Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Remodulin 10 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 10 mg treprostinila u obliku treprostinilnatrija.
Jedna bočica s 20 ml otopine sadrži 200 mg treprostinila u obliku treprostinilnatrija (natrijeva sol stvara se *in situ* tijekom proizvodnje lijeka).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Natrij: 74,85 mg u bočici od 20 ml
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju (za potkožnu i intravensku primjenu).
Bistra bezbojna do blago žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje idiopatske ili obiteljske plućne arterijske hipertenzije (PAH) u svrhu poboljšanja podnošenja tjelesnih napora i simptoma bolesti u bolesnika klasificiranih prema NYHA (*New York Heart Association*) u funkcionalnu klasu III.

4.2. Doziranje i način primjene

Remodulin se primjenjuje putem kontinuirane potkožne ili intravenske infuzije. Zbog rizika povezanih s trajno postavljenim centralnim venskim kateterom uključujući ozbiljne infekcije krvi, prednost se daje potkožnoj infuziji (nerazrijeđenoj) kao načinu primjene, dok kontinuirana intravenska primjena treba biti rezervirana za bolesnike stabilizirane na potkožnoj infuziji treprostinila koji više ne podnose potkožni put primjene i u kojih se ovi rizici smatraju prihvatljivima.

Samo liječnici kliničari s iskustvom u liječenju plućne hipertenzije smiju propisati i nadzirati liječenje.

Doziranje

Odrasli

Započinjanje liječenja prostaciklinskom terapijom u bolesnika koji je prije nisu primali:
Liječenje smije započeti samo pod strogim liječničkim nadzorom u bolničkim uvjetima, gdje se može pružiti intenzivna skrb.

Preporučena početna brzina infuzije je 1,25 ng/kg/min. Ako bolesnik ne podnosi ovu početnu dozu, brzina infuzije mora se smanjiti na 0,625 ng/kg/min.

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

Prilagodba doze
Brzina infuzije smije se povećavati uz liječnički nadzor za 1,25 ng/kg/min na tjedan tijekom prva četiri tjedna liječenja i zatim za 2,5 ng/kg/min na tjedan.

Doza se mora prilagoditi svakom pojedinom bolesniku uz nadzor liječnika, da bi se postigla doza održavanja koju bolesnik podnosi i pri kojoj dolazi do poboljšanja simptoma.

U glavnim ispitivanjima, koja su trajala 12 tjedana, djelotvornost se mogla održavati samo ukoliko se doza povećavala u prosjeku 3-4 puta na mjesec. Cilj je dugotrajne prilagodbe doziranja utvrditi dozu uz koju su simptomi plućne arterijske hipertenzije poboljšani, dok su ekscesivni farmakološki učinci lijeka Remodulin svedeni na minimum.

Nuspojave, kao što su naleti crvenila, glavobolja, hipotenzija, mučnina, povraćanje i proljev, općenito ovise o primijenjenoj dozi treprostinila. Nuspojave mogu nestati s trajanjem liječenja, ali ako traju ili bolesniku postanu nepodnošljive, brzina infuzije može se smanjiti da bi se ublažila jačina nuspojava.

Tijekom faze praćenja u kliničkim ispitivanjima, srednja doza koja se postigla nakon 12 mjeseci bila je 26 ng/kg/min, nakon 24 mjeseca 36 ng/kg/min i nakon 48 mjeseci 42 ng/kg/min.
U bolesnika s pretilošću (težina ≥ 30% idealne) početna doza i povećanje doze nakon toga moraju se zasnivati na idealnoj tjelesnoj težini.

Nagli prestanak primjene ili iznenadno znatno sniženje doze lijeka Remodulin može prouzročiti ponovno pogoršanje plućne arterijske hipertenzije. Stoga se preporučuje izbjegavati prekid terapije lijekom Remodulin te nakon naglog slučajnog sniženja doze ili privremenog prestanka primjene čim prije ponovno uvesti infuziju. Optimalnu strategiju za ponovno uvođenje infuzije lijeka Remodulin trebaju odrediti liječnici s odgovarajućim medicinskim znanjem u svakog bolesnika posebno. U većini slučajeva, nakon prekida od nekoliko sati, infuzija lijeka Remodulin može se ponovno započeti istom brzinom doze. Kod dugotrajnijih prekida može biti potrebno ponovno titrirati dozu lijeka Remodulin.

Stariji bolesnici
U klinička ispitivanja lijeka Remodulin nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina starosti pa se nije moglo ni utvrditi reagiraju li drugačije od mlađih. U populacijskoj farmakokinetičkoj (PK) analizi, klirens treprostinila u plazmi bio je smanjen 20%. Uglavnom je važno pomno odabrati dozu u starijih bolesnika, vodeći računa o većoj učestalosti smanjene funkcije jetre, bubrega i srca te o popratnim bolestima ili terapiji drugim lijekovima

Pedijatrijska populacija
Malo je podataka o bolesnicima ispod 18 godina starosti. Dostupna klinička ispitivanja nisu ustanovila jesu li djelotvornost i sigurnost preporučene sheme doziranja primjenjiva i u djece i adolescenata.

Rizična populacija

Oštećenje funkcije jetre
Izloženost treprostinila u plazmi (površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme; AUC) povećava se značajno od 260% do 510% kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre, odnosno Child-Pugh stadij A i B. Klirens treprostinila iz plazme je smanjen do 80% u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se savjetuje oprez u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog rizika od povećane sustavne izloženosti lijeku, što može smanjiti podnošenje lijeka i dovesti do povećanja nuspojava ovisnih o dozi.

Početnu dozu lijeka Remodulin treba sniziti na 0,625 ng/kg/min, a sva postupna povećanja provoditi oprezno.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Treprostinil se ne uklanja

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

dijalizom (vidjeti dio 5.2 Farmakokinetička svojstva).

Postupak prelaska na intravensko liječenje epoprostenolom

Kad se mora prijeći na interavensko liječenje epoprostenolom, fazu prelaska treba provesti pod strogim liječničkim nadzorom. Sljedeća predložena shema prelaska s jednog na drugo liječenje može biti korisna kao smjernica. Infuzije treprostinila bi se prvo trebale polako smanjivati za 2,5 ng/kg/min. Nakon najmanje 1 sata na novoj dozi treprostinila, može se započeti s liječenjem epoprostenolom u maksimalnoj dozi od 2 ng/kg/min. Doza treprostinila mora se potom smanjivati u intervalima u trajanju od najmanje 2 sata, te se u isto vrijeme mora postupno povisivati doza epoprostenola nakon što se početna doza održavala tijekom najmanje jednog sata.

