

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REMODULIN 1 mg/ml soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 1 mg di treprostinil, sotto forma di treprostinil sodico.

Ciascun flaconcino da 20 ml contiene 20 mg di treprostinil, sotto forma di treprostinil sodico (sale sodico formato *in situ* durante la produzione del prodotto finito).

Eccipienti

Sodio: 74,04 mg per flaconcino da 20 ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione (per uso sottocutaneo o endovenoso).

Soluzione da trasparente incolore a leggermente giallognola.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) idiopatica o ereditaria per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e i sintomi della malattia in pazienti classificati come Classe funzionale III New York Heart Association (NYHA)

### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

REMODULIN è somministrato per infusione sottocutanea o endovenosa continua. A causa dei rischi correlati con l'utilizzo cronico del catetere venoso centrale incluse le infezioni gravi del circolo sanguigno, l'infusione sottocutanea (non diluita) è la modalità di somministrazione di elezione e l'infusione continua per via endovenosa deve essere riservata a pazienti stabili con infusione sottocutanea di treprostinil e che diventano intolleranti alla via sottocutanea e in cui questi rischi sono considerati accettabili.

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da medici esperti nel trattamento dell'ipertensione polmonare.

Posologia

#### **Adulti**

Inizio del trattamento per pazienti senza precedente terapia con prostacicline:

Il trattamento deve essere iniziato sotto stretta supervisione medica in una struttura medica in grado di fornire cure intensive.

La velocità di infusione iniziale raccomandata è di 1,25 ng/kg/min. Se questa dose iniziale è scarsamente tollerata, la velocità di infusione deve essere ridotta a 0,625 ng/kg/min.

### Aggiustamenti della dose

La velocità di infusione deve essere aumentata sotto supervisione medica con incrementi di 1,25 ng/kg/min alla settimana per le prime quattro settimane di trattamento e quindi di 2,5 ng/kg/min alla settimana.

La dose deve essere adeguata su base individuale e sotto supervisione medica al fine di ottenere una dose di mantenimento in grado di ridurre la sintomatologia e che sia allo stesso tempo ben tollerata dal paziente.

Durante le 12 settimane degli studi principali, l'efficacia era garantita solo se la dose veniva aumentata in media 3-4 volte al mese. L'obiettivo degli aggiustamenti del dosaggio cronico è stabilire una dose alla quale i sintomi dell'ipertensione arteriosa polmonare migliorano, riducendo nel contempo al minimo gli effetti farmacologici eccessivi di Remodulin.

Gli effetti, indesiderati, quali rossore, cefalea, ipotensione, nausea, vomito e diarrea, dipendono in genere dalla dose di treprostnil somministrata. Possono scomparire con la prosecuzione del trattamento, ma nel caso persistano o diventino intollerabili per il paziente, è possibile ridurre la velocità di infusione per ridurre l'intensità.

Durante le fasi di follow-up degli studi clinici le dosi medie raggiunte sono state di 26 ng/kg/min dopo 12 mesi, di 36 ng/kg/min dopo 24 mesi e di 42 ng/kg/min dopo 48 mesi.

Per i pazienti affetti da obesità (con un peso  $\geq 30\%$  in più rispetto al proprio peso ideale), la dose iniziale e gli incrementi delle dosi successive devono essere basati sul loro peso ideale.

L'interruzione brusca o una riduzione importante e improvvisa della dose di Remodulin può causare un effetto rebound in ipertensione arteriosa polmonare. Si raccomanda pertanto di evitare l'interruzione della terapia con Remodulin e di ri-iniziare l'infusione il più presto possibile dopo una brusca riduzione della dose o dopo l'interruzione accidentale. La strategia ottimale per reintrodurre l'infusione di Remodulin deve essere determinata caso per caso, da personale medico qualificato. Nella maggior parte dei casi, dopo un'interruzione di un paio d'ore, la ripresa dell'infusione di Remodulin può avvenire utilizzando la stessa percentuale di dose; interruzioni per periodi più lunghi possono richiedere un ulteriore aggiustamento della dose di Remodulin.

### **Anziani**

Negli studi clinici effettuati su Remodulin non è stato incluso un numero sufficiente di pazienti con età pari o superiore ai 65 anni tale da stabilire se essi rispondono diversamente rispetto ai pazienti più giovani. In un'analisi farmacocinetica (FC) di popolazione, la clearance plasmatica di treprostnil era ridotta del 20%. In generale, la dose per un paziente anziano deve essere selezionata con cautela, prendendo in considerazione la maggiore frequenza di ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o altre terapie farmacologiche.

### **Bambini e adolescenti**

Sono disponibili solo pochi dati su pazienti con età inferiore ai 18 anni. Gli studi clinici disponibili non provano se l'efficacia e la sicurezza dello schema posologico raccomandato per gli adulti possano essere estrapolate a bambini e adolescenti.

### **Popolazioni a rischio**

#### Compromissione epatica

La presenza di treprostnil nel plasma (area sottesa alla curva concentrazione di plasma - tempo; AUC) aumenta del 260%-510% in caso di compromissione epatica da lieve a moderata, rispettivamente di classe A e B di Child-Pugh. La clearance plasmatica di treprostnil è risultata ridotta fino all'80% nei soggetti che presentavano compromissione epatica da lieve a moderata. Si consiglia pertanto di prestare attenzione nel trattamento di pazienti con compromissione epatica a causa del rischio di aumento di esposizione sistemica che potrebbe ridurre la tollerabilità e portare ad un incremento negli effetti indesiderati dose correlati.

La dose iniziale di Remodulin deve essere ridotta a 0,625 ng/kg/min e gli incrementi devono essere effettuati con cautela.

#### Danno renale

Non è necessario effettuare aggiustamenti di dose nei pazienti con insufficienza renale. Treprostinil non viene eliminato mediante dialisi [vedere Proprietà farmacocinetiche (5.2)].

