**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

# 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

REMODULIN, 10 mg/ml διάλυμα για έγχυση

# 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 10 mg τρεπροστινίλης, σε μορφή νατριούχου τρεπροστινίλης.

Κάθε φιαλίδιο 20 ml διαλύματος περιέχει 200 mg τρεπροστινίλης (νατριούχο άλας που σχηματίζεται *in situ* κατά τη διάρκεια της παρασκευής του τελικού προϊόντος).

Έκδοχα

Νάτριο: 55,1 mg ανά φιαλίδιο 20 ml

Για μια πλήρη λίστα εκδόχων, δείτε την παράγραφο 6.1.

# 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση (για υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση).

Διαυγές άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.

# 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς ή κληρονομήσιμης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) για τη βελτίωση της ανοχής στη σωματική άσκηση και των συμπτωμάτων της νόσου, σε ασθενείς που κατατάσσονται στην λειτουργική τάξη ΙΙΙ σύμφωνα με την ταξινόμηση της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA).

## Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το REMODULIN χορηγείται μέσω συνεχούς υποδόριας ή ενδοφλέβιας έγχυσης. Λόγω των κινδύνων που συσχετίζονται με τους μόνιμους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες χρόνιας χρήσης, που περιλαμβάνουν σοβαρές αιματογενείς λοιμώξεις, η υποδόρια έγχυση (μη αραιωμένη) είναι ο προτιμώμενος τρόπος χορήγησης και η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που έχουν σταθεροποιηθεί με υποδόρια έγχυση της τρεπροστινίλης οι οποίοι έχουν αναπτύξει δυσανεξία στην υποδόρια οδό χορήγησης και όταν οι κίνδυνοι αυτοί θεωρούνται αποδεκτοί για αυτούς τους ασθενείς.

Η θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται και να παρακολουθείται αποκλειστικά από κλινικούς ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης.

**Σε ενήλικες:**

Έναρξη θεραπείας σε ασθενείς για τους οποίους η θεραπεία με προστακυκλίνη είναι νέα:

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό στενή ιατρική επίβλεψη, σε ιατρικές εγκαταστάσεις που έχουν τη δυνατότητα παροχής εντατικής θεραπείας.

Ο συνιστώμενος αρχικός ρυθμός έγχυσης είναι 1,25 ng/kg/λεπτό. Εάν αυτή η αρχική δόση δεν είναι καλώς ανεκτή, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί σε 0,625 ng/kg/λεπτό.

Ρύθμιση της δοσολογίας:

Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να αυξάνεται υπό ιατρική επίβλεψη με βαθμιαία αύξηση κατά 1,25 ng/kg/λεπτό ανά εβδομάδα για τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες θεραπείας και, στη συνέχεια, σε βήματα των 2,5 ng/kg/λεπτό ανά εβδομάδα.

Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται σε ατομική βάση και υπό ιατρική επίβλεψη, προκειμένου να επιτευχθεί μια δόση συντήρησης με την οποία τα συμπτώματα θα βελτιωθούν και η οποία θα είναι ανεκτή από τον ασθενή.

Η αποτελεσματικότητα στο κύριο τμήμα των κλινικών δοκιμών, διάρκειας 12 εβδομάδων, μπόρεσε να διατηρηθεί μόνον εφόσον η δόση αυξανόταν 3-4 φορές το μήνα κατά μέσον όρο. Ο στόχος των συνεχών ρυθμίσεων της δόσης με την πάροδο του χρόνου είναι να προσδιοριστεί η δόση στην οποία τα συμπτώματα της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης παρουσιάζουν βελτίωση, ελαχιστοποιώντας συγχρόνως τις υπερβολικές φαρμακολογικές επιδράσεις του Remodulin.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως π.χ. ερυθρίαση, κεφαλαλγία, υπόταση, ναυτία, έμετος και διάρροια, εξαρτώνται συνήθως από τη χορηγούμενη δόση τρεπροστινίλης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να εξαφανιστούν καθώς προχωρά η θεραπεία, στην περίπτωση όμως που επιμένουν ή καταστούν αφόρητες για τον ασθενή, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί προκειμένου να ελαττωθεί η έντασή τους.

Κατά τη διάρκεια των φάσεων παρακολούθησης των κλινικών δοκιμών, η μέση δόση που επιτεύχθηκε μετά από 12 μήνες ήταν 26 ng/kg/λεπτό, μετά από 24 μήνες ήταν 36 ng/kg/λεπτό και μετά από 48 μήνες ήταν 42 ng/kg/λεπτό.Για παχύσαρκους ασθενείς (οι οποίοι ζυγίζουν > 30% περισσότερο από το ιδανικό σωματικό βάρος), η αρχική δόση και οι περαιτέρω σταδιακές αυξήσεις της δόσης θα πρέπει να βασίζονται στο ιδανικό σωματικό βάρος.

Η απότομη διακοπή ή η αιφνίδια σημαντική μείωση της δόσης του REMODULIN πιθανόν να προκαλέσουν φαινόμενο αναπήδησης (rebound) της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Κατά συνέπεια συνιστάται να αποφεύγεται η διακοπή της θεραπείας του REMODULIN και να πραγματοποιείται επανέναρξη της έγχυσης το συντομότερο δυνατόν μετά από απότομη τυχαία μείωση της δόσης ή διακοπή. Η βέλτιστη στρατηγική για επανέναρξη της έγχυσης του REMODULIN πρέπει να προσδιορίζεται κατά περίπτωση από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό. Στις περισσότερες περιπτώσεις, μετά από διακοπή κάποιων ωρών, μπορεί να πραγματοποιηθεί επανέναρξη του REMODULIN χρησιμοποιώντας τον ίδιο ρυθμό δόσης. Σε περίπτωση διακοπής με μεγαλύτερη διάρκεια ενδέχεται να απαιτείται εκ νέου τιτλοποίηση της δόσης του REMODULIN.

**Σε ηλικιωμένους ασθενείς**

Οι κλινικές μελέτες του Remodulin δεν περιλάμβαναν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών, προκειμένου να προσδιοριστεί εάν αυτή η ομάδα ανταποκρίνεται διαφορετικά σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Σε μια πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής, η κάθαρση της τρεπροστινίλης από το πλάσμα ήταν μειωμένη κατά 20%. Σε γενικές γραμμές, η επιλογή δόσης για κάποιον ηλικιωμένο ασθενή θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, δεδομένου ότι πολύ συχνά η ηπατική, η νεφρική ή η καρδιακή λειτουργία είναι μειωμένες, και να λαμβάνεται υπόψη τυχόν συνυπάρχουσα ασθένεια ή άλλη φαρμακευτική αγωγή.

**Σε παιδιά και εφήβους**

Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Τα στοιχεία από τις διαθέσιμες κλινικές δοκιμές δεν επιτρέπουν να διαπιστωθεί κατά πόσο η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος για τους ενήλικες μπορεί να επεκταθεί και σε παιδιά ή εφήβους.