Način primjene

Primjena kontinuiranom potkožnom infuzijom

Remodulin se primjenjuje kontinuirano potkožnom infuzijom pomoću potkožnog katetera i prijenosne infuzijske pumpe.

Da bi se izbjegli mogući prekidi u davanju lijeka, bolesnik mora imati pristup pomoćnoj infuzijskoj pumpi i priboru za potkožnu infuziju u slučaju da nastupi kvar opreme za primjenu lijeka.

Prijenosna infuzijska pumpa za potkožnu primjenu lijeka Remodulin trebala:
1) bi biti mala i lagana,
2) bi omogućiti prilagodbu brzine infuzije u obrocima od oko 0,002 ml/h,
3) bi biti opremljena alarmima u slučaju začepljenja, istrošenosti baterije, pogreške u programiranju i kvara na motoru,
4) bi biti točna u rasponu od +/- 6% programirane brzine davanja doze,
5) bi biti pokretana pozitivnim tlakom (kontinuirani ili pulsni).

Spremnik mora biti napravljen od polivinilklorida, polipropilena ili stakla.
Bolesnici moraju biti potpuno obučeni o uporabi i programiranju pumpe te načinu spajanja i održavanja infuzijskog kompleta.

Ispiranje infuzijske linije dok je ona povezana s bolesnikom može izazvati slučajno predoziranje.
Brzine infuzije ∇ (ml/sat) izračunavaju se prema sljedećoj formuli:

∇ (ml/sat) = D (ng/kg/min) × W (kg) × [0,00006/koncentracija lijeka Remodulin (mg/ml)]

D = propisana doza izražena u ng/kg/min
W = tjelesna težina bolesnika izražena u kg

Remodulin se proizvodi u koncentracijama od 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml i 10 mg/ml.

Za potkožnu infuziju daje se **nerazrijeđeni** Remodulin prema izračunatoj brzini davanja potkožne infuzije (ml/sat) na temelju propisane doze za bolesnika (ng/kg/min), tjelesne težine (kg) i koncentracije lijeka Remodulin koji se daje (mg/ml). Jedan spremnik (štrcaljka) nerazrijeđenog lijeka Remodulin može se primijeniti unutar 14 dana na temperaturi do 37 °C. Brzina davanja potkožne infuzije izračunava se primjenom sljedeće formule:

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

$$\text{Brzina davanja potkožne infuzije (ml/sat)} = \frac{\textbf{Doza (ng/kg/min)} \times \textbf{Tjelesna težina (kg)} \times \textbf{0,00006*}}{\text{Jačina otopine za infuziju lijeka } \textbf{Remodulin} \text{ (mg/ml)}}$$

** faktor konverzije 0,00006 = 60 min/sat x 0,000001 mg/ng*

Primjeri izračuna brzine davanja **potkožne infuzije** *su sljedeći*:

Primjer broj 1:
Za osobu tjelesne težine 60 kg, brzina davanja potkožne infuzije za preporučenu početnu dozu od 1,25 ng/kg/min primjenom Remodulin 1 mg/ml otopine za infuziju izračunava se prema formuli:

$$\text{Brzina davanja potkožne infuzije (ml/sat)} = \frac{\textbf{1,25} \text{ ng/kg/min} \times \textbf{60} \text{ kg} \times \textbf{0,00006*}}{\textbf{1 mg/ml}} = \textbf{0,005} \text{ ml/sat}$$

Primjer broj 2:
Za osobu tjelesne težine 65 kg, brzina davanja potkožne infuzije za dozu od 40 ng/kg/min primjenom Remodulin 5 mg/ml otopine za infuziju izračunava se prema formuli:

$$\text{Brzina davanja potkožne infuzije (ml/sat)} = \frac{\textbf{40} \text{ ng/kg/min} \times \textbf{65} \text{ kg} \times \textbf{0,00006*}}{\textbf{5 mg/ml}} = \textbf{0,031} \text{ ml/sat}$$

Tablica 1 prikazuje smjernice za brzine davanja, Remodulin 10 mg/ml otopine za infuziju **za potkožnu primjenu** u bolesnika različite tjelesne težine, koje odgovaraju dozama po jedinici tjelesne težine do 155 ng/kg/min.

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

Tablica 1

Postavke brzine infuzije primijenjene potkožno pumpom (ml/sat) za Remodulin kod koncentracije treprostinila od 10 mg/ml

Doza (ng/kg/min)	Tjelesna težina bolesnika (kg)													
	35	**40**	**45**	**50**	**55**	**60**	**65**	**70**	**75**	**80**	**85**	**90**	**95**	**100**
50	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
55	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
60	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
65	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
70	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
75	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
80	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
85	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
90	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
95	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
100	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063
110	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	o,o41	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

Primjena kontinuiranom intravenskom infuzijom eksternom prijenosnom pumpom

Remodulin se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom putem centralnog venskog katetera pomoću prijenosne infuzijske pumpe. Može se privremeno primjenjivati i putem periferne venske kanile, po mogućnosti postavljene u veliku venu. Uporaba periferne infuzije tijekom više od nekoliko sati može biti povezana s povećanim rizikom od tromboflebitisa (vidjeti dio 4.8.).

Da bi se izbjegli mogući prekidi u davanju lijeka, bolesnik mora imati pristup pomoćnoj infuzijskoj pumpi i priboru za potkožnu infuziju u slučaju da nastupi kvar opreme.

Eksterna prijenosna infuzijska pumpa za intravensku primjenu razrijeđenog lijeka Remodulin trebala:
1) bi biti mala i lagana,
2) bi omogućiti prilagodbu brzine infuzije u obrocima od oko 0,05 ml/sat. Uobičajena brzina protoka bila bi između 0,4 ml i 2 ml na sat.
3) bi biti opremljena alarmima u slučaju začepljenja/nedostavljanja lijeka, istrošenosti baterije, pogreške u programiranju i kvara na motoru,
4) bi biti točna u rasponu od +/- 6% satne doze ili boljem,
5) bi biti pokretana pozitivnim tlakom. Spremnik treba biti napravljen od polivinilklorida, polipropilena ili stakla.

Remodulin treba razrijediti sterilnom vodom za injekciju ili 0,9% (w/v) otopinom za injekciju natrijevog klorida i primijeniti intravenski kontinuiranom infuzijom putem kirurški postavljenog trajnog centralnog venskog katetera ili privremene periferne venske kanile pomoću infuzijske pumpe za intravensko davanje lijeka.

