	10.800	11.400	12.000
42.5	3.188	3.825	4.463	5.100	5.738	6.375	7.013	7.650	8.288	8.925	9.563	10.200	10.838	11.475	12.113	12.750

Väljaõpe pidevat intravenoosset infusiooni saavatele patsientidele

Ravi eest vastutav kliiniline meeskond peab tagama, et patsient saaks täieliku väljaõppe ja oleks pädev valitud infusiooniseadet kasutama. Individuaalne juhendamine ja järelevalve peab jätkuma seni, kuni patsienti peetakse pädevaks vahetama infusioonilahuseid, muutma voolukiirusi/annuseid vastavalt juhistele ja tulema toime seadme tähtsamate alarmidega. Patsientidele tuleb õpetada õigeid aseptilisi võtteid REMODYLIN'i infusioonilahuse mahuti ettevalmistamiseks ja infusioonilahuse mahustamise

voolikute ja ühenduste eeltäitmiseks. Patsiendile tuleb anda kas pumba tootja juhised või ravi määranud arsti konkreetsele patsiendile mõeldud kirjalikud juhised. Neis tuleb kirjeldada ravimi normaalset manustamist, ummistuste kõrvaldamist ja muid tegevusi pumba alarmide korral ning märkida, kelle poole hädaolukorras pöörduda.

Kateetrist põhjustatud vereinfektsioonide riski minimeerimine

Erilist tähelepanu tuleb pöörata järgmistele nõuannetele, mis aitavad minimeerida kateetriga seotud vereinfektsioonide riski patsientidel, kes saavad REMODULIN'i intravenoosse infusioonina (vt lõik 4.4). Need nõuanded järgivad kehtivaid praktilisi juhiseid kateetriga seotud vereinfektsioonide vältimiseks ning on järgmised:

Üldpõhimõtted

- kasutage manseti ja tunneliga tsentraalset veenikateetrit, millel on võimalikult vähe porte;
- sisestage tsentraalne veenikateeter steriilset barjäärimeetodit kasutades;
- järgige kateetri sisestamisel, vahetamisel, sellele ligipääsu loomisel, selle parandamisel või kateetri sisestamiskoha kontrollimisel ja/või sidumisel nõuetekohaseid käte hügieeni nõudeid ja aseptilisi võtteid;
- kasutage kateetri sisestamiskoha katmiseks steriilset marlit (mida tuleb iga kahe päeva järel vahetada) või steriilset läbipaistvat poolläbilaskvat sidet (mida tuleb vähemalt iga 7 päeva järel vahetada);
- side tuleb vahetada alati, kui see muutub niiskeks, tuleb lahti või määrdub või pärast sisestamiskoha kontrollimist;
- paikseid antibiootikumsalve või -kreeme ei tohi kasutada, sest need soodustavad seeninfektsioonide teket ja bakteritel resistentsuse tekkimist antibakteriaalsetele ravimitele.

Lahjendatud REMODULIN'i lahuse kasutamise kestus

- lahjendatud ravimi kasutamise maksimaalne kestus ei tohi ületada 24 tundi.

Voolikusisese 0,2-mikronilise filtri kasutamine

- infusioonivooliku ja kateetri jaoturi vahele tuleb paigaldada 0,2-mikroniline filter, mida tuleb iga 24 tunni järel infusioonimahuti vahetamisel vahetada.

Veel kaks tähtsat soovitus, mis võivad olla olulised veega edasikanduvate gramnegatiivsete vereinfektsioonide tekkimise vältimiseks, on seotud kateetri jaoturi korrashoiuga. Need on järgmised:

Kasutage kinnist membraaniga jaotatud jaoturisüsteemi

- kinnise jaoturiga (eelistatavalt membraaniga jaotatud ja mitte mehaanilise klapiga seade) süsteemi kasutamisel on tagatud kateetri valendiku sulgumine iga kord, kui infusioonisüsteemi ühendus katkestatakse. Sellega väldite bakteriaalse saastumise riski.
- membraaniga jaotatud kinnine jaoturiseade tuleb iga 7 päeva järel vahetada.