**Πληθυσμοί υπό ιδιαίτερο κίνδυνο**

Ηπατική βλάβη

Η έκθεση της τρεπροστινίλης στο πλάσμα (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος - χρόνου ή AUC) αυξάνεται κατά 260% έως 510% σε περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας, τάξης Α και Β αντίστοιχα κατά Child-Pugh. Η κάθαρση της τρεπροστινίλης είναι μειωμένη έως και 80% σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική βλάβη. Για το λόγο αυτό, κατά τη θεραπεία ασθενών με ηπατική βλάβη συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή, καθώς υπάρχει κίνδυνος αύξησης της συστηματικής έκθεσης η οποία πιθανόν να μειώσει την ανεκτικότητα και να οδηγήσει σε αύξηση των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η αρχική δόση Remodulin θα πρέπει να μειωθεί σε 0,625 ng/kg/λεπτό και οι σταδιακές αυξήσεις δόσης θα πρέπει να γίνονται με προσοχή.

Νεφρική βλάβη

Καθώς δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική βλάβη, δεν υπάρχουν καθιερωμένες συστάσεις για τη θεραπεία ασθενών με νεφρική βλάβη. Καθώς η τρεπροστινίλη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω των ούρων, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με νεφρική βλάβη προκειμένου να αποφευχθούν οι επιβλαβείς συνέπειες που σχετίζονται με πιθανή αύξηση της συστηματικής έκθεσης.

**Μέθοδος μετάβασης σε θεραπεία με ενδοφλέβια εποπροστενόλη**

Σε περίπτωση που απαιτείται μετάβαση σε θεραπεία με ενδοφλέβια εποπροστενόλη, η μεταβατική φάση θα πρέπει να διεξάγεται υπό στενή ιατρική επίβλεψη. Για σκοπούς καθοδήγησης, θα ήταν ίσως χρήσιμο να αναφερθεί το παρακάτω συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα μετάβασης: Οι εγχύσεις τρεπροστινίλης θα πρέπει αρχικά να μειωθούν σταδιακά κατά 2,5 ng/kg/λεπτό. Μετά από τουλάχιστον μία ώρα χορήγησης της νέας δόσης τρεπροστινίλης, μπορεί να αρχίσει η θεραπεία με εποπροστενόλη, με μέγιστη αρχική δόση 2 ng/kg/λεπτό. Η δόση της τρεπροστινίλης θα πρέπει κατόπιν να μειώνεται ανά διαδοχικά διαστήματα 2 ωρών τουλάχιστον και, ταυτόχρονα, να αυξάνεται σταδιακά η δόση της εποπροστενόλης, αφού η αρχική δόση διατηρηθεί για μία ώρα τουλάχιστον.

**Μέθοδος χορήγησης:**

**Χορήγηση μέσω συνεχούς υποδόριας έγχυσης**

Το REMODULIN χορηγείται μέσω συνεχούς υποδόριας έγχυσης διαμέσου ενός υποδόριου καθετήρα, με χρήση μιας φορητής αντλίας έγχυσης για περιπατητικούς ασθενείς.

Προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές διακοπές στη χορήγηση του φαρμάκου, ο ασθενής θα πρέπει να διαθέτει πρόσβαση σε μια εφεδρική αντλία έγχυσης και σετ υποδόριας έγχυσης, για την περίπτωση τυχαίας δυσλειτουργίας του εξοπλισμού χορήγησης.

Η φορητή αντλία έγχυσης που θα χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση του μη αραιωμένου REMODULIN με υποδόρια έγχυση θα πρέπει:

1) να είναι μικρή και ελαφριά

2) να έχει τη δυνατότητα ρύθμισης των ρυθμών έγχυσης σε βήματα των 0,002 ml/ώρα περίπου

3) να διαθέτει συναγερμούς απόφραξης, χαμηλής ισχύος μπαταρίας, σφάλματος προγραμματισμού και δυσλειτουργίας του κινητήρα

4) να έχει ακρίβεια +/- 6% ως προς τον προγραμματισμένο ρυθμό χορήγησης

5) να λειτουργεί μέσω θετικής πίεσης (συνεχούς ή παλμικής).

Η δεξαμενή θα πρέπει να είναι κατασκευασμένη από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυπροπυλένιο ή γυαλί.

Οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχολαστικά στη χρήση και τον προγραμματισμό της αντλίας, καθώς και στη σύνδεση και τη φροντίδα της συσκευής ορού.

Η έκπλυση της γραμμής έγχυσης ενόσω αυτή είναι συνδεμένη με τον ασθενή ενδέχεται να οδηγήσει σε ακούσια υπερδοσολογία.Οι ρυθμοί έγχυσης ∇ (ml/ώρα) υπολογίζονται χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

∇ (ml/ώρα) = D (ng/kg/λεπτό) x W (kg) x [0,00006/συγκέντρωση REMODULIN (mg/ml)]

D = συνταγογραφημένη δόση σε ng/kg/λεπτό

W = σωματικό βάρος του ασθενούς σε kg

Το REMODULIN διατίθεται σε συγκεντρώσεις των 1, 2,5, 5 και 10 mg/ml.

Για υποδόρια έγχυση, το REMODULIN **χορηγείται χωρίς περαιτέρω αραίωση** με υπολογιζόμενο ρυθμό υποδόριας έγχυσης (mL/ώρα) με βάση τη Δόση του ασθενούς (ng/kg/λεπτό), το Βάρος (χλγρ - kg), και την Περιεκτικότητα του Φιαλιδίου (mg/mL) του REMODULIN που χρησιμοποιείται. Κατά τη χρήση, μπορεί να χορηγηθεί ένα δοχείο (σύριγγα) αδιάλυτου REMODULIN για έως 72 ώρες σε 37°C. Ο ρυθμός υποδόριας χορήγησης υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ρυθμός υποδόριας χορήγησης** (mL/ ώρα) | **=** | **Δόση** (ng/kg/λεπ) | **x** | **Βάρος** (kg) | **x** | **0,00006\*** |
| **Περιεκτικότητα φιαλιδίου REMODULIN** (mg/mL) |

*\*Παράγοντας μετατροπής 0,00006 = 60 λεπ/ώρα x 0,000001 mg/ng*

Παραδείγματα υπολογισμών για ***Υποδόρια Έγχυση*** έχουν ως εξής:

**Παράδειγμα 1:**

Για ένα άτομο 60 χλγρ στη συνιστώμενη αρχική δόση 1,25 ng/kg/λεπτό χρησιμοποιώντας 1 mg/mL Περιεκτικότητα Φιαλιδίου REMODULIN, ο ρυθμός έγχυσης υπολογίζεται ως εξής:

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ρυθμός Υποδόριας Έγχυσης** (mL/ ώρα) | **=** | **1,25** ng/kg/λεπτό | **x** | **60** kg | **x** | **0,00006** | **= 0,005** mL/ ώρα |
| **1** mg/mL |

**Παράδειγμα 2:**

Για ένα άτομο 65 χλγρ στη δόση 40 ng/kg/λεπτό χρησιμοποιώντας 5 mg/mL Περιεκτικότητα Φιαλιδίου REMODULIN, ο ρυθμός έγχυσης υπολογίζεται ως εξής:

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ρυθμός Υποδόριας Έγχυσης** (mL/ ώρα) | **=** | **40** ng/kg/λεπτό | **x** | **65** kg | **x** | **0,00006** | **= 0,031** mL/ ώρα |
| **5** mg/mL |

Στον πίνακα 1 παρέχονται οδηγίες για τους ρυθμούς **υποδόριας** έγχυσης του REMODULIN του 10 mg/ml σε ασθενείς με διαφορετικά σωματικά βάρη, που αντιστοιχούν σε δόσεις έως και 155 ng/kg/λεπτό.