Kad se koriste odgovarajuća eksterna prijenosna infuzijska pumpa i spremnik, prvo treba odabrati unaprijed utvrđenu brzinu intravenske infuzije kako bi se omogućilo željeno trajanje infuzije.

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

Maksimalno trajanje primjene razrijeđenog lijeka Remodulin ne smije biti dulje od 24 sata (vidjeti dio 6.3.).

Tipični spremnici sustava za intravensku infuziju imaju volumene od 20, 50 ili 100 ml. Nakon određivanja potrebne brzine intravenske infuzije (ml/sat) i doze (ng/kg/min) te tjelesne težine (kg) bolesnika, može se izračunati koncentracija (mg/ml) razrijeđenog lijeka Remodulin za intravensku primjenu pomoću sljedeće formule:

Korak 1

$$\textbf{Koncentracija razrijeđenog intravenskog lijeka Remodulin} \text{ (mg/ml)} = \frac{\textbf{Doza} \text{ (ng/kg/min)} \times \textbf{Tjelesna težina} \text{ (kg)} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{Brzina intravenske infuzije} \text{ (ml/sat)}}$$

Količina lijeka Remodulin potrebna za pripremu željene koncentracije razrijeđenog intravenskog lijeka Remodulin za određenu veličinu spremnika nakon toga se može izračunati pomoću sljedeće formule:

Korak 2

$$\textbf{Količina lijeka Remodulin} \text{ (ml)} = \frac{\textbf{Koncentracija razrijeđenog intravenskog lijeka Remodulin} \text{ (mg/ml)}}{\textbf{Jačina bočice lijeka Remodulin} \text{ (mg/ml)}} \times \textbf{Ukupni volumen razrijeđene otopine lijeka Remodulin u spremniku} \text{ (ml)}$$

Izračunata količina lijeka Remodulin potom se dodaje u spremnik zajedno s dovoljnim volumenom otapala (sterilne vode za injekcije ili 0,9% otopina za injekciju natrijevog klorida) da bi se u spremniku dobio željeni ukupni volumen.

Primjeri izračunavanja ***intravenske infuzije***:

Primjer broj 3:

Za osobu tjelesne težine 60 kg za dozu od 5 ng/kg/min, uz unaprijed određenu brzinu intravenske infuzije od 1 ml/sat i spremnik od 50 ml, koncentracija razrijeđene otopine intravenskog lijeka Remodulin izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 1

$$\textbf{Koncentracija razrijeđenog intravenskog lijeka Remodulin} \text{ (mg/ml)} = \frac{\textbf{5} \text{ ng/kg/min} \times \textbf{60} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{1} \text{ ml/sat}} = \textbf{0,018} \text{ mg/ml}$$

(18,000 ng/ml)

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

Količinu lijeka Remodulin (pomoću bočice jačine od 1 mg/ml) potrebnu za ukupnu koncentraciju razrijeđenog lijeka Remodulin od 0,018 mg/ml i ukupni volumen od 50 ml treba izračunati na sljedeći način:

Korak 2

Količina lijeka Remodulin (ml) $= \frac{\textbf{0,018} \text{ mg/ml}}{\textbf{1} \text{ mg/ml}} \times \textbf{50} \text{ ml} = \textbf{0,9} \text{ ml}$

Koncentracija razrijeđenog intravenskog lijeka Remodulin za osobu u primjeru broj 3 tako bi se pripremila dodavanjem 0,9 ml lijeka Remodulin od 1 mg/ml u pogodan spremnik zajedno s dovoljnim volumenom otapala da se u spremniku dobije ukupni volumen od 50 ml. Brzina protoka iz pumpe u ovom bi primjeru bila postavljena na 1 ml/sat.

Primjer broj 4:

Za osobu tjelesne težine 75 kg za dozu od 30 ng/kg/min, uz unaprijed određenu brzinu intravenske infuzije od 2 ml/sat i spremnik od 100 ml, koncentracija razrijeđene otopine intravenskog lijeka Remodulin izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 1

Koncentracija razrijeđenog intravenskog lijeka Remodulin (mg/ml) $= \frac{\textbf{30} \text{ ng/kg/min} \times \textbf{75} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{2} \text{ ml/sat}} = \textbf{0,0675} \text{ mg/ml}$ (67,500 ng/ml)

Količina lijeka Remodulin (pomoću bočice jačine od 2,5 mg/ml) potrebna za ukupnu koncentraciju razrijeđenog lijeka Remodulin od 0,0675 mg/ml i ukupni volumen od 100 ml izračunala bi se na sljedeći način:

Korak 2

Količina lijeka Remodulin (ml) $= \frac{\textbf{0,0675} \text{ mg/ml}}{\textbf{2,5} \text{ mg/ml}} \times \textbf{100} \text{ ml} = \textbf{2,7} \text{ ml}$

Koncentracija razrijeđenog intravenskog lijeka Remodulin za osobu iz primjera 4 tako bi se pripremila dodavanjem 2,7 ml lijeka Remodulin od 2,5 mg/ml u pogodan spremnik zajedno s dovoljnim volumenom otapala da se u spremniku dobije ukupni volumen od 100 ml. Brzina protoka iz pumpe u ovom bi primjeru bila postavljena na 2 ml/sat.

Tablica 2 nudi smjernice za Remodulin 10 mg/ml za volumen (ml) lijeka Remodulin koji treba razrijediti u spremniku od 20 ml, 50 ml ili 100 ml (brzina infuzije od 0,4, 1 odnosno 2 ml/sat) bolesnicima različite tjelesne težine, koje odgovaraju dozama po jedinici tjelesne težine do 100 ng/kg/min.

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

Tablica 2

Volumen (ml) lijeka Remodulin od 10 mg/ml koji treba razrijediti u spremnicima ili štrcaljkama Spremnik od 20 ml (brzina infuzije od 0,4 ml/sat), 50 ml (brzina infuzije od 1 ml/sat), 100 ml (brzina infuzije od 2 ml/sat)																
Doza (ng/kg/min)	**Tjelesna težina bolesnika (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

<u>Obuka bolesnika koji primaju kontinuiranu intravensku infuziju putem eksterne prijenosne pumpe</u>

Klinički tim zadužen za terapiju mora osigurati da bolesnik bude potpuno obučen i osposobljen upotrebljavati odabranu napravu za infuziju. S podučavanjem i nadzorom bolesnika treba nastaviti sve dok se ne procijeni da je bolesnik sposoban promijeniti infuziju, prilagoditi brzinu protoka/doze prema uputama i snalaziti se s uobičajenim alarmima na napravi. Bolesnici moraju biti obučeni za primjenu pravilne aseptičke tehnike kod pripreme spremnika za infuziju lijeka Remodulin i pripreme infuzijskih cijevi i spojeva. Bolesniku moraju biti dostupne pisane upute proizvođača ili savjeti koje je posebno napisao nadležni liječnik. Upute uključuju uobičajene normalne radnje za primjenu lijeka, savjet kako riješiti začepljenje i druge alarme pumpe te detalje o tome koga kontaktirati u hitnom slučaju.