Infusioonisüsteemi luer-lock-tüüpi sisemised ühendused

Veega edasikanduvate gramnegatiivsete organismidega saastumise risk võib suurened, kui luer-lock-tüüpi sisemine ühendus on infusioonivooliku või kinnise jaoturi vahetamisel märg. Seega:

- hoiduge infusioonisüsteemi vettekastmisest kateetri jaoturi ühenduskohalt;
- kinnise jaoturiga seadme vahetamise ajal ei tohi luer-lock-tüüpi ühenduse keermetel olla vedelikku näha;

- infusioonivooliku võib lahutada kinnisest jaoturseedmest ainult iga 24 järel, kui toimub vahetamine.

4.3 Vastunäidustused

- Teadaolev ülitundlikkus treprostiniili või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aabiaine suhtes.
- Trombootilistest haigustest tingitud arteriaalne pulmonaalhüpertensioon.
- Raskekujulisest vasaku vatsakese funktsioonihäirest tingitud südame paispuudulikkus.
- Raskekujuline maksakahjustus (Child-Pugh klass C).
- Aktiivne seedetrakti haavand, koljusisene verejooks, vigastus või muu veritsev seisund.
- Kaasasündinud või omandatud südameklapi rikked kliiniliselt oluliste südamelihase funktsiooni häiretega, mis ei ole seotud pulmonaalhüpertensiooniga.
- Raskekujuline südame pärgarteri haigus või ebastabiilne stenokardia; müokardiinfarkt viimase kuue kuu jooksul; dekompenseeritud südamepuudulikkus, kui see ei ole pideva arstliku jälgimise all; raskekujuline arütmia; ajuverevarustuse häired (nagu lühiajaline isheemiline atakk, rabandus) viimase kolme kuu jooksul.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

REMODULIN-ravi määrates tuleb arvestada, et suure tõenäosusega on püsiinfusiooni vajadus pikaajaline. Seega tuleb hoolikalt läbi kaaluda, kas patsient on võimeline seda taluma ja suudab sisemist kateetrit ja infusiooniseadet kasutada.

Treprostiniil on tugevatoimeline kopsu- ja süsteemsete veresoonte laiendaja. Kui patsiendi süsteemne arteriaalne vererõhk on madal, võib treprostiniil-ravi suurendada süsteemse hüpotensiooni ohtu. Ravi ei ole soovitatav patsientidele, kelle süstoolne arteriaalne vererõhk on alla 85 mmHg.

Raviannuse igakordse muutmise ajal on soovitatav jälgida süsteemset vererõhku ja südamegevust koos soovitusel lõpetada infusioon, kui tekivad hüpotensiooni sümptomid või leitakse, et vererõhk on 85 mmHg või vähem.

Ravi järsu katkestamise või REMODULIN'i annuste järsu langetamise tagajärjel võib tagasilöögiefektina tekkida pulmonaalhüpertensioon (vt lõik 4.2).

Kui patsiendil tekib REMODULIN-ravi ajal kopsuturse, tuleb kaaluda pulmonaalse trombootilise haiguse võimalust. Ravi tuleb lõpetada.

Ülekaaluliste patsientide (KMI üle 30 kg/m²) organismist väljutatakse treprostiniili aeglasemalt.

Raskema astme pulmonaalhüpertensiooniga (NYHA IV funktsionaalne klass) patsientidel ei ole REMODULIN'i subkutaanselt ravist saadavat kasu kinnitatud.

REMODULIN'i efektiivsuse/ohutuse suhet ei ole uuritud vasakult-paremale kardiaalse šundi, portaalhüpertensiooni ega HIV-nakkusega seotud pulmonaalhüpertensiooniga patsientidel.

Maksa- ja neerukahjustusega patsientidele peab ravimit doseerima ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Kuna treprostiniil ja selle metaboliidid erituvad peamiselt kuseteede kaudu, on neerukahjustusega patsientide ravimisel vajalik ettevaatus, et vältida võimalikust süsteemse omastatavuse suurenemisest tekkivaid kahjulikke tagajärgi (vt lõik 4.2).

Ettevaatus on soovitatav olukordades kus treprostiniil võib trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise kaudu suurendada verejooksu riski.

REMODULIN 1 mg/ml üks 20 ml viaal sisaldab 54,2 mg naatriumi. Sellega peavad arvestama patsiendid, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

Samaaegsel manustamisel tsütokroom P450 (CYP) 2C8 ensüümi inhibiitoriga (nt gemfibrosiil) võib treprostiniili kontsentratsioon (nii C_{max} kui ka AUC) suureneda. Kontsentratsiooni tõustes võivad suureneda ka treprostiniili manustamisega seotud kõrvaltoimed. Tuleb kaaluda treprostiniili annuse vähendamist (vt lõik 4.5).