#### **Metodo di passaggio al trattamento con epoprostenolo per via endovenosa**

Quando è necessario il passaggio all'epoprostenolo per via endovenosa, la fase di transizione deve essere svolta sotto stretta supervisione medica. A fini indicativi può essere utile considerare il seguente schema di transizione suggerito per il trattamento. Le infusioni di treprostinil devono essere prima ridotte lentamente di 2,5 ng/kg/min. Dopo almeno un'ora alla nuova dose di treprostinil, si può iniziare il trattamento con epoprostenolo ad una dose massima di 2 ng/kg/min. Ridurre quindi la dose di treprostinil ad intervalli successivi di almeno 2 ore, e allo stesso tempo aumentare gradualmente la dose di epoprostenolo dopo aver mantenuto la dose iniziale per almeno un'ora.

#### **Modo di somministrazione:**

#### **Somministrazione per infusione sottocutanea continua**

REMODULIN è somministrato per infusione sottocutanea continua attraverso un catetere sottocutaneo utilizzando una pompa per infusione portatile.

Al fine di evitare potenziali interruzioni nell'erogazione del farmaco, il paziente deve avere accesso ad una pompa di infusione di riserva e a più set per infusione sottocutanea nel caso l'apparecchiatura di somministrazione dovesse essere soggetta ad un malfunzionamento accidentale.

La pompa di infusione portatile utilizzata per somministrare per via sottocutanea REMODULIN non diluito dovrà essere:

- 1) piccola e leggera,
- 2) in grado di regolare le velocità di infusione con incrementi di circa 0,002 ml/h,
- 3) dotata di allarmi di occlusione, batteria in esaurimento, errore di programmazione e malfunzionamento del motore,
- 4) accurata entro +/- 6% della velocità di erogazione programmata,
- 5) guidata da pressione positiva (continua o pulsata).

Il serbatoio deve essere fatto in polivinile cloruro, polipropilene o vetro.

I pazienti devono essere istruiti in modo appropriato sull'utilizzo e la programmazione della pompa, il collegamento e la cura del set per infusione.

Il lavaggio della cannula di infusione mentre questa è collegata al paziente può provocare un sovradosaggio accidentale.

Le velocità di infusione  $\nabla$  (ml/h) sono calcolate utilizzando la seguente formula:

$$\nabla \text{ (ml/h)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times P \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{concentrazione di REMODULIN (mg/ml)}]$$

D = dose prescritta espressa in ng/kg/min

P = Peso corporeo del paziente espresso in kg

REMODULIN è disponibile in concentrazioni di 1, 2.5, 5 e 10 mg/ml.

In infusione sottocutanea REMODULIN viene somministrato **senza ulteriore diluizione** ad una velocità di infusione sottocutanea (ml/h) calcolata sulla base della dose assunta dal paziente (ng/kg/min), del peso (kg) e della concentrazione (mg/ml) del flaconcino di REMODULIN usato. Durante l'uso, si può somministrare un singolo serbatoio (siringa) di REMODULIN non diluito sull'arco di 72 ore alla temperatura di 37°. La velocità di infusione sottocutanea si calcola con la seguente formula:

$$\text{Velocità di Infusione sottocutanea (ml/h)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006^*}{\text{concentrazione del flaconcino di Remodulin (mg/ml)}}$$

\*Fattore di conversione  $0,00006 = 60 \text{ min/ora} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

Esempi di calcolo della velocità di **infusione sottocutanea**:

**Esempio 1:**

Per un individuo di 60 kg, per somministrare la dose iniziale raccomandata di 1,25 ng/kg/min con il flaconcino di REMODULIN da 1 mg/ml, la velocità di infusione si calcola come segue:

$$\text{Velocità di infusione sottocutanea (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

**Esempio 2:**

Per un individuo di 65 kg, per somministrare una dose di 40 ng/kg/min con il flaconcino di REMODULIN da 5 mg/ml, la velocità di infusione si calcola come segue:

$$\text{Velocità di infusione sottocutanea (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

La Tabella 1 fornisce indicazioni per velocità di erogazione dell'infusione **sottocutanea** di REMODULIN di 1 mg/ml per pazienti di peso corporeo diverso corrispondenti a dosi fino a 42,5 ng/kg/min.

**Tabella 1**

**Impostazione della velocità di infusione della pompa sottocutanea (ml/h) per REMODULIN ad una concentrazione di treprostini di 1 mg/ml**