**Πίνακας 1**

|  |
| --- |
| **Ρυθμίσεις ρυθμού έγχυσης της αντλίας υποδόριας έγχυσης (ml/h) για το REMODULIN****με συγκέντρωση τρεπροστινίλης 10 mg/ml**  |
|  |
| **Βάρος ασθενούς (kg)** |
| **Δόση (ng/kg/λεπτό)** | **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 |
|  |  |
|  | **Οι σκιασμένες περιοχές υποδεικνύουν τον υψηλότερο ρυθμό έγχυσης που επιτυγχάνεται με μία σύριγγα η οποία αλλάζεται κάθε τρεις ημέρες** |

**Χορήγηση μέσω συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης**

Το REMODULIN χορηγείται μέσω συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης διαμέσου ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα με χρήση μιας φορητής αντλίας έγχυσης για περιπατητικούς ασθενείς. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί προσωρινά μέσω ενός περιφερικού φλεβικού σωληνίσκου, που τοποθετείται κατά προτίμηση σε μια μεγάλη φλέβα. Η χρήση της περιφερικής έγχυσης για περισσότερες από λίγες ώρες μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοφλεβίτιδας (ανατρέξτε στην ενότητα 4.8).

Προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές διακοπές στη χορήγηση του φαρμάκου, ο ασθενής θα πρέπει να διαθέτει πρόσβαση σε μια εφεδρική αντλία έγχυσης και σετ έγχυσης, για την περίπτωση δυσλειτουργίας του εξοπλισμού χορήγησης.

Γενικά, η φορητή αντλία έγχυσης που θα χρησιμοποιηθεί για την ενδοφλέβια χορήγηση του αραιωμένου REMODULIN θα πρέπει:

1) να είναι μικρή και ελαφριά

2) να έχει τη δυνατότητα ρύθμισης των ρυθμών έγχυσης σε βήματα των 0,05 ml/ώρα περίπου. Ο συνήθης ρυθμός ροής θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 0,4 ml και 2 ml ανά ώρα.

3) να διαθέτει συναγερμούς απόφραξης/μη χορήγησης, χαμηλής ισχύος μπαταρίας, σφάλματος προγραμματισμού και δυσλειτουργίας του κινητήρα

4) να έχει ακρίβεια ±6% ή μεγαλύτερη ως προς την ωριαία δόση

5) να λειτουργεί μέσω θετικής πίεσης. Η δεξαμενή θα πρέπει να είναι κατασκευασμένη από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυπροπυλένιο ή γυαλί.

**Το REMODULIN** **θα πρέπει να αραιώνεται με Αποστειρωμένο νερό για έγχυση ή Έγχυση χλωριούχου νατρίου 0,9% (βάρος/όγκος)** και να χορηγείται ενδοφλέβια με συνεχή έγχυση, μέσω ενός χειρουργικά τοποθετημένου μόνιμου κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή προσωρινά μέσω ενός περιφερικού φλεβικού σωληνίσκου με χρήση αντλίας έγχυσης που είναι σχεδιασμένη για ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου.

Εάν χρησιμοποιείται κατάλληλη αντλία και δεξαμενή έγχυσης, θα πρέπει να επιλεγεί πρώτα ένας προκαθορισμένος ρυθμός ενδοφλέβιας έγχυσης ώστε να επιτρέπεται η επιθυμητή χρονική διάρκεια έγχυσης. Η μέγιστη διάρκεια χρήσης του αραιωμένου REMODULIN δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες (ανατρέξτε στην ενότητα 6.3).

Οι συνήθεις δεξαμενές συστημάτων ενδοφλέβιας έγχυσης διαθέτουν όγκους 20, 50 ή 100 ml. Μετά τον προσδιορισμό του απαιτούμενου Ρυθμού ενδοφλέβιας έγχυσης (ml/ώρα) και της Δόσης του ασθενούς (ng/kg/λεπτό) καθώς και το Βάρος (kg), μπορεί να υπολογιστεί η Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας χορήγησης του REMODULIN (mg/ml) χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Βήμα 1****Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας χορήγησης του REMODULIN** (mg/ml) | **=** | **Δόση** (ng/kg/λεπτό) | **x** | **Βάρος**(kg) | **x** | **0.00006** |
| **Ρυθμός ενδοφλέβιας έγχυσης**(ml/ώρα) |

Ο όγκος του REMODULIN που απαιτείται για να προκύψει η απαιτούμενη Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας χορήγησης του REMODULIN για το συγκεκριμένο μέγεθος δεξαμενής μπορεί να υπολογιστεί στη συνέχεια χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Βήμα 2****Ποσότητα του REMODULIN** (ml) | **=** | **Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας χορήγησης του REMODULIN** (mg/ml) | **x** | **Συνολικός όγκος αραιωμένου διαλύματος REMODULIN στη δεξαμενή**(ml) |
| **Περιεκτικότητα φιαλιδίου REMODULIN** (mg/mL) |

Στη συνέχεια, ο όγκος του REMODULIN που έχει υπολογιστεί προστίθεται στη δεξαμενή μαζί με επαρκή όγκο αραιωτικού (Αποστειρωμένο νερό για έγχυση ή Έγχυση χλωριούχου νατρίου 0,9%) ώστε να επιτευχθεί ο επιθυμητός συνολικός όγκος στη δεξαμενή.

Παραδείγματα υπολογισμού για ***Ενδοφλέβια έγχυση*** περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

**Παράδειγμα 3:**

Για ένα άτομο που ζυγίζει 60 kg με δόση 5 ng/kg/λεπτό, με προκαθορισμένο ρυθμό ενδοφλέβιας έγχυσης 1 ml/ώρα και μια δεξαμενή 50 ml, η Συγκέντρωση αραιωμένου ενδοφλέβιου διαλύματος του REMODULIN θα πρέπει να υπολογιστεί ως εξής:

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Βήμα 1****Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας χορήγησης του REMODULIN** (mg/ml) | **=** | **5** ng/kg/λεπτό | **x** | 60 kg | **x** | **0.00006** | = 0.018 mg/ml(18,000 ng/ml) |
| **1** ml/ώρα |

Ο Όγκος του REMODULIN (χρησιμοποιώντας Περιεκτικότητα φιαλιδίου 1 mg/ml) που απαιτείται για συνολική Συγκέντρωση αραιωμένου REMODULIN 0.018 mg/ml και συνολικό όγκο 50 ml θα πρέπει να υπολογιστεί ως εξής:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Βήμα 2****Ποσότητα του REMODULIN** (ml) | = | 0.018 mg/ml | x **50** ml = **0,9** ml |
| 1 mg/ml |

Η Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας χορήγησης του REMODULIN για το άτομο του Παραδείγματος 3 θα πρέπει, συνεπώς, να παρασκευαστεί με την προσθήκη 0.9 ml του REMODULIN 1 mg/ml σε κατάλληλη δεξαμενή μαζί με επαρκή όγκο αραιωτικού ώστε να επιτευχθεί συνολικός όγκος 50 ml στη δεξαμενή. Για αυτό το παράδειγμα, ο ρυθμός ροής της αντλίας θα πρέπει να ρυθμιστεί σε 1 ml/ώρα.