Minimizacija rizika od infekcija krvi povezanih s kateterom kada se koristi eksterna prijenosna pumpa

Osobita pozornost mora se posvetiti sljedećem, kako bi se pridonijelo smanjenju rizika od infekcija krvi povezanih s kateterom u bolesnika koji primaju Remodulin putem intravenske infuzije pomoću eksterne prijenosne pumpe (vidjeti dio 4.4.). Ovaj je savjet sukladan važećim smjernicama za najbolju praksu za prevenciju infekcija krvi povezanih s kateterom i uključuje sljedeće:

Opća načela

- uporaba centralnih venskih katetera (CVK) s balonom ili tuneliranih, s minimalnim brojem izvoda (“portova”).
- postavljanje CVK-a pomoću tehnika sterilne barijere.
- ispravna higijena ruku i primjena aseptičkih tehnika kod uvođenja, zamjene ili pristupanja kateteru, popravljanja katetera ili kod pregleda i/ili previjanja mjesta na koje je postavljen kateter.
- za pokrivanje mjesta postavljanja katetera treba koristiti sterilnu gazu (koja se mijenja svaka dva dana) ili sterilni, prozirni, polupropusni zavoj (koji se mijenja najmanje svakih sedam dana).
- povoj treba mijenjati uvijek kad postane vlažan, olabavljen ili zaprljan ili nakon pregleda mjesta katetera.

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

- antibiotske masti ili kreme za topikalnu primjenu ne smiju se nanositi, jer mogu pogodovati razvoju gljivičnih infekcija i rezistentnih bakterija.

Trajanje primjene razrijeđene otopine lijeka Remodulin

- maksimalno trajanje primjene razrijeđenog lijeka ne smije biti dulje od 24 sata.

Uporaba filtera od 0,2 mikrona ugrađenih u infuzijsku cjevčicu

- filtar od 0,2 mikrona mora se postaviti između infuzijske cijevi i izvoda na kateteru te mijenjati svaka 24 sata u vrijeme promjene spremnika s infuzijom.

Dvije dodatne preporuke koje bi mogle biti važne za sprječavanje infekcija krvi gram-negativnim bakterijama koje se prenose vodom odnose se na održavanje izvoda na kateteru i uključuju:

Uporaba zatvorenog sustava izvoda katetera s podijeljenom pregradom ("split septum")

- uporaba zatvorenog sustava izvoda (po mogućnosti s podijeljenom pregradom bolje nego mehaničkim ventilom) osigurava da se lumen katetera svaki put zatvori nakon odvajanja infuzijskog sustava. To uklanja rizik od izlaganja mikrobiološkoj kontaminaciji.
- zatvoreni sustav izvoda s podijeljenom pregradom treba mijenjati svakih 7 dana.

Luer-lock priključci infuzijskog sustava

Ako je priključak *luer lock* stalno vlažan, rizik od kontaminacije gram-negativnim mikroorganizmima koji se prenose vodom vjerojatno će biti povećan kod promjene bilo infuzijske linije ili zatvorenog sustava izvoda za kateter. Stoga:

- plivanje ili uranjanje u vodu mjesta spoja infuzijskog sustava s izvodom na kateteru nikako se ne preporučuje.
- kada se zamjenjuje zatvoreni sustav, u priključcima *luer lock* ne smije biti niti malo vode.
- infuzijska linija smije se odvojiti od zatvorenog sustava jedanput svaka 24 sata u vrijeme zamjene.

Primjena kontinuiranom intravenskom infuzijom s unutarnjom implantabilnom pumpom za intravensku primjenu lijeka Remodulin.

Remodulin se može primijeniti kontinuiranom intravenskom infuzijom pomoću centralnog venskog katetera koristeći kirurški postavljenu unutarnju implantabilnu infuzijsku pumpu u svrhu intravenske primjene lijeka Remodulin. Pumpa je opremljena alarmom (koji uključuje upozorenje o okluziji i ispražnjenoj bateriji) te unutarnjim filterom od 0,22 μm za ograničavanje rizika od infekcije krvi. Implantabilne pumpe s fiksnom brzinom protoka dostupne su s različitim opcijama/modelima volumena spremnika kako bi se omogućila infuzija odgovarajućih pojedinačnih doza te kako bi se izbjegle situacije predoziranja ili primjene nedovoljne doze. Vijek trajanja septuma trebalo bi biti minimalno 500 punkcija za otvor za punjenje te 250 punkcija za otvor katetera.

Strogo se preporučuje pročitati priručnik proizvođača pumpe za posebne upute u vezi pripreme, implantacije, nadzora i ponovnog punjenja pumpe.

Na temelju dostupnih eksperimentalnih podataka o stabilnosti poželjno je, ako je moguće, koristiti koncentraciju veću od 0,5 mg/ml za punjenje spremnika implantabilne pumpe (vidjeti dio 6.3). Detalji za proračune s obzirom na težinu i karakteristike pumpe dati su u priručniku proizvođača pumpe.

Kontinuirana intravenska infuzija s implantabilnom pumpom treba biti rezervirana za odabrane bolesnike koji mogu tolerirati sam postupak te su već dokazali da toleriraju treprostinil, koji su

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

stabilizirani na infuziji treprostinila te koji postanu netolerantni, neprikladni ili odbiju potkožni put ili intravensku vanjsku primjenu.

Početna doza s implantabilnom pumpom je ista kao i stabilna doza primijenjena s vanjskom infuzijskom pumpom u vrijeme prijelaza. Implantabilna pumpa nije dizajnirana za podešavanje početne doze.

Infuzijsku pumpu smiju ugrađivati samo kvalificirani liječnici koji su obučeni za operaciju i korištenje infuzijskog sustava.