| Dose<br>(ng/kg/min) | Peso del paziente (kg) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                     | 25                     | 30    | 35    | 40    | 45    | 50    | 55    | 60    | 65    | 70    | 75    | 80    | 85    | 90    | 95    | 100   |
| 1,25                | 0,002                  | 0,002 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,004 | 0,004 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,007 | 0,007 | 0,008 |
| 2,5                 | 0,004                  | 0,005 | 0,005 | 0,006 | 0,007 | 0,008 | 0,008 | 0,009 | 0,010 | 0,011 | 0,011 | 0,012 | 0,013 | 0,014 | 0,014 | 0,015 |
| 3,75                | 0,006                  | 0,007 | 0,008 | 0,009 | 0,010 | 0,011 | 0,012 | 0,014 | 0,015 | 0,016 | 0,017 | 0,018 | 0,019 | 0,020 | 0,021 | 0,023 |
| 5                   | 0,008                  | 0,009 | 0,011 | 0,012 | 0,014 | 0,015 | 0,017 | 0,018 | 0,020 | 0,021 | 0,023 | 0,024 | 0,026 | 0,027 | 0,029 | 0,030 |
| 6,25                | 0,009                  | 0,011 | 0,013 | 0,015 | 0,017 | 0,019 | 0,021 | 0,023 | 0,024 | 0,026 | 0,028 | 0,030 | 0,032 | 0,034 | 0,036 | 0,038 |
| 7,5                 | 0,011                  | 0,014 | 0,016 | 0,018 | 0,020 | 0,023 | 0,025 | 0,027 | 0,029 | 0,032 | 0,034 | 0,036 | 0,038 | 0,041 | 0,043 | 0,045 |
| 8,75                | 0,013                  | 0,016 | 0,018 | 0,021 | 0,024 | 0,026 | 0,029 | 0,032 | 0,034 | 0,037 | 0,039 | 0,042 | 0,045 | 0,047 | 0,050 | 0,053 |
| 10                  | 0,015                  | 0,018 | 0,021 | 0,024 | 0,027 | 0,030 | 0,033 | 0,036 | 0,039 | 0,042 | 0,045 | 0,048 | 0,051 | 0,054 | 0,057 | 0,060 |
| 11,25               | 0,017                  | 0,020 | 0,024 | 0,027 | 0,030 | 0,034 | 0,037 | 0,041 | 0,044 | 0,047 | 0,051 | 0,054 | 0,057 | 0,061 | 0,064 | 0,068 |
| 12,5                | 0,019                  | 0,023 | 0,026 | 0,030 | 0,034 | 0,038 | 0,041 | 0,045 | 0,049 | 0,053 | 0,056 | 0,060 | 0,064 | 0,068 | 0,071 | 0,075 |
| 13,75               | 0,021                  | 0,025 | 0,029 | 0,033 | 0,037 | 0,041 | 0,045 | 0,050 | 0,054 | 0,058 | 0,062 | 0,066 | 0,070 | 0,074 | 0,078 | 0,083 |
| 15                  | 0,023                  | 0,027 | 0,032 | 0,036 | 0,041 | 0,045 | 0,050 | 0,054 | 0,059 | 0,063 | 0,068 | 0,072 | 0,077 | 0,081 | 0,086 | 0,090 |
| 16,25               | 0,024                  | 0,029 | 0,034 | 0,039 | 0,044 | 0,049 | 0,054 | 0,059 | 0,063 | 0,068 | 0,073 | 0,078 | 0,083 | 0,088 | 0,093 | 0,098 |
| 17,5                | 0,026                  | 0,032 | 0,037 | 0,042 | 0,047 | 0,053 | 0,058 | 0,063 | 0,068 | 0,074 | 0,079 | 0,084 | 0,089 | 0,095 | 0,100 | 0,105 |
| 18,75               | 0,028                  | 0,034 | 0,039 | 0,045 | 0,051 | 0,056 | 0,062 | 0,068 | 0,073 | 0,079 | 0,084 | 0,090 | 0,096 | 0,101 | 0,107 | 0,113 |
| 20                  | 0,030                  | 0,036 | 0,042 | 0,048 | 0,054 | 0,060 | 0,066 | 0,072 | 0,078 | 0,084 | 0,090 | 0,096 | 0,102 | 0,108 | 0,114 | 0,120 |
| 21,25               | 0,032                  | 0,038 | 0,045 | 0,051 | 0,057 | 0,064 | 0,070 | 0,077 | 0,083 | 0,089 | 0,096 | 0,102 | 0,108 | 0,115 | 0,121 | 0,128 |
| 22,5                | 0,034                  | 0,041 | 0,047 | 0,054 | 0,061 | 0,068 | 0,074 | 0,081 | 0,088 | 0,095 | 0,101 | 0,108 | 0,115 | 0,122 | 0,128 | 0,135 |
| 23,75               | 0,036                  | 0,043 | 0,050 | 0,057 | 0,064 | 0,071 | 0,078 | 0,086 | 0,093 | 0,100 | 0,107 | 0,114 | 0,121 | 0,128 | 0,135 | 0,143 |
| 25                  | 0,038                  | 0,045 | 0,053 | 0,060 | 0,068 | 0,075 | 0,083 | 0,090 | 0,098 | 0,105 | 0,113 | 0,120 | 0,128 | 0,135 | 0,143 | 0,150 |
| 27,5                | 0,041                  | 0,050 | 0,058 | 0,066 | 0,074 | 0,083 | 0,091 | 0,099 | 0,107 | 0,116 | 0,124 | 0,132 | 0,140 | 0,149 | 0,157 | 0,165 |
| 30                  | 0,045                  | 0,054 | 0,063 | 0,072 | 0,081 | 0,090 | 0,099 | 0,108 | 0,117 | 0,126 | 0,135 | 0,144 | 0,153 | 0,162 | 0,171 | 0,180 |
| 32,5                | 0,049                  | 0,059 | 0,068 | 0,078 | 0,088 | 0,098 | 0,107 | 0,117 | 0,127 | 0,137 | 0,146 | 0,156 | 0,166 | 0,176 | 0,185 | 0,195 |
| 35                  | 0,053                  | 0,063 | 0,074 | 0,084 | 0,095 | 0,105 | 0,116 | 0,126 | 0,137 | 0,147 | 0,158 | 0,168 | 0,179 | 0,189 | 0,200 | 0,210 |
| 37,5                | 0,056                  | 0,068 | 0,079 | 0,090 | 0,101 | 0,113 | 0,124 | 0,135 | 0,147 | 0,158 | 0,169 | 0,180 | 0,191 | 0,203 | 0,214 | 0,225 |
| 40                  | 0,060                  | 0,072 | 0,084 | 0,096 | 0,108 | 0,120 | 0,132 | 0,144 | 0,156 | 0,168 | 0,180 | 0,192 | 0,204 | 0,216 | 0,228 | 0,240 |
| 42,5                | 0,064                  | 0,077 | 0,089 | 0,102 | 0,115 | 0,128 | 0,140 | 0,153 | 0,166 | 0,179 | 0,191 | 0,204 | 0,217 | 0,230 | 0,242 | 0,255 |

**Le aree ombreggiate indicano la massima velocità di infusione supportata da una siringa cambiata ogni tre giorni**

### **Somministrazione per infusione endovenosa continua con una pompa portatile esterna**

REMODULIN è somministrato per infusione endovenosa continua attraverso un catetere venoso centrale utilizzando una pompa per infusione portatile esterna. Può essere anche somministrato temporaneamente attraverso un catetere venoso periferico posizionato in una grande vena. L'uso

dell'infusione periferica per più di qualche ora può essere associato ad un aumento del rischio di tromboflebite (vedere sezione 4.8).