**Παράδειγμα 4:**

Για ένα άτομο που ζυγίζει 75 kg με δόση 30 ng/kg/λεπτό, με προκαθορισμένο ρυθμό ενδοφλέβιας έγχυσης 2 ml/ώρα και μια δεξαμενή 100 ml, η Συγκέντρωση αραιωμένου ενδοφλέβιου διαλύματος του REMODULIN θα πρέπει να υπολογιστεί ως εξής:

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Βήμα 1****Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας χορήγησης του REMODULIN** (mg/ml) | **=** | **30 ng/kg**/λεπτό | **x** | 75 kg | **x** | **0.00006** | = 0,0675 mg/ml(67.500 ng/ml) |
| **2 ml**/ώρα |

Ο Όγκος του REMODULIN (χρησιμοποιώντας Περιεκτικότητα φιαλιδίου 2.5 mg/ml) που απαιτείται για συνολική Συγκέντρωση αραιωμένου REMODULIN 0.0675 mg/ml και συνολικό όγκο 100 ml θα πρέπει να υπολογιστεί ως εξής:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Βήμα 2****Ποσότητα του REMODULIN** (ml) | = | 0.0675 mg/ml | x **100 ml** = **2,7 ml** |
| 2,5 mg/ml |

Η Συγκέντρωση αραιωμένης ενδοφλέβιας χορήγησης του REMODULIN για το άτομο του Παραδείγματος 4 θα πρέπει, συνεπώς, να παρασκευαστεί με την προσθήκη 2.7 ml του REMODULIN 2.5 mg/ml σε κατάλληλη δεξαμενή μαζί με επαρκή όγκο αραιωτικού ώστε να επιτευχθεί συνολικός όγκος 100 ml στη δεξαμενή. Για αυτό το παράδειγμα, ο ρυθμός ροής της αντλίας θα πρέπει να ρυθμιστεί σε 2 ml/ώρα.

Στον Πίνακα 2 παρέχονται οδηγίες για το REMODULIN 10 mg για τον όγκο (mL) του REMODULIN που πρέπει να αραιωθεί σε δεξαμενές 20 mL, 50 mL ή 100 mL (ρυθμοί έγχυσης 0,4, 1 ή 2 mL/ώρα, αντίστοιχα) για ασθενείς με διαφορετικό βάρος σώματος που αντιστοιχεί σε δόσεις μέχρι 100 ng/kg/λεπτό.

**Πίνακας 2**

|  |
| --- |
| **Όγκος (mL) του REMODULIN 10 mg/ml/mL που θα αραιωθεί σε κασέτες ή σύριγγες****20 ml (ρυθμός έγχυσης 0,4 ml/ώρα), 50 ml (ρυθμός έγχυσης 1 ml/ώρα), κασέτα 100 ml (ρυθμός έγχυσης 2 ml/ώρα)** |
| **Δόση****(ng/kg/****λεπτό)** | **Βάρος ασθενούς (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 |

**Εκπαίδευση για ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση**

Η κλινική ομάδα που είναι υπεύθυνη για τη θεραπεία πρέπει να διασφαλίζει ότι ο ασθενής έχει εκπαιδευτεί πλήρως και είναι ικανός/ή να χρησιμοποιεί την επιλεγμένη συσκευή έγχυσης. Το χρονικό διάστημα προσωπικής καθοδήγησης και εποπτείας θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να κριθεί ότι ο ασθενής είναι ικανός να αλλάζει εγχύσεις, να μεταβάλλει τους ρυθμούς ροής / τις δόσεις σύμφωνα με τις οδηγίες και ότι μπορεί να αντιμετωπίζει τους συνήθεις συναγερμούς της συσκευής. Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στην κατάλληλη ασηπτική τεχνική κατά την προετοιμασία της δεξαμενής έγχυσης του REMODULIN και την πλήρωση της σωλήνωσης και της σύνδεσης για τη χορήγηση της έγχυσης. Θα πρέπει να παρέχονται στον ασθενή γραπτές οδηγίες από τον κατασκευαστή της αντλίας ή ειδικά προσαρμοσμένες συμβουλές από τον συνταγογραφούντα ιατρό. Αυτές οι οδηγίες θα πρέπει να περιλαμβάνουν τις απαιτούμενες ενέργειες της κανονικής χορήγησης φαρμάκου, συμβουλές σχετικά με τη διαχείριση απόφραξης ή άλλων συναγερμών της αντλίας και λεπτομέρειες σχετικά με τα άτομα επικοινωνίας σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης.

**Ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιματογενών λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα**

Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα στοιχεία προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος αιματογενών λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα σε ασθενείς που λαμβάνουν REMODULIN μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης (ανατρέξτε στην ενότητα 4.4). Αυτές οι συμβουλές συμμορφώνονται με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες βέλτιστης πρακτικής για την πρόληψη αιματογενών λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα και περιλαμβάνουν:

*Γενικές αρχές*

* χρήση υποδερμικού κεντρικού φλεβικού καθετήρα (ΚΦΚ) με cuff με ελάχιστο αριθμό θυρών.
* εισαγωγή του ΚΦΚ χρησιμοποιώντας τεχνικές στείρου φράγματος.
* χρήση κατάλληλης υγιεινής χεριών και ασηπτικών τεχνικών κατά την εισαγωγή, αντικατάσταση, πρόσβαση, επισκευή του καθετήρα ή κατά την εξέταση ή/και επίδεση της τοποθεσίας εισαγωγής του καθετήρα.
* θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποστειρωμένη γάζα (η οποία πρέπει να αντικαθίσταται κάθε δύο μέρες) ή αποστειρωμένος διάφανος ημι-διαπερατός επίδεσμος (ο οποίος πρέπει να αντικαθίσταται τουλάχιστον κάθε επτά ημέρες) για την κάλυψη της τοποθεσίας εισαγωγής του καθετήρα.
* ο επίδεσμος θα πρέπει να αντικαθίσταται εάν υγρανθεί, χαλαρώσει ή λερώσει ή μετά από εξέταση της τοποθεσίας.
* δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται τοπικές αντιβιοτικές αλοιφές ή κρέμες επειδή μπορεί να προκαλέσουν μυκητιάσεις και βακτήρια ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά.

*Διάρκεια χρήσης του αραιωμένου διαλύματος του REMODULIN*

* η μέγιστη διάρκεια χρήσης του αραιωμένου προϊόντος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες.

*Χρήση φίλτρου 0,2 μικρών εντός της γραμμής*

* πρέπει να τοποθετείται ένα φίλτρο 0,2 μικρών μεταξύ της σωλήνωσης της έγχυσης και του κόμβου του καθετήρα και να αντικαθίσταται κάθε 24 ώρες κατά το χρόνο αλλαγής της δεξαμενής έγχυσης.

Δύο επιπλέον συστάσεις που είναι δυνητικά σημαντικές για την πρόληψη των υδατομεταφερόμενων Gram αρνητικών αιματογενών λοιμώξεων σχετίζονται με τη διαχείριση του κόμβου του καθετήρα. Αυτές περιλαμβάνουν τις εξής:

*Χρήση συστήματος κλειστού κόμβου διαχωρισμένου διαφράγματος*

* η χρήση συστήματος κλειστού κόμβου (κατά προτίμηση διαχωρισμένου διαφράγματος αντί για συσκευή μηχανικής βαλβίδας), διασφαλίζει ότι ο αυλός του καθετήρα σφραγίζεται κάθε φορά που αποσυνδέεται το σύστημα έγχυσης. Αυτό αποτρέπει τον κίνδυνο έκθεσης σε μικροβιακή μόλυνση.
* η συσκευή κλειστού κόμβου διαχωρισμένου διαφράγματος θα πρέπει να αντικαθίσταται κάθε 7 ημέρες.