Pumpu bi trebali puniti samo kvalificirani zdravstveni radnici u bolnicama obučeni za rad i uporabu sustava za infuziju prema Uputama za uporabu proizvođača i koji su spremni upravljati komplikacijama koje bi mogle nastati u slučaju nehotičnog ubrizgavanja ili curenja treprostinila u potkožni prostor koji okružuje pumpu.

Implantabilne infuzijske pumpe s fiksnom brzinom protoka mogu prikazati odstupanja brzine infuzije tijekom njihove upotrebe. Sigurna klinička uporaba implantirane pumpe zajamčena je usporedbom stvarnog kliničkog protoka izmjerenog od strane zdravstvenog radnika upoznatog s korištenjem pumpe na svakom ponovnom punjenju uzimajući u obzir preostali volumen lijeka u pumpi. Priručnik proizvođača pumpe mora se pratiti pri svakom punjenju kako bi se odredila odgovarajuća radnja koju treba izvršiti.

Bolesnika treba obavijestiti da odmah kontaktira bolnicu u kojoj se liječi u slučaju javljanja alarma za okluziju.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Plućna arterijska hipertenzija povezana s venookluzivnom bolešću.
- Kongestivno zatajenje srca zbog teške disfunkcije lijeve srčane klijetke.
- Teže oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).
- Aktivni gastrointestinalni ulkus, intrakranijalno krvarenje, povreda ili drugi oblici krvarenja.
- Kongenitalno ili stečeno oštećenje valvula uz klinički relevantan poremećaj funkcije miokarda a koji nije vezan uz plućnu hipertenziju.
- Teža koronarna bolest srca ili nestabilna angina; infarkt miokarda unutar zadnjih šest mjeseci; dekompenzirano zatajenje srca ukoliko nije pod pomnim medicinskim nadzorom; teške aritmije; cerebrovaskularni incidenti (primjerice tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar) unutar zadnja 3 mjeseca.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pri donošenju odluke da se započne liječenje lijekom Remodulin mora se uzeti u obzir velika vjerojatnost da će kontinuirana potkožna infuzija morati trajati dugo vremena. Stoga se mora pažljivo razmotriti je li bolesnik sposoban prihvatiti i odgovorno se brinuti za trajni kateter i infuzijsku spravu.

Treprostinil je vazodilatator plućnih i sustavnih krvnih žila jakog djelovanja. U osoba s niskim sustavnim arterijskim tlakom, liječenje treprostinilom može povećati rizik od sustavne hipotenzije. Liječenje se ne preporučuje u bolesnika sa sistoličkim arterijskim tlakom nižim od 85 mm Hg.

Preporučljivo je pratiti sistemski krvni tlak i frekvenciju srca tijekom bilo kakve izmjene u doziranju, uz upozorenje da se infuzija prekine ukoliko se jave znaci hipotenzije ili sistolički tlak od 85 mmHg ili niži.

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

Nagli prestanak ili iznenadno jako smanjenje doze lijeka Remodulin može prouzročiti ponovni porast plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.2.).

Ako bolesnik razvije plućni edem za vrijeme primanja lijeka Remodulin, potrebno je razmotriti mogućnost pridružene plućne venookluzivne bolesti. Treba prekinuti postupak/liječenje.

U pretilih bolesnika (indeks tjelesne mase [BMI] > 30 kg/m^2) klirens treprostinila je sporiji.

Nije utvrđena korist od potkožnog liječenja lijekom Remodulin u bolesnika s težim oblikom plućne arterijske hipertenzije (NYHA funkcionalna klasa IV).

Omjer djelotvornosti/sigurnosti lijeka Remodulin nije se ispitivao u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom i lijevo-desnim spojem (shunt), portalnom hipertenzijom ili HIV infekcijom.

Bolesnike s oštećenjem funkcije jetre treba oprezno dozirati (vidjeti dio 4.2.).

Savjetuje se oprez i u stanjima u kojima treprostinil može povećati rizik od krvarenja inhibicijom agregacije trombocita.

Istovremena primjena inhibitora enzima citokroma P450 (CYP2C8) (na primjer gemfibrozila) može povećati izloženost (i C_{max} i AUC) treprostinilu. Povećana izloženost može dovesti do povećanog broja nuspojava povezanih s primjenom treprostinila. Treba razmotriti potrebu smanjenja doze treprostinila (vidjeti dio 4.5.).

Istovremena primjena induktora enzima CYP2C8 (na primjer rifampicina) može smanjiti izloženost treprostinilu. Smanjena izloženost može smanjiti kliničku djelotvornost. Treba razmotriti potrebu povećanja doze treprostinila (vidjeti dio 4.5.).

Nuspojave koje se mogu pripisati sustavu za intravensku primjenu lijeka:

U bolesnika koji primaju Remodulin intravenskom infuzijom zabilježene su infekcije krvi i sepsa povezane s centralnim venskim kateterom. Ovi se rizici mogu pripisati sustavu za primjenu lijeka. Retrospektivno ispitivanje Centara za kontrolu bolesti u sedam ustanova u Sjedinjenim Američkim Državama gdje se Remodulin primjenjivao intravenski zbog liječenja PAH-a pokazalo je stopu incidencije infekcija krvi povezanih s kateterom od 1,10 događaja na 1000 dana uporabe katetera. Kliničari trebaju znati da postoji niz mogućih gram-pozitivnih i gram-negativnih mikroorganizama koji mogu izazvati infekciju u bolesnika s trajnim centralnim venskim kateterom i da se stoga, kao načinu primjene, daje prednost kontinuiranoj potkožnoj infuziji nerazrijeđenog lijeka Remodulin.

Rizik od infekcija, uključujući infekcije krvi, značajno je niži kad se koristi interna implantabilna pumpa nego kad se koristi eksterna prijenosna pumpa.

Klinički tim zadužen za terapiju mora osigurati da je bolesnik potpuno obučen i osposobljen za rukovanje odabranom napravom za infuziju (vidjeti dio 4.2.).

Remodulin sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži 74,85 mg natrija u 20 ml, što odgovara 3,8% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Povezanost učinaka na koje treba obratiti pozornost

+ diuretici, antihipertenzivi ili drugi vazodilatatori

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

Istodobna primjena lijeka Remodulin s diureticima, antihipertenzivima ili drugim vazodilatatorima povećava rizik od sustavne hipotenzije.