Al fine di evitare potenziali interruzioni nell'erogazione del farmaco, il paziente deve avere accesso ad una pompa di infusione di riserva e a più set per infusione sottocutanea nel caso l'apparecchiatura di somministrazione dovesse essere soggetta ad un malfunzionamento accidentale.

La pompa di infusione portatile esterna utilizzata per somministrare per via endovenosa REMODULIN diluito dovrà:

- 1) essere piccola e leggera,
- 2) essere in grado di regolare le velocità di infusione con incrementi di circa 0,05 ml/h. Le velocità di infusione devono essere comprese tra 0,4 e 2 ml all'ora.
- 3) dotata di allarmi di occlusione/assenza di erogazione, batteria in esaurimento, errore di programmazione e malfunzionamento del motore,
- 4) accurata entro +/- 6% o superiore della dose oraria
- 5) guidata a pressione positiva. Il serbatoio deve essere in polivinilcloruro, polipropilene o vetro.

Remodulin deve essere diluito con acqua sterile o per iniezione o con cloruro di sodio allo 0.9% w/v per iniezione ed è somministrato per via endovenosa mediante infusione continua, attraverso un catetere venoso centrale posizionato chirurgicamente o temporaneamente attraverso un catetere venoso periferico, utilizzando una pompa per infusione progettata per la somministrazione di farmaci per via endovenosa.

Quando si utilizzano una pompa per infusione portatile esterna ed un serbatoio appropriati, deve essere prima selezionata una velocità di infusione endovenosa predeterminata per consentire un periodo di infusione desiderato. La durata massima di utilizzo di Remodulin diluito deve essere non oltre 24 ore (vedere paragrafo 6.3).

I serbatoi tipici del sistema di infusione endovenosa hanno volumi di ml 20, 50 o 100 ml. Dopo la determinazione della velocità di infusione endovenosa richiesta (ml/h) e della dose (ng/kg/min) e peso (kg) del paziente, la concentrazione di Remodulin diluito per via endovenosa (mg/ml) può essere calcolata con la seguente formula:

### Fase 1

$$\text{Concentrazione di Remodulin endovenoso (mg/ml)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006}{\text{Velocità di infusione endovenosa (ml/h)}}$$

La quantità di Remodulin necessaria per ottenere la concentrazione richiesta diluita per via endovenosa per un determinato volume del serbatoio può essere calcolata utilizzando la seguente formula:

### Fase 2

$$\text{Quantità di Remodulin (ml)} = \frac{\text{Concentrazione di Remodulin diluito endovenoso (mg/ml)} \times \text{Volume totale di soluzione di Remodulin diluita nel serbatoio (ml)}}{1}$$

---

**Concentrazione del  
flaconcino di  
Remodulin  
(mg/ml)**

---

La quantità calcolata di Remodulin viene quindi aggiunta al serbatoio con un volume sufficiente di diluente (acqua sterile per iniezione o cloruro di sodio allo 0,9%) per ottenere il volume desiderato totale nel serbatoio.

Gli esempi di calcolo per l'*infusione endovenosa* sono i seguenti:

**Esempio 3:**

Per un individuo di 60 kg, ad una dose di 5 ng/kg/min, con una velocità di infusione endovenosa predeterminata di 1 ml/h ed un serbatoio di 50 ml, la concentrazione di soluzione di Remodulin endovenoso diluito si calcola come segue:

**Fase 1**

$$\begin{array}{l} \text{Concentrazione} \\ \text{di Remodulin} \\ \text{endovenoso} \\ \text{diluito} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ \text{(18.000 ng/ml)}$$

---

La quantità di Remodulin (con flaconcini da 1 mg/ml) necessaria per una concentrazione finale di Remodulin diluito di 0,018 mg/ml ed un volume totale di 50 ml viene calcolata come segue:

**Fase 2**

$$\begin{array}{l} \text{Quantità di Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

La concentrazione di Remodulin endovenoso diluito per il paziente nell'Esempio 3 viene preparata aggiungendo 0,9 ml di Remodulin 1 mg/ml ad un serbatoio idoneo insieme ad un volume di diluente sufficiente per ottenere un volume totale di 50 ml nel serbatoio. La velocità di flusso della pompa per questo esempio viene impostata a 1 ml/h.

**Esempio 4:**

Per un individuo di 75 kg ad una dose di 30 ng/kg/min, con una velocità di infusione endovenosa predeterminata di 2 ml/h ed un serbatoio di 100 ml, la concentrazione di soluzione di Remodulin endovenoso diluito si calcola come segue:

**Fase 1**

$$\begin{array}{l} \text{Concentrazione} \\ \text{di Remodulin} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67.500 ng/ml)}$$

**endovenoso  
diluito  
(mg/ml)**

**2 ml/h**

La quantità di Remodulin (con flaconcini da 2,5 mg/ml) necessaria per una concentrazione finale di Remodulin diluito di 0,0675 mg/ml ed un volume totale di 100 ml viene calcolata come segue:

**Fase 2**

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

La concentrazione di Remodulin endovenoso diluito per il paziente nell'Esempio 4 viene preparata aggiungendo 2,7 ml di Remodulin 2,5 mg/ml ad un serbatoio idoneo insieme ad un volume di diluente sufficiente per ottenere un volume totale di 100 ml nel serbatoio. La velocità di flusso della pompa per questo esempio viene impostata a 2 ml/h.