*Διασυνδέσεις με ασφάλεια luer του συστήματος έγχυσης*

Ο κίνδυνος μόλυνσης από υδατομεταφερόμενους Gram αρνητικούς οργανισμούς είναι πιθανόν να είναι αυξημένος εάν η διασύνδεση ασφάλειας luer είναι υγρή κατά το χρόνο ανταλλαγής της γραμμής έγχυσης ή του κλειστού κόμβου. Κατά συνέπεια:

* θα πρέπει να αποφεύγεται η κολύμβηση και η βύθιση του συστήματος έγχυσης στην τοποθεσία σύνδεσης με τον κόμβο καθετήρα.
* κατά το χρόνο αντικατάστασης της συσκευής κλειστού κόμβου, δεν θα πρέπει να υπάρχει ορατό νερό στις σπείρες σύνδεσης της ασφάλειας luer.
* η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να αποσυνδέεται από τη συσκευή κλειστού κόμβου μόνο μία φορά κάθε 24 ώρες κατά το χρόνο αντικατάστασης.

## 4.3. Αντενδείξεις

* Γνωστή υπερευαισθησία στην τρεπροστινίλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
* Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με φλεβοαποφρακτική νόσο.
* Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη σε σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.
* Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Τάξη C κατά Child-Pugh).
* Ενεργό γαστρεντερικό έλκος, ενδοκρανιακή αιμορραγία, κάκωση ή άλλη κατάσταση αιμορραγίας.
* Συγγενής ή επίκτητη βαλβιδική βλάβη με κλινικά σημαντική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου που δεν συνδέεται με πνευμονική υπέρταση.
* Σοβαρή στεφανιαία καρδιακή νόσος ή ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων έξι μηνών, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια εφόσον δεν βρίσκεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση, σοβαρές αρρυθμίες, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (π.χ. παροδική ισχαιμική προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο) εντός των τελευταίων τριών μηνών.

## 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προτού αποφασιστεί η έναρξη θεραπείας με REMODULIN, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι είναι πολύ πιθανό η συνεχής έγχυση να χρειαστεί να παραταθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά εάν ο ασθενής είναι σε θέση να αποδεχτεί και να αναλάβει την ευθύνη της ύπαρξης ενός μόνιμου καθετήρα και μιας συσκευής έγχυσης.

Η τρεπροστινίλη είναι ένας ισχυρός πνευμονικός και συστηματικός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας. Σε ασθενείς με χαμηλή συστηματική αρτηριακή πίεση, η θεραπεία με τρεπροστινίλη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικής υπότασης. Η θεραπεία αυτή δεν συνιστάται για ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 85 mmHg.

Κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε αλλαγής στη δόση, συνιστάται να παρακολουθείται η συστηματική πίεση του αίματος και ο καρδιακός ρυθμός και να δίνονται οδηγίες για διακοπή της έγχυσης εφόσον παρατηρηθούν συμπτώματα υπότασης ή συστολική πίεση αίματος ίση ή μικρότερη από 85 mmHg.

Η απότομη διακοπή ή η αιφνίδια σημαντική μείωση της δόσης του REMODULIN πιθανόν να προκαλέσουν φαινόμενο αναπήδησης (rebound) της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ανατρέξτε στην ενότητα 4.2).

Εάν κάποιος ασθενής υποστεί πνευμονικό οίδημα ενόσω υποβάλλεται σε θεραπεία με REMODULIN, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα συνοδού πνευμονικής φλεβοαποφρακτικής νόσου. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Η κάθαρση της τρεπροστινίλης σε παχύσαρκους ασθενείς (με δείκτη μάζας σώματος [BMI] υψηλότερο από 30 kg/m2) πραγματοποιείται με πιο αργό ρυθμό.

Τα οφέλη της θεραπείας με υποδόρια χορήγηση REMODULIN σε ασθενείς με πιο σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (λειτουργικής τάξης IV κατά NYHA) δεν έχουν διαπιστωθεί.

Ο λόγος αποτελεσματικότητας/ασφάλειας του REMODULIN δεν έχει μελετηθεί στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που συνοδεύεται από καρδιακή αριστεροδεξιά διαφυγή, πυλαία υπέρταση ή λοίμωξη από τον ιό HIV.

Η δόση για ασθενείς με μειωμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία θα πρέπει να καθορίζεται με προσοχή (ανατρέξτε στην ενότητα 4.2).

Καθώς η τρεπροστινίλη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω των ούρων, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με νεφρική βλάβη προκειμένου να αποφευχθούν οι επιβλαβείς συνέπειες που σχετίζονται με πιθανή αύξηση της συστηματικής έκθεσης (ανατρέξτε στην ενότητα 4.2).

Συνιστάται επίσης προσοχή σε περιπτώσεις όπου η τρεπροστινίλη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας μέσω της αναστολής της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων.

Ένα φιαλίδιο REMODULIN 10 mg/ml των 20 ml περιέχει 55,1 mg νατρίου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τους ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο Σύστημα ενδοφλέβιας χορήγησης φαρμάκου:**

Έχουν αναφερθεί αιματογενείς λοιμώξεις που σχετίζονται με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα και σήψη σε ασθενείς που λαμβάνουν **REMODULIN μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης**. Οι παρακάτω κίνδυνοι αποδίδονται στο σύστημα χορήγησης του φαρμάκου. Σε μια αναδρομική έρευνα του Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων σε επτά κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες στα οποία χρησιμοποιούνταν το REMODULIN με ενδοφλέβια χορήγηση για τη θεραπεία της ΠΑΥ βρέθηκε ρυθμός επίπτωσης αιματογενών λοιμώξεων σχετιζόμενων με καθετήρες που ανέρχεται σε 1,10 συμβάματα ανά 1000 ημέρες καθετηριασμού. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν το εύρος των πιθανών Gram αρνητικών και Gram θετικών οργανισμών που ενδέχεται να μολύνουν ασθενείς με μακροχρόνια χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, συνεπώς, η προτιμώμενη μέθοδος χορήγησης του μη αραιωμένου REMODULIN είναι η συνεχής υποδόρια έγχυση.

Η κλινική ομάδα που είναι υπεύθυνη για τη θεραπεία πρέπει να διασφαλίζει ότι ο ασθενής έχει εκπαιδευτεί πλήρως και είναι ικανός/ή να χρησιμοποιεί την επιλεγμένη συσκευή έγχυσης (ανατρέξτε στην ενότητα 4.2).

## 4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

***Συνδυασμοί που θα πρέπει να εξετάζονται***

**+ Διουρητικά, αντιυπερτασικοί παράγοντες ή άλλα αγγειοδιασταλτικά**

Η παράλληλη χορήγηση του REMODULIN με διουρητικά, αντιυπερτασικούς παράγοντες ή άλλα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο συστηματικής υπότασης.