+ inhibitori agregacije trombocita, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i antikoagulansi
Treprostinil može inhibirati funkciju trombocita. Istodobna primjena lijeka Remodulin s inhibitorima agregacije trombocita, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), organske nitrate ili antikoagulanse može povećati rizik od krvarenja. Bolesnici koji uzimaju antikoagulanse moraju biti pod strogim medicinskim nadzorom u skladu s uobičajenim preporukama za medicinsku praksu u nadzoru takvih liječenja. Ostali inhibitori trombocita i antikoagulansi se ne smiju istodobno primjenjivati. Kontinuirana potkožna infuzija treprostinila ne utječe na farmakodinamiku i farmakokinetiku jedne doze (25 mg) varfarina. Ne nalazi se podatak o mogućim interakcijama koje bi dovele do povećanog rizika od krvarenja ukoliko se treprostinil propisuje s organskim nitratima.

+ furosemid
Klirens treprostinila iz plazme može biti nešto snižen u bolesnika koji se liječe furosemidom. Ova je interakcija vjerojatno posljedica zajedničkih metaboličkih značajki ta dva spoja (konjugacija karboksilatne skupine s glukuronskom kiselinom).

+citokrom P450 (CYP2C8) induktori/inhibitori enzima
Gemfibrozil – farmakokinetička ispitivanja u ljudi peroralno primijenjenog treprostinil diolamina ukazuju da istovremena primjena inhibitora enzima citokroma P450 (CYP2C8) gemfibrozila udvostručuje izloženost (i C_{max} i AUC) treprostinilu. Nije utvrđeno da li je sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Remodulin primijenjenog parenteralnim putem (potkožno ili intravenski) promijenjena primjenom inhibitora CYP2C8. Ako se inhibitor CYP2C8 (na primjer gemfibrozil, trimetoprim i deferasiroks) doda ili ukine u bolesnikovom liječenju nakon razdoblja titracije, treba razmotriti potrebu prilagodbe doze treprostinila.

Rifampicin – farmakokinetička ispitivanja u ljudi peroralno primijenjenog treprostinil diolamina ukazuju da istovremena primjena induktora enzima CYP2C8 rifampicina smanjuje izloženost treprostinilu (za otprilike 20%). Nije utvrđeno da li je sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Remodulin primijenjenog parenteralnim putem (potkožno ili intravenski) promijenjena primjenom rifampicina. Ako se rifampicin doda ili ukine bolesnikovom liječenju nakon razdoblja titracije, treba razmotriti potrebu prilagodbe doze treprostinila.

Induktori CYP2C8 (na primjer fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i gospina trava) mogu smanjiti izloženost treprostinilu. Ako se induktor CYP2C8 doda ili ukine bolesnikovom liječenju nakon razdoblja titracije, treba razmotriti potrebu prilagodbe doze treprostinila.

+ bosentan
Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između bosentana i treprostinila u provedenim farmakokinetičkim ispitivanjima u ljudi primjenom bosentana (250 mg/dan) i treprostinil diolamina (oralna doza 2 mg/dan).

+ sildenafil
Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između treprostinila i sildenafila u provedenim farmakokinetičkim ispitivanjima u ljudi primjenom sildenafila (60 mg/dan) i treprostinil diolamina (oralna doza 2 mg/dan).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

Nema dostupnih podataka o primjeni treprostinila u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna u pogledu učinaka na trudnoću (vidjeti dio 5.3.). Mogući rizik za ljude nije poznat. Remodulin treba stoga primjenjivati u trudnoći samo kada moguća dobrobit za majku opravdava mogući rizik za fetus.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se treprostinil u majčino mlijeko. Stoga se ženama koje primaju Remodulin savjetuje da ne doje.

Plodnost
Preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja lijekom Remodulin.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Početak liječenja ili prilagodba doze mogu biti praćeni nuspojavama kao što su simptomatska sustavna hipotenzija ili omaglica, koje mogu narušiti sposobnost upravljanja motornim vozilom i drugim strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave treprostinila primijećene u placebo-kontroliranim ispitivanjima i one prikupljene u razdoblju praćenja lijeka nakon stavljanja u promet navedene su prema sljedećoj učestalosti: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica nuspojava

Klasifikacija organskog sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica	Često
Srčani poremećaji	Zatajivanje srca pri velikom minutnom volumenu	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Vazodilatacija, crvenilo uz osjećaj vrućine	Vrlo često
	Hipotenzija	Često
	Krvarenje[§]	Često
	Tromboflebitis*	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Proljev, mučnina	Vrlo često
	Povraćanje	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Vrlo često
	Svrbež	Često
	Generalizirani osip (u obliku makula ili papula)	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u čeljusti	Vrlo često
	Mialgija, artralgija	Često
	Bol u udovima	Često
	Bol u kostima	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene infuzije, krvarenje ili hematom	Vrlo često
	Edem	Često

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Infekcija povezana s primjenom centralnog venskog katetera, sepsa, bakterijemija**	Nepoznato
	Infekcija na mjestu primjene infuzije, stvaranje apscesa na mjestu potkožne primjene	Nepoznato
	Celulitis	Nepoznato

* Zabilježeni slučajevi tromboflebitisa povezanog s perifernom intravenskom infuzijom
**** Zabilježena po život opasna stanja i smrtni slučajevi**
§ Vidjeti dio "Opis odabranih nuspojava"

Opis odabranih nuspojava
Krvarenje
Različiti oblici krvarenja su česti kao što je i za očekivati u populaciji bolesnika s visokim udjelom onih koji se liječe antikoagulansima. Zbog djelovanja na agregaciju trombocita, Remodulin može povećati rizik od krvarenja, što je i zapaženo porastom pojava epistaksi i gastrointestinalnih (GI) krvarenja (krvarenja u gastrointestinalnom sustavu uključujući krvarenje u rektumu, desnima, te pojavu krvi u stolici) u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Zabilježene su pojave hemoptize, hematemeze i hematurije, koje su se javile istom ili nešto manjom učestalošću nego u placebo skupini.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja lijekom Remodulin slični su učincima koji će vjerojatno ograničiti daljnje povećanje doze, a uključuju nalete crvenila, glavobolju, hipotenziju, mučninu, povraćanje i proljev. Bolesnici koji razviju simptome predoziranja moraju odmah smanjiti dozu ili prekinuti primjenu treprostinila, ovisno o težini tih simptoma i njihovu povlačenju. Liječenje treba ponovo otpočeti s oprezom i pod medicinskim nadzorom, pomno pazeći na ponovnu pojavu neželjenih simptoma.

Antidot nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina; ATK oznaka: B01AC21.

Mehanizam djelovanja
Treprostinil je analog prostaciklina.
Pokazuje izravne vazodilatacijske učinke na plućnu i sustavnu arterijsku cirkulaciju i inhibira agregaciju trombocita.