Samaaegsel manustamisel CYP2C8 ensüümi indutseerijatega (nt rifampitsiin) võib treprostiniili kontsentratsioon väheneda. Kontsentratsiooni vähenedes võib väheneda kliiniline efektiivsus. Tuleb kaaluda treprostiniili annuse suurendamist (vt lõik 4.5).

Ravimi intravenoosse manustamissüsteemiga seotud kõrvaltoimed:

REMODULIN'i intravenoosse infusiooni teel saavatel patsientidel on esinenud tsentraalse veenikateetriga seotud vereinfektsioone ja sepsist. Need riskid tulenevad ravimi manustamissüsteemist. Haiguste tõrje keskuste retrospektiivne uuring USA seitsmes keskuses, kus kasutati arteriaalse pulmonaalhüpertensiooni raviks intravenooset REMODULIN'i, esines kateetriga seotud vereinfektsioone 1,10 korral 1000 kateetripäeva kohta. Arst peab olema teadlik võimalikest gramnegatiivsetest ja grampositiivsetest bakteritest, millega pikaajaliselt tsentraalseid veenikateetreid kasutavad patsiendid võivad nakatuda, seetõttu on eelistatav manustamisviis lahjendamata REMODULIN'i pidev subkutaanne infundeerimine.

Ravi eest vastutav meeskond peab tagama patsiendi täieliku väljaõppe ja pädevuse valitud infusiooniseadme kasutamiseks (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Arvestatavad koostoimed

+ diureetikumid, antihüpertensiivsed ained või muud vasodilataatorid

REMODULIN'i manustamine koos diureetikumide, antihüpertensiivsete ainete või teiste vasodilataatoritega suurendab süsteemse hüpotensiooni tekkeriski.

+ trombotsüütide agregatsiooni pärssijad, k.a MSPVA-d ja antikoagulandid

Treprostiniil võib pärssida trombotsüütide funktsiooni. REMODULIN'i manustamine koos trombotsüütide agregatsiooni pärssijate, sealhulgas MSPVA-d, lämmastikoksiidi doonorite või antikoagulantidega, võib suurendada verejooksu riski. Antikoagulante võtvaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida, lähtudes nende ravimite kasutuse tavapraktikast. Antikoagulante kasutavatel patsientidel peab vältima teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainete samaaegset kasutamist. Treprostiniili nahaalune püsiinfusioon ei mõjutanud varfariini ühekordse annuse (25 mg) farmakodünaamikat ja farmakokineetikat. Puuduvad andmed võimaliku koostoime tagajärjel tekkida võiva verejooksu riski suurenemisest treprostiniili ja lämmastikoksiidi doonorite samaaegsel manustamisel.

+ furosemiid

Treprostiniili plasmakliirens võib furosemiidi võtvatel patsientidel pisut väheneda. See koostoime on tõenäoliselt tingitud mõlema toimeaine ühisest ainevahetuse omapärast (karboksülaadi rühma glükurokonjugatsioon).

+ tsütokroom P450 (CYP) 2C8 ensüümi indutseerijad/inhibiitorid

Gemfibrosiil – farmakokineetilised uuringud suukaudse treprostiniildiolamiini kasutamise kohta inimestel näitasid, et tsütokroom P450 (CYP) 2C8 ensüümi inhibiitori gemfibrosiili samaaegsel kasutamisel treprostiniili kontsentratsioon (nii C_{max} kui ka AUC) kahekordistub. Ei ole kindlaks määratud, kas CYP2C8 inhibiitorid muudavad parenteraalselt (subkutaanselt või intravenooselt) manustatava REMODULIN'i ohutust ja efektiivsust. Kui pärast tiitrimisperioodi lisatakse patsiendi ravimitele või

jätakse neist ära CYP2C8 inhibiitor (nt gemfibrosiil, trimetoprim ja deferasiroks), tuleb kaaluda treprostiniili annuse kohandamist.