La Tabella 2 fornisce indicazioni per Remodulin 1 mg/ml per il volume (ml) di Remodulin da diluire in serbatoi da 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocità di infusioni rispettive 0,4, 1 o 2 ml/h) per pazienti di peso corporeo diverso corrispondenti a dosi fino a 42,5 ng/kg/min.

Tabella 2

| Volume (ml) di Remodulin 1 mg/ml da diluire in cartucce o siringhe |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Dose (ng/kg/min)   | Cartucce da 20 ml (velocità di infusione 0,4 ml/h), 50 ml (velocità di infusione 1 ml/h), 100 ml (velocità di infusione 2 ml/h) |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|  | Peso del paziente (kg)  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|  | 25  | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 |



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

### **Addestramento dei pazienti trattati con infusione endovenosa continua con una pompa portatile esterna**

Il personale clinico responsabile per la terapia deve garantire che il paziente sia completamente addestrato e competente a utilizzare il dispositivo di infusione scelto. Il periodo di istruzione personale e supervisione deve continuare fino a quando il paziente non venga giudicato competente a modificare infusioni, modificare la velocità di infusione secondo le istruzioni ed essere in grado di gestire i comuni allarmi del dispositivo. I pazienti devono essere addestrati sulle appropriate tecniche asettiche per la preparazione del serbatoio di infusione di Remodulin e per il priming della linea di infusione e della connessione. Devono essere messe a disposizione del paziente linee guida scritte, sotto forma di istruzioni del fabbricante delle pompe o di consigli specifici da parte del medico. Queste devono includere le normali azioni richieste per l'erogazione del farmaco, i consigli su come gestire le occlusioni e gli altri allarmi della pompa e i dettagli di chi contattare in caso di emergenza.

### **Ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno legate al catetere quando si utilizza una pompa portatile esterna**

Particolare attenzione deve essere prestata ai punti seguenti per ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno correlate al catetere in pazienti che ricevono Remodulin tramite infusione endovenosa quando si utilizza una pompa portatile esterna (vedere paragrafo 4.4). Questi consigli sono in linea con le attuali linee guida di ottimale pratica clinica per la prevenzione delle infezioni del circolo sanguigno correlate al catetere e comprendono:

#### *Principi generali*

- Uso di un catetere venoso centrale (CVC) cuffiato e tunnelizzato con un numero minimo di linee.
- Inserimento del CVC con tecniche di barriera sterile.
- Utilizzo della corretta igiene delle mani e delle tecniche asettiche quando il catetere viene inserito, sostituito, maneggiato, riparato o quando il sito di inserzione del catetere viene controllato e/o medicato.
- Per coprire il sito di inserzione del catetere deve essere utilizzata una garza sterile (sostituita ogni due giorni) o una medicazione sterile trasparente semipermeabile (sostituita almeno ogni sette giorni).
- La medicazione deve essere sostituita ogni volta che si inumidisce, si stacca o si sporca o dopo l'esame del sito.
- Non devono essere applicati creme o unguenti antibiotici topici in quanto potrebbero favorire infezioni fungine e batteri resistenti agli antimicrobici.

#### *Durata di utilizzo della soluzione diluita di Remodulin*

- La durata massima di utilizzo del prodotto diluito non deve essere superiore alle 24 ore.

#### *Uso di un filtro in linea di 0,2 micron*

- Un filtro da 0,2 micron deve essere collocato tra il tubo di infusione e il raccordo del catetere e sostituito ogni 24 ore, al momento della sostituzione del serbatoio di infusione.

Due ulteriori raccomandazioni che sono potenzialmente importanti per la prevenzione di infezioni del circolo sanguigno da Gram-negativi di origine idrica, sono relative alla gestione del raccordo del catetere. Queste includono:

#### *Uso di un sistema di infusione a setto diviso (senza ago) a circuito chiuso*

- L'uso di un sistema a raccordo chiuso (preferibilmente un dispositivo con setto diviso piuttosto che con valvola meccanica), assicura che il lume del catetere sia sigillato ogni volta che viene scollegato il sistema di infusione. Questo previene il rischio di esposizione alla contaminazione microbica.
- Il sistema di infusione a setto diviso (senza ago) a circuito chiuso deve essere sostituito ogni 7 giorni.

#### *Sistema di infusione con connessione di tipo luer lock*

Il rischio di contaminazione da microrganismi Gram negativi di origine idrica è probabile che sia più alto se un'interconnessione luer lock è bagnata al momento di cambiare la linea di infusione o il raccordo chiuso. Quindi:

- Va scoraggiata l'immersione del sistema di infusione nella sede di collegamento con il raccordo del catetere.
- Al momento di sostituire il dispositivo a raccordo chiuso, non ci deve essere acqua visibile nelle filettature di connessione luer lock.
- La linea di infusione deve essere scollegata dal dispositivo a raccordo chiuso solo una volta ogni 24 ore, al momento della sostituzione.

### **Somministrazione per infusione endovenosa continua tramite pompa impiantabile completamente interna allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa.**

Remodulin può essere somministrato per infusione endovenosa continua attraverso un catetere venoso centrale utilizzando una pompa impiantabile per infusione, completamente interna e inserita chirurgicamente, allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa. Tale pompa è dotata di

un allarme (con avvisi in caso di occlusione e di livello di batteria basso) e di un filtro interno di 0,22 µm per limitare il rischio di infezione del circolo sanguigno. Le pompe impiantabili a velocità di infusione fissa sono disponibili con diverse opzioni di volume/diversi modelli di serbatoio per consentire l'infusione delle dosi individuali appropriate e per evitare casi di sovradosaggio o sottodosaggio. La vita di servizio del setto deve essere di minimo 500 iniezioni per la linea Riempimento e di 250 iniezioni per la linea Catetere.