**+ Αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και αντιπηκτικά**

Η τρεπροστινίλη πιθανόν να αναστείλει την αιμοπεταλιακή λειτουργία. Η ταυτόχρονη χορήγηση του REMODULIN με αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), με δότες μονοξειδίου του αζώτου ή με αντιπηκτικά ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά θα πρέπει να βρίσκονται υπό συνεχή επίβλεψη, σύμφωνα με τις καθιερωμένες συστάσεις ιατρικής πρακτικής, κατά την παρακολούθηση τέτοιων θεραπευτικών αγωγών. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αναστολέων των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά. Η συνεχής υποδόρια έγχυση τρεπροστινίλης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοδυναμική ή στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης (25 mg) βαρφαρίνης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τις δυνητικές αλληλεπιδράσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εάν η τρεπροστινίλη συνταγογραφηθεί παράλληλα με δότες μονοξειδίου του αζώτου.

**+ Φουροσεμίδη**

Η κάθαρση της τρεπροστινίλης από το πλάσμα πιθανόν να είναι ελαφρώς μειωμένη σε ασθενείς υπό θεραπεία με φουροσεμίδη. Η αλληλεπίδραση αυτή οφείλεται πιθανότατα σε ορισμένες μεταβολικές αντιδράσεις που είναι κοινές για τις δύο ενώσεις (σύζευξη γλυκουρονικού οξέος στην καρβοξυλομάδα).

## 4.6. Κύηση και γαλουχία

***Κύηση***

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για τη χρήση της τρεπροστινίλης σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα δεν είναι επαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση (ανατρέξτε στην ενότητα 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός. Το Remodulin θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εφόσον το δυνητικό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με REMODULIN συνιστάται η χρήση αντισύλληψης.

***Γαλουχία***

Δεν είναι γνωστό εάν η τρεπροστινίλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνιστάται στις θηλάζουσες γυναίκες που λαμβάνουν REMODULIN να διακόψουν το θηλασμό.

## 4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η έναρξη της θεραπείας ή η ρύθμιση της δοσολογίας πιθανόν να συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως συμπτωματική συστηματική υπόταση ή ζάλη, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

## 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκτός από τοπικές επιδράσεις που οφείλονται στη χορήγηση του Remodulin μέσω υποδόριας έγχυσης, όπως π.χ. άλγος και αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Remodulin σχετίζονται με τις φαρμακολογικές ιδιότητες των προστακυκλινών.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρονται παρακάτω (πολύ συχνές >10%, συχνές >1 – 10%) βασίζονται σε δεδομένα κλινικών δοκιμών υποδόριας έγχυσης.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: κεφαλαλγία

Συχνές: ζάλη

Καρδιακές διαταραχές

Πολύ συχνές: αγγειοδιαστολή

Συχνές: υπόταση

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές: διάρροια, ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: εξάνθημα

Συχνές: κνησμός

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές του συνδετικού ιστού και των οστών

Πολύ συχνές: άλγος κάτω σιαγόνας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: άλγος στο σημείο της έγχυσης, αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, αιμορραγία ή αιμάτωμα.

Συχνές: οίδημα

Τα περιστατικά αιμορραγίας ήταν συχνά, όπως ήταν αναμενόμενο για αυτό τον πληθυσμό ασθενών ο οποίος περιλαμβάνει μεγάλο ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά. Λόγω της επίδρασής του στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, το Remodulin ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας, όπως παρατηρήθηκε από την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης περιστατικών ρινορραγίας και γαστρεντερικής αιμορραγίας (συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής αιμορραγίας, της πρωκτικής αιμορραγίας, της αιμορραγίας των ούλων και της μέλαινας) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Υπήρξαν επίσης αναφορές για περιστατικά αιμόπτυσης, αιματέμεσης και αιματουρίας, αλλά αυτά εμφανίστηκαν με την ίδια ή χαμηλότερη συχνότητα από τη συχνότητα που εμφανίστηκαν στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

*Περιστατικά που παρατηρήθηκαν κατά την κλινική πρακτική*

Επιπλέον των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές, έχουν επίσης ταυτοποιηθεί τα παρακάτω περιστατικά κατά τη χρήση του Remodulin μετά την έγκριση. Επειδή αυτά αναφέρονται επί εθελοντικής βάσεως από πληθυσμό άγνωστου μεγέθους, δεν είναι δυνατό να γίνει υπολογισμός της συχνότητας. Θρομβοφλεβίτιδα σχετιζόμενη με περιφερική ενδοφλέβια έγχυση, αιματογενής λοίμωξη σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, σήψη, βακτιριαιμία, λοίμωξη του σημείου έγχυσης, σχηματισμός αποστήματος στο σημείο της υποδόριας έγχυσης, θρομβοκυτοπενία, αιμορραγία σχετιζόμενη με το σημείο της έγχυσης, και άλγος οστών.

Επιπλέον, όχι συχνά έχουν αναφερθεί γενικευμένα εξανθήματα, μερικές φορές κηλιδώδους ή βλατιδώδους μορφής και κυτταρίτιδα.

## 4.9. Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας από REMODULIN είναι παρόμοια με τα φαινόμενα που πιθανόν να παρατηρηθούν κατά τον περιορισμό της αύξησης των δόσεων. Σε αυτά συγκαταλέγονται ερυθρίαση, κεφαλαλγία, υπόταση, ναυτία, έμετος και διάρροια. Οι ασθενείς που θα εκδηλώσουν συμπτώματα υπερδοσολογίας θα πρέπει να μειώσουν αμέσως τη δόση τρεπροστινίλης ή να διακόψουν τη λήψη της, ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, μέχρις ότου εξαλειφθούν τα συμπτώματα υπερδοσολογίας. Η επανέναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνει με προσοχή κάτω από ιατρικό έλεγχο και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν επανεμφάνιση ανεπιθύμητων συμπτωμάτων.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο.

# 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΓΚΟΛΛΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΑΠΟ ΗΠΑΡΙΝΗ
Κωδικός ATC: B01A C21

**Μηχανισμός δράσης:** Η τρεπροστινίλη είναι ένα ανάλογο της προστακυκλίνης.

Ασκεί άμεση αγγειοδιασταλτική δράση στην πνευμονική και τη συστηματική κυκλοφορία και αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

Στα ζώα, η αγγειοδιασταλτική δράση ελαττώνει το μεταφορτίο της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας και αυξάνει την καρδιακή παροχή και τον όγκο παλμού. Η επίδραση της τρεπροστινίλης στην καρδιακή συχνότητα στα ζώα ποικίλλει, ανάλογα με τη δόση. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές επιδράσεις στην καρδιακή αγωγή.