Rifampitsiin – farmakokineetilised uuringud suukaudse treprostiniildioolamiini kasutamise kohta inimestel näitasid, et CYP2C8 ensüümi indutseerija rifampitsiini samaaegsel kasutamisel treprostiniili kontsentratsioon väheneb (ligikaudu 20%). Ei ole kindlaks määratud, kas rifampitsiin muudab parenteraalselt (subkutaanselt või intravenoosselt) manustatava REMODULIN'i ohutust ja efektiivsust. Kui pärast tiitrimisperioodi lisatakse patsiendi ravimitele või jäetakse neist ära rifampitsiin, tuleb kaaluda treprostiniili annuse kohandamist.

CYP2C8 indutseerijad (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja naistepuna) võivad treprostiniili kontsentratsiooni vähendada. Kui pärast tiitrimisperioodi lisatakse patsiendi ravimitele või jäetakse neist ära CYP2C8 indutseerija, tuleb kaaluda treprostiniili annuse kohandamist.

+ bosentaan

Bosentaani (250 mg ööpäevas) ja treprostiniildioolamiiniga (suukaudne annus 2 mg ööpäevas) inimestel tehtud farmakokineetilises uuringus treprostiniili ja bosentaani vahelisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

+ sildenafil

Sildenafilit (60 mg ööpäevas) ja treprostiniildioolamiiniga (suukaudne annus 2 mg ööpäevas) inimestel tehtud farmakokineetilises uuringus treprostiniili ja sildenafili vahelisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Treprostiniili kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsete tulemused ei ole piisavad toime määramiseks rasedusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. REMODULIN'i tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul kui ravist saadav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Fertiilses eas naised

REMODULIN-ravi ajal on soovitatav kasutada adekvaatset kontratseptsiooni.

Imetamine

Ei ole teada, kas treprostiniil eritub inimese rinnapiima. REMODULIN'i kasutavatel naistel, kes rinnaga toidavad, on soovitatav rinnaga toitmine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi alustamise või annuste muutmisega võivad kaasneda kõrvaltoimed, nagu näiteks sümptomaatiline süsteemne hüpotensioon või pearinglus, mis võivad mõjutada patsiendi võimet autot juhtida ja masinatega töötada.

4.8 Kõrvaltoimed

Platseebokontrollitud uuringutes ja turuletulekujärgselt treprostiniili puhul täheldatud kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse alusel, kasutades järgmist määratlust: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Pearinglus	Sage
Südame häired	Kõrgenenud minutimahu sündroom	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Vasodilatatsioon, nahaõhetus	Väga sage
	Hüpotensioon	Sage
	Verejooks ^s	Sage
	Tromboflebiit*	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus	Väga sage
	Oksendamine	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Väga sage
	Sügelus	Sage
	Generaliseerunud lööbed (iseloomult makulaarsed või papulaarsed)	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lõualuu valu	Väga sage
	Müalgia, artralgia	Sage
	Jäseme valu	Sage
	Luuvalu	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Infusioonikoha valu, infusioonikoha reaktsioon, verejooks või hematoom	Väga sage
	Turse	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Tsentraalse veenikateetriga seotud vereringe infektsioon, sepsis, baktereemia**	Teadmata
	Infusioonikoha infektsioon, infusioonikoha nahaaluse abstsessi tekkimine	Teadmata
	Tselluliit	Teadmata

* On teatatud perifeerse intravenoosse infusiooniga seotud tromboflebiidi juhtudest

** **On teatatud eluohtlikest ja fataalsetest juhtudest**

§ Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Verejooksud

Antikoagulantidega ravitavate patsientide hulgas oli verejooksude esinemissagedus kõrge, nagu seda oligi oodata selles patsientide populatsioonis. REMODULIN võib suurendada verejooksu riski oma toime tõttu trombotsüütide agregatsioonile, nagu täheldati kontrollitud kliinilistes uuringutes ninaverejooksu ja seedeelundite verejooksude (sealhulgas seedetrakti verejooks, pära verejooks, igemete verejooks ja veriroe) sagenenud juhtudega. Samuti teatati verikõhast, verioksest ja hematuuriast, kuid need esinesid sama või väiksema sagedusega kui platseebo grupis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

REMODULIN'i üleannustamise sümptomid sarnanevad kõrvaltoimetega, mille tõttu ei tohi annust suurendada; siia kuuluvad nahaõhetus, peavalu, hüpotensioon, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Nende sümptomite ilmnemisel peavad patsiendid sõltuvalt sümptomite raskusastmest kas koheselt

vähendama treprostiniili annust või katkestama ravi kuni üleannustamise sümptomid on kadunud. Annustamist peab jätkama ettevaatusega arstliku kontrolli all ja patsiente tuleb kõrvaltoimete taastekke suhtes hoolikalt jälgida.