Fare riferimento al manuale del produttore della pompa per istruzioni specifiche riguardanti la preparazione, il monitoraggio e il riempimento della pompa.

Sulla base dei dati sperimentali di stabilità disponibili è preferibile, ove possibile, utilizzare una concentrazione superiore a 0,5 mg/ml per riempire il serbatoio della pompa impiantabile (vedere sezione 6.3). I dettagli completi per i calcoli che includono il peso e le caratteristiche della pompa sono disponibili nel manuale del produttore della pompa.

L'infusione endovenosa continua tramite pompa impiantabile dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati che sono in grado di tollerare la procedura stessa e che hanno già dimostrato di tollerare treprostnil, che si sono stabilizzati tramite infusione di treprostnil e che rifiutano la via sottocutanea o la somministrazione endovenosa esterna o che ne sono diventati intolleranti o non idonei.

La dose iniziale tramite la pompa impiantabile è la stessa rispetto alla dose stabile somministrata con pompe per infusione esterne nel momento della transizione. La pompa impiantabile non è predisposta per l'aggiustamento iniziale della dose.

La pompa per infusione deve essere impiantata solo da medici qualificati formati sul funzionamento e sull'utilizzo del sistema di infusione.

La pompa deve essere riempita solo presso le strutture ospedaliere da parte di operatori sanitari qualificati, formati sul funzionamento e sull'utilizzo del sistema di infusione secondo il manuale le istruzioni per l'uso del fabbricante e in grado di gestire le complicazioni che potrebbero verificarsi in caso di iniezione accidentale o fuoriuscita di treprostnil negli spazi sottocutanei intorno alla pompa.

Le pompe impiantabili per infusione a velocità di infusione fissa possono mostrare uno scostamento della velocità di infusione nel corso dell'utilizzo. L'impiego sicuro in ambito clinico della pompa impiantata è assicurato dal confronto con la velocità di infusione clinica effettiva misurata a ogni riempimento da un operatore sanitario che ha dimestichezza nell'utilizzo della pompa tenendo in considerazione il volume residuo del farmaco che rimane nella pompa. Il manuale del fabbricante della pompa deve essere seguito per ogni riempimento al fine di determinare le azioni opportune.

È fondamentale comunicare ai pazienti di contattare immediatamente l'ospedale di riferimento in caso di allarme di occlusione.

#### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al treprostnil o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Iperensione arteriosa polmonare correlata a sindrome venocclusiva.
- Insufficienza cardiaca congestizia dovuta a grave disfunzione del ventricolo sinistro.
- Compromissione epatica grave (Classe C di Child-Pugh).
- Ulcera gastrointestinale attiva, emorragia intracranica, ferite o altre condizioni di sanguinamento.
- Difetti valvolari congeniti o acquisiti con disfunzione miocardica clinicamente rilevanti non legati all'ipertensione polmonare.

- Cardiopatia coronarica grave o angina instabile; infarto miocardico negli ultimi sei mesi; insufficienza cardiaca scompensata se non sotto la stretta supervisione medica; aritmie gravi; eventi cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus) negli ultimi tre mesi.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La decisione di iniziare la terapia con REMODULIN deve tenere in considerazione l'elevata probabilità che l'infusione continua debba essere continuata per un periodo prolungato. Quindi deve essere attentamente valutata la capacità del paziente di accettare un catetere e un dispositivo per infusione in permanenza ed esserne responsabile.

Il treprostnil è un potente vasodilatatore polmonare e sistemico. In soggetti con bassa pressione arteriosa sistemica, il trattamento con treprostnil può aumentare il rischio di ipotensione sistemica. Il trattamento non è raccomandato per pazienti con pressione arteriosa sistolica inferiore a 85 mmHg.

Si raccomanda di monitorare la pressione arteriosa sistemica e la frequenza cardiaca durante i cambiamenti di dose, interrompendo l'infusione qualora insorgano sintomi di ipotensione o si rilevi una pressione arteriosa sistolica di 85 mmHg o inferiore.

Improvvisi interruzioni del trattamento o riduzioni molto marcate della dose di REMODULIN possono causare un rebound nell'ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.2).

Se un paziente manifesta edema polmonare mentre è trattato con REMODULIN, è opportuno prendere in considerazione la possibilità di sindrome venoclusiva polmonare associata. Il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti obesi (BMI maggiore di 30 kg/m<sup>2</sup>) smaltiscono il treprostnil più lentamente.

Il beneficio del trattamento sottocutaneo con REMODULIN in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare particolarmente grave (NYHA classe funzionale IV) non è stato stabilito.

Il rapporto efficacia/sicurezza di REMODULIN non è stato studiato nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt cardiaco sinistro-destro, ipertensione portale o infezione da HIV.

Per i pazienti con danno epatico la dose deve essere valutata con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Si consiglia di prestare attenzione nelle situazioni in cui il treprostnil, inibendo l'aggregazione piastrinica, può aumentare il rischio di sanguinamento.

20 ml di questo prodotto medicinale contengono 74,04 mg di sodio, equivalente al 3,8% dell'assunzione giornaliera massima di sodio nella dieta raccomandata dall'OMS per un adulto, pari a 2 g.

La somministrazione concomitante di un inibitore dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo P450 (per esempio gemfibrozil) può aumentare l'esposizione (sia la C<sub>max</sub> e l'AUC) a treprostnil. È probabile che una maggiore esposizione porti all'aumento degli eventi avversi associati con la somministrazione di treprostnil. Si deve considerare una riduzione della dose di treprostnil (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di un induttore dell'enzima CYP2C8 (per esempio rifampicina) può ridurre l'esposizione a treprostnil. È probabile che un'esposizione minore riduca l'efficacia clinica. Si deve considerare un aumento della dose di treprostnil (vedere paragrafo 4.5).