**Στοιχεία για την αποτελεσματικότητα σε ενήλικες με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση:**

**Μελέτες με υποδόρια χορηγούμενο Remodulin**

Πραγματοποιήθηκαν δύο τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, στις οποίες χορηγήθηκε το REMODULIN (τρεπροστινίλη) μέσω υποδόριας συνεχούς έγχυσης σε ασθενείς με σταθερή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Στις δύο αυτές δοκιμές συμμετείχαν συνολικά 469 ενήλικες: 270 ασθενείς έπασχαν από ιδιοπαθή ή κληρονομήσιμη πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ομάδα τρεπροστινίλης = 134 ασθενείς, ομάδα εικονικού φαρμάκου = 136 ασθενείς), 90 ασθενείς έπασχαν από πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού (κυρίως σκληρόδερμα) (ομάδα τρεπροστινίλης = 41 ασθενείς, ομάδα εικονικού φαρμάκου = 49 ασθενείς) και 109 ασθενείς έπασχαν από πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια με αριστεροδεξιά διαφυγή (τρεπροστινίλη = 58 ασθενείς, εικονικό φάρμακο = 51 ασθενείς). Κατά την έναρξη της θεραπείας, η μέση απόσταση στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών ήταν 326 + 5 μέτρα στην ομάδα που λάμβανε τρεπροστινίλη μέσω υποδόριας έγχυσης και 327 + 6 μέτρα στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Η δόση και των δύο συγκρινόμενων θεραπευτικών σχημάτων αυξήθηκε προοδευτικά κατά τη διάρκεια της μελέτης, ανάλογα με τα συμπτώματα της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και την κλινική ανοχή. Η μέση δόση που επιτεύχθηκε μετά από 12 εβδομάδες ήταν 9,3 ng/kg/λεπτό στην ομάδα τρεπροστινίλης και 19,1 ng/kg/λεπτό στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, η μέση απόκλιση στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών σε σύγκριση με την αρχική τιμή, η οποία υπολογίστηκε στο συνολικό πληθυσμό και των δύο δοκιμών, ήταν -2 μέτρα ± 6,61 μέτρα στους ασθενείς που λάμβαναν τρεπροστινίλη και –21,8 μέτρα ± 6,18 μέτρα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα αυτά αντιπροσωπεύουν μια μέση θεραπευτική δράση, που υπολογίστηκε από την 6 λεπτη δοκιμασία βάδισης, ίση με 19,7 μέτρα (p = 0,0064) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, για το συνολικό πληθυσμό και των δύο δοκιμών. Η μέση μεταβολή σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων (μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (PAPm)), της δεξιάς κολπικής πίεσης (RAP), της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR), του καρδιακού δείκτη (CI) και του φλεβικού κορεσμού οξυγόνου (SvO2) έδειξαν ότι το REMODULIN είναι ανώτερο από το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της πνευμονικής υπέρτασης (λιποθυμία, ζάλη, θωρακικό άλγος, κόπωση και δύσπνοια) ήταν στατιστικά σημαντική (p<0,0001). Επιπλέον, η βαθμολογία δύσπνοιας-κόπωσης και η βαθμολογία δύσπνοιας στην κλίμακα Borg βελτιώθηκαν σε ασθενείς που ακολουθούσαν θεραπεία με REMODULIN μετά από 12 εβδομάδες (p<0,0001). Η ανάλυση ενός συνδυασμένου κριτηρίου, το οποίο συσχετίζει τη βελτίωση της ικανότητας άσκησης (δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών) κατά 10% τουλάχιστον σε σύγκριση με την αρχική τιμή μετά από 12 εβδομάδες, τη βελτίωση κατά τουλάχιστον μία τάξη κατά NYHA σε σύγκριση με την αρχική τιμή μετά από 12 εβδομάδες και την απουσία επιδείνωσης της πνευμονικής υπέρτασης σε συνδυασμό με τη μη αναφορά θανάτου μέχρι τη 12η εβδομάδα για το συνολικό πληθυσμό και των δύο δοκιμών, έδειξε ότι το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην τρεπροστινίλη ήταν 15,9% (37/233) ενώ η απόκριση των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ήταν 3,4% (8/236). Η ανάλυση υποομάδων του συνολικού πληθυσμού έδειξε μια στατιστικά σημαντική θεραπευτική δράση του REMODULIN σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, στον υποπληθυσμό των ασθενών με ιδιοπαθή ή κληρονομήσιμη πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (p=0,043), όχι όμως στον υποπληθυσμό των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με σκληρόδερμα ή συγγενή καρδιοπάθεια.

Η επίδραση που παρατηρήθηκε στο κύριο τελικό σημείο (δηλαδή η αλλαγή στην απόσταση βάδισης 6 λεπτών μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας) ήταν μικρότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε σε ιστορικές μεθόδους ελέγχου με βοζεντάνη, ιλοπρόστη και εποπροστενόλη.

Δεν έχει διενεργηθεί καμία μελέτη η οποία να συγκρίνει άμεσα την ενδοφλέβια έγχυση του REMODULIN και της εποπροστενόλης.

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη για παιδιά με ΠΑΥ.

Δεν υπάρχουν στοιχεία από κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί με δραστικά συγκριτικά φάρμακα, σε ασθενείς με ΠΑΥ.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Στους ανθρώπους, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνεται συνήθως εντός 15 έως 18 ωρών από την έναρξη της υποδόριας ή ενδοφλέβιας έγχυσης της τρεπροστινίλης. Οι συγκεντρώσεις τρεπροστινίλης σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα είναι ανάλογες με τη δόση, σε ρυθμούς έγχυσης 2,5 έως 125 ng/kg/λεπτό.

Από υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση του Remodulin επεδείχθη βιο-ισοδυναμία σε σταθερή κατάσταση σε δόση 10 ng/kg/λεπτό.

Ο μέσος φαινόμενος χρόνος ημιζωής για την απομάκρυνση μετά από υποδόρια χορήγηση κυμάνθηκε από 1,32 έως 1,42 ώρες μετά από εγχύσεις διαρκείας έως και 6 ωρών, 4,61 ώρες μετά από εγχύσεις διαρκείας έως και 72 ωρών και 2,93 ώρες μετά από εγχύσεις διαρκείας τουλάχιστον τριών εβδομάδων. Ο μέσος όγκος κατανομής για την τρεπροστινίλη κυμάνθηκε από 1,11 έως 1,22 l/kg και η κάθαρση από το πλάσμα κυμάνθηκε από 586,2 έως 646,9 ml/kg/ώρα. Η κάθαρση είναι μικρότερη σε παχύσαρκους ασθενείς (BMI > 30 kg/m2).

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν ραδιενεργή [14C] τρεπροστινίλη, το 78,6% και το 13,4% της υποδόριας ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκαν στα ούρα και τα κόπρανα αντίστοιχα εντός μιας περιόδου 224 ωρών. Δεν παρατηρήθηκε κάποιος κύριος μεταβολίτης. Ανιχνεύτηκαν πέντε μεταβολίτες στα ούρα, σε ποσοστά που κυμαίνονταν από 10,2% έως 15,5% της χορηγηθείσας δόσης. Αυτοί οι πέντε μεταβολίτες αντιπροσωπεύουν ένα συνολικό ποσοστό 64,4%. Οι τρεις αποτελούν προϊόντα οξείδωσης της 3-υδροξυλοκτυλικής πλευρικής αλυσίδας, ο ένας είναι παράγωγο της σύζευξης με γλυκουρονικό οξύ (γλυκουρονιδική τρεπροστινίλη) και ο τελευταίος δεν έχει ταυτοποιηθεί. Μόνο το 3,7% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αναλλοίωτη μητρική ουσία.