Antidooti pole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin
ATC-kood: B01AC21

Toimemehhanism

Treprostiniil on prostatsükliini analoog, mis laiendab kopsu- ja süsteemse vereringe artereid ning pärsib trombotsüütide agregatsiooni.

Loomadel vähendab vasodilatatoorne toime parema ja vasaku vatsakese ülekoormust ja suurendab südame minuti- ja löögimahtu. Treprostiniili mõju südame löögisagedusele loomadel sõltub annusest. Olulist mõju südame juhtesüsteemile ei ole täheldatud.

Efektiivsuse andmed arteriaalse pulmonaalhüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel

Uuringud subkutaanselt manustatud REMODULIN'iga

Subkutaanse püsiinfusiooni teel manustatud REMODULIN'iga (treprostiniil) on tehtud kaks III faasi randomiseeritud topeltpimedat platseeboga kontrollitud kliinilist uuringut, kuhu kaasati stabiilse arteriaalse pulmonaalhüpertensiooniga patsiendid. Uuringutes osales kokku 469 täiskasvanut: 270 patsiendil oli idiopaatiline või pärilik arteriaalne pulmonaalhüpertensioon (treprostiniili rühm = 134 patsienti; platseebo rühm = 136 patsienti), 90 arteriaalse pulmonaalhüpertensiooniga patsiendil oli kaasuvana sidekoehaigus (peamiselt sklerodermia) (treprostiniili rühm = 41 patsienti; platseebo rühm = 49 patsienti) ja 109 arteriaalse pulmonaalhüpertensiooniga patsiendil oli kaasuvana kaasasündinud vasakult-paremale šundiga südamerike (treprostiniil = 58 patsienti; platseebo = 51 patsienti). Lähteandmeteks treprostiniili subkutaanse infusioonina saavate patsientide grupis oli keskmiselt 6-minutiline kõndimistest pikkusega 326 ± 5 meetrit, ja platseebogrupis 327 ± 6 meetrit. Mõlemas võrreldavas ravigrupis suurendati lähtuvalt arteriaalse pulmonaalhüpertensiooni sümptomitest ja kliinilisest taluvusest uuringu ajal pidevalt annuseid. Keskmine annus treprostiniili rühmas 12 nädala möödudes oli 9,3 nanogrammi/kg/min ja platseeborühmas 19,1 nanogrammi/kg/min. 12 ravinädala möödudes oli keskmine erinevus 6-minutilises jalutamistestis algnäitajatega võrreldes treprostiniili rühmas $-2 \pm 6,61$ meetrit ja platseeborühmas $-21,8 \pm 6,18$ meetrit (arvutatud mõlemas uuringus osalejate kohta kokku). Need tulemused peegeldasid keskmist raviefektiivsust 6-minutilise jalutamistest tulemuse 19,7 meetri põhjal ($p = 0,0064$) võrreldes platseeboga (arvutatud mõlemas uuringus osalejate kohta kokku). Algsete hemodünaamika näitajate (kopsuarteri keskmine rõhk (PAPm)), parema koja rõhu (RAP), kopsuveresoonte vastupanu (PVR), südameindeksi (CI) ja venosse hapnikusaturatsiooni (SvO_2) keskmise muutuse alusel oli REMODULIN'i toime parem kui platseebol. Pulmonaalhüpertensiooni tunnuste ja sümptomite paranemine (minestus, pearinglus, valud rinnus, väsimus ja hingamisraskused) oli statistiliselt oluline ($p < 0,0001$). Lisaks paranesid REMODULIN'iga ravitud patsientidel pärast 12. nädalat düspnoe-väsimuse määr ja Borgi düspnoe skoor ($p < 0,0001$). 12. nädalal kombineeritud näitajatena mõõdetud kehalise võimekuse (6-minutiline jalutamistest) vähemalt 10%-line paranemine algnäitajast, NYHA raskusastme paranemine vähemalt ühe astme võrra algnäitajast ja mitte halvenenud pulmonaalhüpertensioon (sh letaalse lõppe puudumine enne 12. nädalat) näitasid, et treprostiniilile allujate osakaal oli 15,9% (37/233) ning platseeborühmas 3,4% (8/236). Kogu uuritavate populatsioonis tehtud alarühmade analüüsi alusel saavutati 6-minutilises jalutamistestis idiopaatilise või päriliku arteriaalse pulmonaalhüpertensiooniga uuritavatel REMODULIN'iga statistiliselt oluline ravitoime võrreldes

platseeboga ($p=0,043$), kuid mitte kaasuva sklerodermia või kaasasündinud südamerikkega arteriaalse pulmonaalhüpertensiooniga patsientidel.