#### **Eventi avversi attribuibili al sistema di erogazione del farmaco per via endovenosa:**

Infezioni del circolo sanguigno associate al catetere venoso centrale e sepsi sono state riportate in pazienti trattati con Remodulin per infusione endovenosa. Tali rischi sono riconducibili al sistema di erogazione del farmaco. Un sondaggio retrospettivo del Centers for Disease Control di sette centri negli Stati Uniti che hanno utilizzato Remodulin con pompa portatile esterna per via endovenosa per il trattamento della IAP ha rilevato una percentuale di incidenza di infezioni del circolo sanguigno catetere-correlata di 1,10 eventi per 1000 giorni di catetere. I medici dovrebbero essere consapevoli della gamma di possibili microrganismi Gram-negativi e Gram-positivi che possono infettare i

pazienti con cateteri venosi centrali a lungo termine, pertanto, l'infusione continua sottocutanea di Remodulin non diluito è il modo di somministrazione di elezione.

Il rischio di infezioni, incluse le infezioni del circolo sanguigno, è significativamente inferiore con la pompa impiantabile completamente interna rispetto a quello riscontrato con la pompa portatile esterna.

Il personale clinico responsabile per la terapia deve garantire che il paziente sia completamente addestrato e competente nell'utilizzo del dispositivo di infusione scelto (vedere paragrafo 4.2).

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Associazioni da prendere in considerazione**

##### **+ Diuretici, agenti antiipertensivi o altri vasodilatatori**

La somministrazione concomitante di REMODULIN con diuretici, agenti antiipertensivi o altri vasodilatatori aumenta il rischio di ipotensione sistemica.

##### **+ Inibitori dell'aggregazione piastrinica, compresi FANS e anticoagulanti**

Il treprostnil può inibire la funzione piastrinica. La somministrazione concomitante di REMODULIN e inibitori dell'aggregazione piastrinica, compresi FANS, donatori di ossido nitrico o anticoagulanti può aumentare il rischio di sanguinamento. La sorveglianza dei pazienti che assumono anticoagulanti deve essere mantenuta in stretta conformità alle comuni raccomandazioni della pratica medica nel monitoraggio di tali trattamenti. L'uso concomitante di altri inibitori piastrinici deve essere evitato nei pazienti che assumono anticoagulanti. L'infusione sottocutanea continua di treprostnil non ha avuto alcun effetto sulla farmacodinamica e farmacocinetica di una singola dose (25 mg) di warfarin. Non sono disponibili dati sulle potenziali interazioni che causano un maggiore rischio di sanguinamento in caso di prescrizione del treprostnil assieme a donatori di ossido nitrico.

##### **+ Furosemide**

La clearance plasmatica del treprostnil può essere leggermente ridotta in pazienti trattati con furosemide. Questa interazione è probabilmente dovuta ad alcune caratteristiche metaboliche comuni ad entrambi i composti (glucuroconiugazione del gruppo carbossilato).

##### **+ Induttori/inibitori dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo P450**

*Gemfibrozil* - Studi di farmacocinetica nell'uomo con treprostnil diolamina orale hanno indicato che la somministrazione concomitante di gemfibrozil, un inibitore dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo P450, raddoppia l'esposizione a treprostnil (sia la  $C_{max}$  e l'AUC). Non è stato stabilito se la sicurezza e l'efficacia di Remodulin per via parenterale (sottocutanea o endovenosa) vengano alterate dagli inibitori del CYP2C8. Se, dopo il periodo di titolazione, viene aggiunto o sottratto un inibitore del CYP2C8 (per esempio gemfibrozil, trimetoprim e deferasirox) ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostnil.

*Rifampicina* - Studi di farmacocinetica nell'uomo con treprostnil diolamina orale hanno indicato che la somministrazione concomitante di rifampicina, un induttore dell'enzima CYP2C8, riduce l'esposizione a treprostnil (del 20% circa). Non è stato stabilito se la sicurezza e l'efficacia di Remodulin per via parenterale (sottocutanea o endovenosa) vengano alterate dalla rifampicina. Se, dopo il periodo di titolazione, viene aggiunta o sottratta rifampicina ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostnil.

Gli induttori del CYP2C8 (per esempio fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e iperico) possono ridurre l'esposizione a treprostnil. Se, dopo il periodo di titolazione, viene aggiunto o sottratto un induttore del CYP2C8 ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostnil.

##### **+ Bosentan**

In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con bosentan (250 mg/die) e treprostini diolamina (dose orale di 2 mg/die), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche fra treprostini e bosentan.

#### + Sildenafil

In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con sildenafil (60 mg/die) e treprostini diolamina (dose orale di 2 mg/die), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche fra treprostini e sildenafil.

### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del treprostini nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a stabilire gli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti potenziali rischi per l'uomo. Remodulin va utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

#### Donne potenzialmente fertili

Si raccomanda l'utilizzo di metodi contraccettivi durante il trattamento con REMODULIN.

#### Allattamento

Non è noto se il treprostini sia escreto nel latte materno. Le donne in allattamento che assumono REMODULIN devono essere avvisate di interrompere l'allattamento al seno.

### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'inizio del trattamento o gli aggiustamenti del dosaggio possono essere accompagnati da effetti indesiderati quali ipotensione sistemica sintomatica o capogiri che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e azionare macchinari.