U životinja, vazodilatacijski učinci smanjuju tlačno opterećenje („afterload") desne i lijeve srčane klijetke i povećavaju minutni i udarni volumen srca. Učinak treprostinila na brzinu rada srca u životinja varira ovisno o dozi. Nisu primijećeni nikakvi veći učinci na provodni sustav srca.

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

Podaci o djelotvornosti u odraslih s plućnom arterijskom hipertenzijom

Ispitivanja s potkožno primijenjenim lijekom Remodulin

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja treće faze s lijekom Remodulin (treprostinil) koji se primjenjivao kontinuiranom potkožnom infuzijom ispitanicima sa stabilnom plućnom arterijskom hipertenzijom. U ta je dva ispitivanja bilo uključeno ukupno 469 odraslih ispitanika: 270 je imalo primarnu plućnu arterijsku hipertenziju (134 bolesnika u skupini koja je primala treprostinil i 136 bolesnika u skupini koja je primala placebo), 90 bolesnika imalo je plućnu arterijsku hipertenziju povezanu s bolešću vezivnog tkiva (uglavnom sklerodermijom) (41 bolesnik u skupini koja je primala treprostinil, 49 bolesnika u skupini koja je primala placebo) i 109 bolesnika imalo je plućnu arterijsku hipertenziju povezanu s kongenitalnom kardiopatijom s lijevo-desnim spojem (58 bolesnika u skupini koja je primala treprostinil i 51 bolesnik koji je primao placebo). Pri uključenju u ispitivanje, srednja duljina šestominutnog testa hodanja iznosila je 326±5 metara u skupini koja je primala treprostinil putem potkožne infuzije i 327±6 metara u skupini koja je primala placebo. Doze u dva uspoređivana načina liječenja progresivno su se povećavale tijekom ispitivanja s obzirom na simptome plućne arterijske hipertenzije i kliničku toleranciju. Srednja doza koja se postigla nakon 12 tjedana iznosila je 9,3 ng/kg/min u skupini koja je primala treprostinil i 19,1 ng/kg/min u skupini koja je primala placebo. Nakon 12 tjedana liječenja, srednja varijacija u šestominutnom testu hodanja u usporedbi s bazalnim vrijednostima, izračunatim na temelju podataka prikupljenih na ukupnoj populaciji uključenoj u ta dva ispitivanja, iznosila je -2±6,61 metar u bolesnika koji su primali treprostinil i -21,8±6,18 metara u placebo skupini. Ovi rezultati odražavaju srednji učinak liječenja procijenjen na temelju šestominutnog testa hodanja od 19,7 metara (=0,0064) u usporedbi s placebom za ukupnu populaciju u oba ispitivanja. Srednje promjene hemodinamskih parametara, kao što su srednji plućni arterijski tlak (PAPm), tlak u desnom atriju (RAP), vaskularna plućna rezistencija (PVR), srčani indeks (CI) i saturacija venske krvi kisikom (SvO_2) u odnosu na bazalne vrijednosti pokazale su da je Remodulin bio učinkovitiji od placeba. Poboljšanje znakova i simptoma plućne hipertenzije (sinkopa, omaglica, bol u prsnom košu, umor i dispnea) bilo je statistički značajno (p<0,0001). Isto tako su bili poboljšani Dispnea-umor skala (eng. *Dyspnea–Fatigue Rating*) i Borg dispnea stopa (eng. *Borg Dyspnea Score*) u bolesnika liječenih lijekom Remodulin u trajanju od 12 tjedana (p<0,0001). Analize kombiniranih kriterija, povezanosti poboljšanja kapaciteta vježbanja (šestominutni test hodanja) koji je bio za najmanje 10% bolji od osnovnog nakon 12 tjedana, poboljšanja za najmanje jednu NYHA klasu u odnosu na osnovnu nakon 12 tjedana i odsustvo pogoršanja plućne hipertenzije, združeno s izostankom smrtnosti prije isteka 12 tjedana za opću populaciju u oba ispitivanja, pokazale su da je broj ispitanika koji su dobro reagirali na treprostinil bio 15,9% (37/233), a svega 3,4% (8/236) u placebo skupini. Analiza podskupina ukupne populacije pokazala je statistički značajan učinak liječenja lijekom Remodulin u usporedbi s placebom na šestominutnom testu hodanja u podskupini ispitanika s primarnom plućnom arterijskom hipertenzijom (p=0,043) ali ne u podskupinama ispitanika s plućnom arterijskom hipertenzijom povezanom sa sklerodermijom ili kongenitalnom kardiopatijom.

Zapaženi učinak na primarnu mjeru ishoda (promjene u šestominutnom testu hodanja nakon 12 tjedana terapije) bio je manji od onog zabilježenog u ranijim kontrolama s bosentanom, iloprostom i epoprostenolom.

Nije se provelo ispitivanje u kojem bi se Remodulin izravno uspoređivao s intravenskom infuzijom epoprostenola.

Nije se provelo specifično ispitivanje u djece s PAH-om.

Nema kliničkih podataka iz kliničkih studija koje su provođene s aktivnim lijekom usporedbe u bolesnika s PAH-om.

5.2. Farmakokinetička svojstva

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

U ljudi se stanje dinamičke ravnoteže obično postiže unutar 15 do 18 sati od početka potkožne ili intravenske infuzije treprostinila. Koncentracija treprostinila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže proporcionalna je dozi lijeka pri brzini infuzije od 2,5 do 125 ng/kg/min.

Za potkožno i intravenski primijenjen Remodulin, dokazana je bioekvivalencija u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 10 ng/kg/min.

Srednje prividno poluvrijeme eliminacije nakon potkožne primjene kreće se u rasponu od 1,32 do 1,42 sata kada infuzija traje preko 6 sati, 4,61 sat nakon infundiranja preko 72 sata i 2,93 sata ako je infuzija trajala najmanje 3 tjedna. Srednji volumen distribucije treprostinila iznosi 1,11 do 1,22 l/kg, a klirens iz plazme od 586,2 do 646,9 ml/kg/sat. Klirens je sporiji u pretilih bolesnika (BMI > 30 kg/m^2).