Toime esmasele tulemusnäitajale (nt muutused 6-minutilise jalutuskäigu jooksul pärast 12-nädala pikkust ravi) oli väiksem kui see, mida täheldati varasematel uuringutel bosetaani, iloprosti ja epoprostenooliga.

REMODULIN'i otseseks võrdlemiseks epoprostenooli intravenoosse infusiooniga ei ole uuringuid läbi viidud.

Arteriaalset pulmonaalhüpertensiooni põdevate lastega ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud.

Arteriaalse pulmonaalhüpertensiooniga patsientidel võrdlusravimiga läbi viidud kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Inimestel saavutatakse püsikontsentratsioon plasmas tavaliselt 15...18 tunni möödudes pärast treprostiniili subkutaanse või intravenoosse infusiooni algust. Infusiooni kiiruse 2,5...125 nanogrammi/kg/min korral on treprostiniili püsikontsentratsioon annusest sõltuv.

REMODULIN'i subkutaanse ja intravenoosse manustamise bioekvivalentsust on tõestatud tasakaalukontsentratsioonil annuses 10 nanogrammi/kg/min.

Subkutaanse manustamise järgselt oli keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast 6 tundi kestnud infusiooni 1,32...1,42 tundi; 4,61 tundi pärast 72-tunnist infusiooni ja 2,93 tundi pärast vähemalt 3 nädalat kestnud infusiooni. Treprostiniili keskmine jaotusruumala oli 1,11...1,22 l/kg ja plasmakliirens 586,2...646,9 ml/kg/h. Ülekaalulistel ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$) isikutel elimineeritakse toimeaine organismist aeglasemalt.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus [^{14}C] radioaktiivse treprostiniiliga tuvastati 224-tunnise perioodi vältel subkutaanselt manustatud radioaktiivselt märgistatud annusest uriinis 78,6% ja väljaheites 13,4%. Üksikut domineerivat metaboliiti ei täheldatud. Uriinis tehti kindlaks viis metaboliiti, mis igäiks moodustasid manustatud annusest 10,2%...15,5%. Nende viie metaboliidi osakaal kokku oli 64,4%. Kolm metaboliiti on 3-hüdroksioktül-kõrvalahela oksüdatsiooni produktid, üks on glükurokonjugeeritud derivaat (treprostiniilglükuroniid) ja ühte pole täpselt kindlaks tehtud. Ainult 3,7% annusest oli uriinis määratav muutumatul kujul.

Seitsmepäevases korduvfarmakokineetika uuringus 14 terve vabatahtlikuga, kes said subkutaanse infusiooni teel REMODULIN'i annuses 2,5...15 nanogrammi/kg/min, saavutati treprostiniili maksimaalne tasakaalukontsentratsioon kahel korral (vastavalt kell 01.00 ja 10.00) ja minimaalne tase samuti kahel korral (vastavalt kell 07.00 ja 16.00). Maksimaalsed kontsentratsioonid olid ligikaudu 20...30% minimaalsetest kõrgemad.

In vitro uuring näitas, et treprostiniil ei inhibeeri inimese maksa mikrosomaalse tsütokroomi P450 isoensüüme (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A).

Veelgi enam, treprostiniili manustamise järgselt ei täheldatud ka maksa mikrosomaalsete valkude indutseerimist, tsütokroom P450 kogusalduse muutust ega toimet isoensüümide CYP1A, CYP2B ja CYP3A aktiivsusele.

Tervetel vabatahtlikel on läbi viidud ravimite koostoimete uuringuid paratsetamooli (4 g/päevas) ja varfariiniga (25 mg/päevas). Need uuringud ei näidanud kliiniliselt olulist toimet treprostiniili farmakokineetikale. Varfariiniga tehtud uuringus ei täheldatud treprostiniili ja varfariini vahel farmakodünaamilisi ega farmakokineetilisi koostoimeid.