Σε μια 7ημερη μελέτη φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε 14 υγιείς εθελοντές, οι οποίοι λάμβαναν REMODULIN μέσω υποδόριας έγχυσης σε δόσεις που κυμαίνονταν από 2,5 έως 15 ng/kg/λεπτό , οι συγκεντρώσεις τρεπροστινίλης σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα παρουσίασαν δύο κορυφές (στη 1 π.μ. και στις 10 π.μ.) και δύο ελάχιστα (στις 7 π.μ. και 4 μ.μ.). Οι συγκεντρώσεις κορυφής ήταν περίπου 20% έως 30% υψηλότερες από τις ελάχιστες συγκεντρώσεις.

Μια μελέτη *in vitro* έδειξε ότι η τρεπροστινίλη δεν έχει δράση αναστολής των ισοενζύμων του ανθρώπινου ηπατικού μικροσωμικού κυτοχρώματος P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A).

Επιπλέον, η χορήγηση τρεπροστινίλης δεν είχε επαγωγική δράση στην ηπατική μικροσωμική πρωτεΐνη, στη συνολική περιεκτικότητα σε κυτόχρωμα (CYP) P 450 ή στη δραστικότητα των ισοενζύμων CYP1A, CYP2B και CYP3A.

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με την παρακεταμόλη (4 g/ημέρα) και τη βαρφαρίνη (25 mg/ημέρα) σε υγιείς εθελοντές. Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τρεπροστινίλης. Μια μελέτη που διεξήχθη με βαρφαρίνη δεν έδειξε να υπάρχει εμφανής φαρμακοδυναμική ή φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ τρεπροστινίλης και βαρφαρίνης.

**Ειδικοί πληθυσμοί**

Ηπατική ανεπάρκεια:

Σε ασθενείς με πυλαία-πνευμονική υπέρταση και ελαφρά (n=4) ή μέτρια (n=5) ηπατική ανεπάρκεια, το Remodulin σε υποδόρια δόση 10 ng/kg/λεπτό επί 150 λεπτά είχε AUC 0-24 h, το οποίο ήταν αυξημένο κατά 260% και 510%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η κάθαρση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ήταν μειωμένη έως και κατά 80% σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες (δείτε την ενότητα 4.2).

## 5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες 13 και 26 εβδομάδων, συνεχείς υποδόριες εγχύσεις νατριούχου τρεπροστινίλης προκάλεσαν αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης σε επίμυες και σκύλους (οίδημα/ερύθημα, μάζες/διογκώσεις, άλγος/ευαισθησία στο άγγιγμα). Παρατηρήθηκαν σοβαρές κλινικές επιδράσεις σε σκύλους (υποκινητικότητα, έμεση, υδαρή κόπρανα και οίδημα στο σημείο της έγχυσης) και θάνατος (σχετιζόμενος με εντερικό εγκολεασμό και ορθική πρόπτωση) σε ζώα στα οποία χορηγήθηκαν δόσεις ≥300 ng/kg/λεπτό. Στα ζώα αυτά, τα μέσα επίπεδα τρεπροστινίλης που μετρήθηκαν σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα ήταν 7,85 ng/ml. Τέτοια επίπεδα στο πλάσμα ενδέχεται να επιτευχθούν σε ανθρώπους που υποβάλλονται σε θεραπεία με Remodulin με ρυθμό έγχυσης >50 ng/kg/λεπτό.

Καθώς δεν έχει αποδειχθεί συνεχής έκθεση σε επαρκή επίπεδα τρεπροστινίλης, για καμία δοσολογία που δοκιμάστηκε σε μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες, αυτές οι μελέτες ενδέχεται να είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις πιθανές επιδράσεις στη γονιμότητα, την προγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της πιθανής καρκινογόνου δράσης της τρεπροστινίλης. *In vitro* και *in vivo* μελέτες της μεταλλαξιογόνου δράσης κατέδειξαν ότι η τρεπροστινίλη δεν παρουσιάζει μεταλλαξιογόνο δράση ούτε προκαλεί αυξημένη συχνότητα θραύσης χρωμοσωμάτων.

Συνοπτικά, τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση συμβατικές φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγή.

# 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 6.1. Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό νάτριο, υδροχλωρικό οξύ, μετακρεσόλη, υδροξείδιο του νατρίου, χλωριούχο νάτριο, ενέσιμο ύδωρ.

## 6.2. Ασυμβατότητες

Απουσία μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από Αποστειρωμένο νερό για έγχυση ή Έγχυση χλωριούχου νατρίου 0,9% (βάρος/όγκος) (ανατρέξτε στην ενότητα 6.6).

## 6.3. Διάρκεια ζωής

## Διάρκεια ζωής του φαρμάκου όπως είναι συσκευασμένο για πώληση: 3 χρόνια

Διάρκεια ζωής του φιαλιδίου μετά το αρχικό άνοιγμα: 30 ημέρες

*Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση με συνεχή υποδόρια χορήγηση*

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μίας δεξαμενής (σύριγγα) του μη αραιωμένου REMODULIN μέσω υποδόριας χορήγησης έχει καταδειχτεί για χρονικό διάστημα μέχρι 72 ώρες στους 37°C. Άλλοι χρόνοι και συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

*Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση με συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση*

Η χημική, φυσική και μικροβιολογική σταθερότητα κατά τη χρήση μίας δεξαμενής (σύριγγα) του αραιωμένου διαλύματος του REMODULIN με χορήγηση μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης έχει καταδειχτεί για χρονικό διάστημα μέχρι 48 ώρες στους 37°C σε χαμηλές συγκεντρώσεις μέχρι 0,004 mg/mL σε πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυπροπυλένιο ή γυαλί.  Ωστόσο, για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος λοιμώξεων στην κυκλοφορία του αίματος, η μέγιστη διάρκεια χρήσης του αραιωμένου REMODULIN δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες. Άλλοι χρόνοι και συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

## 6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία υψηλότερη των 25°C (ανατρέξτε στην ενότητα 6.3 για τους χρόνους και τις συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση).

## 6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο των 20 ml από διαφανή ύαλο τύπου Ι, σφραγισμένο με ελαστικό πώμα επικαλυμμένο με teflon, με κόκκινο καπάκι (χρωματική κωδικοποίηση), σε κουτί του ενός φιαλιδίου.

## 6.6. Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης

Το REMODULIN θα πρέπει να χρησιμοποιείται **μη αραιωμένο** εάν χορηγείται μέσω συνεχούς υποδόριας έγχυσης. (ανατρέξτε στην ενότητα 4.2).

Το διάλυμα REMODULIN **θα πρέπει να αραιώνεται** με Αποστειρωμένο νερό για έγχυση ή Έγχυση χλωριούχου νατρίου 0,9% (βάρος/όγκος), εάν χορηγείται μέσω συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης (ανατρέξτε στην ενότητα 4.2).

Τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα προϊόντος ή τυχόν απόβλητα υλικά θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

# 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα

*Δικαιούχος σήματος*

UNITED THERAPEUTICS CORPORATION, USA
*Υπεύθυνος Κυκλοφορίας*

Ferrer Galenica AE

Ελευθερίας 4

145 64 Κηφισιά

τηλ. 210 52 81 700

Κύπρος

UNITED THERAPEUTICS EUROPE, Ltd

Unither House

Curfew Bell Road

Chertsey

KT16 9FG

UNITED KINGDOM

# 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

# 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Δεκέμβριος 2011