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima pomoću [^{14}C] radioaktivnog treprostinila, 78,6% potkožne radioaktivne doze pojavilo se u mokraći i 13,4% u stolici tijekom razdoblja od 224 sata. Nije pronađen niti jedan glavni metabolit. Pet metabolita otkriveno je u mokraći, u rasponu od 10,2% do 15,5% primijenjene doze. Ovih pet metabolita ukupno je činilo 64,4%. Tri su bili proizvodi oksidacije 3-hidroksiloktil postraničnog lanca, jedan je bio glukurokonjugirani derivat (treprostinil glukuronid) i jedan nije bio identificiran. Samo je 3,7% doze bilo otkriveno u mokraći kao nepromijenjeni ishodišni lijek.

U sedmodnevnom kroničnom farmakokinetskom ispitivanju u 14 zdravih dobrovoljaca s dozama lijeka Remodulin u rasponu od 2,5 do 15 ng/kg/min primijenjenima potkožnom infuzijom, koncentracije treprostinila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postigle su vršne vrijednosti dva puta (u 1 sat ujutro i 10 sati ujutro) i najniže vrijednosti dva puta (u 7 sati ujutro i 4 sata poslijepodne). Vršne koncentracije bile su oko 20-30% više od najnižih koncentracija.

Rezultati *in vitro* ispitivanja humanih jetrenih mikrosomalnih citokrom P450 izoenzima pokazali su da treprostinil nema inhibitornih potencijala (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A).
Nadalje, primjena treprostinila nema inducirajuće učinke na humane jetrene mikrosomalne proteine, ukupan sadržaj citokroma (CYP) P450 ili na aktivnost izoenzima CYP1A, CYP2B i CYP3A.
Ispitivanja interakcija lijekova povedena su s paracetamolom (4 g na dan) i varfarinom (25 mg na dan) u zdravih dobrovoljaca. Ova ispitivanja nisu pokazala klinički značajan učinak na farmakokinetiku treprostinila. Ispitivanje provedeno s varfarinom nije pokazalo da postoji jasna farmakodinamska niti farmakokinetska interakcija između treprostinila i varfarina.
Metabolizam treprostinila uglavnom uključuje CYP2C8.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre:
U bolesnika s portopulmonalnom hipertenzijom (PPH) i blagom (n=4) ili umjerenom (n=5) insuficijencijom jetre koji su dobivali Remodulin potkožno u dozi od 10 ng/kg/min kroz 150 minuta, AUC_{0-24} bio je povećan 260% i 510% u usporedbi sa zdravim osobama. Klirens je u bolesnika s insuficijencijom jetre bio smanjen do 80% u usporedbi sa zdravim odraslim osobama (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije bubrega:
Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega koji zahtijevaju dijalizu (n=8), primjena pojedinačne doze od 1 mg oralno treprostinila prije i poslije dijalize rezultirala je u AUC_{0-inf} koji nije značajno odudarao u usporedbi sa zdravim ispitanicima.**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kontinuirane potkožne infuzije treprostinilnatrija izazvale su reakcije na mjestu primjene u štakora i pasa (edem/eritem, čvorove/otekline, bol/osjetljivost na dodir) u ispitivanjima u trajanju od 13 i 26 tjedana. Kod pasa su zapaženi teži klinički učinci (hipoaktivnost, emeza, proljev i edem na mjestu

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

infuzije) i smrt (povezana sa crijevnim intususcepcijama i rektalnim prolapsom) nakon primjene ≥ 300 ng/kg/min. U tih su životinja izmjerene srednje koncentracije treprostinila u plazmi od 7,85 ng/ml u stanju dinamičke ravnoteže. Te se visine koncentracija postižu u ljudi nakon primjene lijeka Remodulin u infuziji od > 50 ng/kg/min.

S obzirom na to da kontinuirana dostatna izloženost treprostinilu nije dokazana za bilo koje testirano doziranje u ispitivanjima djelovanja na reprodukciju štakora, ta su ispitivanja nedostatna u pogledu mogućih učinaka na plodnost, prenatalni i postnatalni razvoj.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama da bi se ocijenio karcinogeni potencijal treprostinila. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja mutagenosti nisu pokazala da treprostinil ima ikakvih mutagenih ili klastogenih učinaka.

Ukupno, neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosti farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
kloridna kiselina
metakrezol
natrijev hidroksid
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim sterilnom vodom za injekcije ili 0,9%-tnom (w/v) otopinom za injekciju natrijevog klorida (vidjeti dio 6.6.).

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti u originalnom pakiranju: 3 godine
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 30 dana

Rok valjanosti tijekom kontinuirane potkožne primjene:
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni jednog spremnika (štrcaljke) nerazrijeđenog lijeka Remodulin koji se primjenjuje potkožno iznosi do 14 dana na temperaturi od 37°C. Drugačije vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

Rok valjanosti tijekom kontinuirane intravenske primjene pomoću eksterne prijenosne pumpe:
Dokazana kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost u primjeni jednog spremnika (štrcaljke) razrijeđene otopine lijeka Remodulin koja se primjenjuje intravenskom infuzijom iznosi do 48 sati na temperaturi od 37°C pri koncentracijama od samo 0,004 mg/ml u polivinilkloridu, polipropilenu i staklu. Međutim, da bi se minimalizirao rizik od infekcija krvi, maksimalno trajanje primjene razrijeđenog lijeka Remodulin ne smije biti dulje od 24 sata. Drugačije vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

Rok valjanosti tijekom intravenske primjene pomoću implantabilne pumpe s namjerom intravenske primjene lijeka Remodulin:

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO

Kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost u primjeni razrijeđene otopine lijeka Remodulin primijenjenu intravenskom infuzijom dokazana je do 35 dana na 37°C i 40°C u koncentracijama niskim kao 0,5 mg/ml u implantabilnoj pumpi. Ostala vremena i uvjeti skladištenja u primjeni su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica volumena 20 ml od prozirnog stakla tip I zatvorena gumenim čepom i crvenom (kodna boja) kapicom; jedna u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ako se primjenjuje kontinuiranom potkožnom infuzijom, Remodulin treba primijeniti **nerazrijeđen** (vidjeti dio 4.2.).

Ako se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom, otopinu lijeka Remodulin **treba razrijediti** sterilnom vodom za injekciju ili 0,9%-tnom (w/v) otopinom za injekciju natrijevog klorida (vidjeti dio 4.2.).

Otopinu lijeka Remodulin potrebno je razrijediti s 0,9%-tnom (w/v) otopinom za injekciju natrijevog klorida ako se primjenjuje trajnom intravenskom infuzijom putem kirurški postavljene implantabilne pumpe (vidjeti dio 4.2).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-486973668

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01. kolovoza 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 03. kolovoza 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02/2026

HALMED
27 - 02 - 2026
ODOBRENO