Treprostiniili metabolismis osaleb peamiselt CYP2C8.

Patsientide erigrupid

Maksakahjustus:

Portopulmonaarse hüpertensiooniga ja kerge (n=4) kuni mõõduka (n=5) maksapuudulikkusega patsientidel oli REMODULIN'i nahaaluse annuse 10 nanogrammi/kg/min manustamisel 150 minuti jooksul $AUC_{0-24\text{ h}}$ väärtus vastavalt 260% ja 510% võrra suurem võrreldes tervete patsientidega. Maksapuudulikkusega patsientidel vähenes kliirens kuni 80%, võrreldes tervete täiskasvanutega (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

13- ja 26-nädalastes uuringutes põhjustasid treprostiniilnaatriumi nahaalused püsiinfusioonid rottidel ja koertel infusioonikoha reaktsioone (nahapunetus, turse, valu/puuetundlikkus). Koertel tekkisid annuste ≥ 300 nanogrammi/kg/min manustamisel raskekujulised kliinilised reaktsioonid (passiivsus, oksendamine, kõhulahtisus ja infusioonikoha turse) ja surm (seoses invaginatsiooni ja pärakukollapsiga). Nendel loomadel mõõdeti treprostiniili keskmiseks plasmatasemeks 7,85 nanogrammi/ml. Selline kontsentratsioon plasmas võib tekkida inimesel, keda ravitakse REMODULIN'iga infusiooniirusel > 50 nanogrammi/kg/min.

Kuna treprostiniili piisavalt püsivat toimet ühegi annuse korral reproduktsiooniuringutes rottidega ei tõestatud, võivad need uuringud olla ebapiisavad, et otsustada võimaliku toime üle viljakusele, sünnieelsele ja sünnijärgsele arengule.

Treprostiniili kartsinogeense toime hindamiseks ei ole ühtegi pikaajalist uuringut läbi viidud. *In vitro* ja *in vivo* mutageensuse uuringud ei näidanud treprostiniilil olevat mutageenset või klastogeenset toimet.

Kokkuvõtteks, farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraat
Vesinikkloriidhape
Metakresool
Naatriumhüdrokksiid
Naatriumkloriid
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud steriilse süsteveega või 0,9-massi-mahuprotsendilise naatriumkloriidi süstelahusega (vt lõik 6.6).

6.3 Kõlblikusaeg

Müügipakendis toote kõlblikusaeg: 3 aastat.
Viaali kõlblikusaeg pärast esmast avamist: 30 päeva.

Kõlblikusaeg kasutamisel pidevaks subkutaanseks manustamiseks

Subkutaanselt manustatava lahjendamata REMODULIN'i ühe mahuti (süstla) kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 72 tunni jooksul temperatuuril 37 °C. Muude säilitamisaja ja

-tingimuste eest vastutab kasutaja.

Kõlblikusaeg kasutamisel pidevaks intravenoosseks manustamiseks

Intravenoosse infusioonina manustatava lahjendatud REMODULIN'i lahuse ühe mahuti (süstla) kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 48 tunni jooksul temperatuuril 37 °C kontsentratsioonidel 0,004 mg/ml polüvinüülkloriid-, polüpropüleen- ja klaasmaterjali puhul. Vereinfektsioonide riski mineerimiseks ei tohi lahjendatud REMODULIN'i kasutamise maksimaalne kestus ületada siiski 24 tundi. Muude säilitamisaja ja -tingimuste eest vastutab kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi (säilitamisaja ja -tingimuste kohta kasutamisel vt lõik 6.3).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi läbipaistvast klaasist 20 ml viaal, mis on suletud kummikorgiga ja kollase kaanega (värvkodeeritud); karpis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pideva subkutaanse infusioonina manustamiseks tuleb kasutada **lahjendamata** REMODULIN'i (vt lõik 4.2).

Pideva intravenoosse infusioonina manustamiseks tuleb REMODULIN'i lahus **lahjendada** steriilse süsteveega või 0,9-massi-mahuprotsendilise naatriumkloriidi süstelahusega (vt lõik 4.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

504705

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9.12.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.05.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2018

RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Nimekiri I

Ainult haiglas väljakirjutatav ravim; kasutus piiratud spetsialistidele ja/või spetsialiseerunud pulmonoloogia- ja kardioloogiaosakondadele.