### 4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse osservate negli studi controllati con placebo e nell'esperienza post-commercializzazione con treprostini sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Tabella delle reazioni avverse

| Classificazione per sistemi e organi | Reazione avversa                       | Frequenza    |
|--------------------------------------|--|--------------|
| Patologie del sistema nervoso        | Cefalea                                | Molto comune |
|                                      | Capogiri                               | Comune       |
| Patologie cardiache                  | Insufficienza cardiaca ad alta gittata | Non nota     |
| Patologie vascolari                  | Vasodilatazione, vampate               | Molto comune |
|                                      | Ipotensione                            | Comune       |
|                                      | Evento emorragico <sup>§</sup>         | Comune       |
|                                      | Tromboflebite*                         | Non nota     |
| Patologie gastrointestinali          | Diarrea, nausea                        | Molto comune |
|                                      | Vomito                                 | Comune       |

|   |   |              |
|---|---|--------------|
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          | Eruzione cutanea  | Molto comune |
|   | Prurito   | Comune       |
|   | Eruzioni cutanee generalizzate (di natura maculare o papulare)                                | Non nota     |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        | Dolore alla mandibola   | Molto comune |
|   | Mialgia, artralgia  | Comune       |
|   | Dolore alle estremità   | Comune       |
|   | Dolore osseo  | Non nota     |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> | Dolore nella sede di infusione, reazione, sanguinamento o ematoma nella sede di infusione.    | Molto comune |
|   | Edema   | Comune       |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>                                   | Trombocitopenia   | Non nota     |
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>  | Infezione del flusso sanguigno associata al catetere venoso centrale, sepsi, batteriemia**    | Non nota     |
|   | Infezione nella sede di infusione, formazione di ascesso nella sede di infusione sottocutanea | Non nota     |
|   | Cellulite   | Non nota     |

\*Sono stati riferiti casi di tromboflebite associata all'infusione endovenosa periferica

\*\***Sono stati riferiti casi potenzialmente letali e letali**

§Vedere paragrafo «Descrizione di eventi avversi selezionati»

#### Descrizione di eventi avversi selezionati

##### *Eventi emorragici*

Casi di sanguinamento si sono rivelati molto comuni, come era prevedibile per questa popolazione di pazienti con un'alta percentuale di pazienti trattati con anticoagulanti. A causa degli effetti sull'aggregazione piastrinica, Remodulin può aumentare il rischio di sanguinamento, come dimostrato da un aumento dell'incidenza di epistassi e sanguinamento gastrointestinale (GI) (comprese emorragia gastrointestinale, emorragia rettale, emorragia gengivale e melena) in studi clinici controllati. Sono stati riportati anche casi di emottisi, ematemesi e ematuria, ma questi si sono verificati con frequenza pari o inferiore rispetto al gruppo placebo.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio con REMODULIN sono simili agli effetti che probabilmente limitano gli aumenti di dosaggio; comprendono rossore, cefalea, ipotensione, nausea, vomito e diarrea. I pazienti che manifestano sintomi di sovradosaggio devono ridurre o interrompere immediatamente l'assunzione di treprostinil a seconda della gravità dei sintomi fino alla scomparsa di tutti i sintomi da sovradosaggio. L'assunzione deve essere ripresa con cautela, sotto controllo medico e i pazienti

devono essere monitorati attentamente per evitare che i sintomi indesiderati si verifichino nuovamente.

Non è noto alcun antidoto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI, ESCLUSA L'EPARINA codice ATC: B01A C21

**Meccanismo di azione:** Il treprostinil è un analogo della prostaciclina.

Esercita un effetto diretto di vasodilatazione sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica e inibisce l'aggregazione piastrinica.

Negli animali, gli effetti vasodilatatori riducono il volume residuo ventricolare destro e sinistro e aumentano la gittata cardiaca e la gittata sistolica. L'effetto del treprostinil sulla frequenza cardiaca negli animali varia in base al dosaggio. Non è stato osservato alcun effetto importante sulla conduzione cardiaca.

#### **Dati sull'efficacia negli adulti con ipertensione arteriosa polmonare:**

##### **Studi con Remodulin somministrato per via sottocutanea**

Sono stati svolti due studi clinici di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, con REMODULIN (treprostinil) somministrato per infusione continua sottocutanea in soggetti con ipertensione arteriosa polmonare stabile. Nei due studi clinici è stato incluso un totale di 469 adulti: 270 presentavano ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o ereditaria (gruppo treprostinil = 134 pazienti; gruppo placebo = 136 pazienti), 90 pazienti presentavano ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia del tessuto connettivo (principalmente sclerodermia) (gruppo treprostinil = 41 pazienti; gruppo placebo = 49 pazienti) e 109 pazienti presentavano ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatia congenita con shunt sinistro-destro (treprostinil = 58 pazienti; placebo = 51 pazienti). Nel valore di base, la distanza media del test del cammino di 6 minuti era di 326 metri  $\pm$  5 nel gruppo che riceveva treprostinil tramite infusione sottocutanea e 327 metri  $\pm$  6 nel gruppo che riceveva placebo. La dose di entrambi i trattamenti a confronto è stata progressivamente aumentata durante lo studio in base ai sintomi di ipertensione arteriosa polmonare e alla tolleranza clinica. La dose media raggiunta dopo 12 settimane era di 9,3 ng/kg/min nel gruppo treprostinil e di 19,1 ng/kg/min nel gruppo placebo. Dopo 12 settimane di trattamento, la variazione media nel test del cammino di 6 minuti rispetto al valore di base, calcolata sulla popolazione globale di entrambi gli studi, era di -2 metri  $\pm$  6,61 metri nei pazienti che ricevevano treprostinil e -21,8 metri  $\pm$  6,18 metri nel gruppo placebo. Questi risultati evidenziavano un effetto medio del trattamento valutato in base al test del cammino di 6 minuti di 19,7 metri ( $p = 0,0064$ ) rispetto al placebo per la popolazione globale di entrambi gli studi. I cambiamenti medi rispetto ai valori di base nei parametri emodinamici (pressione arteriosa polmonare media (mean pulmonary arterial pressure, PAPm), pressione atriale destra (right atrial pressure, RAP), resistenza polmonare vascolare (pulmonary vascular resistance, PVR), indice cardiaco (cardiac index, CI) e saturazione venosa di ossigeno (venous oxygen saturation, SvO<sub>2</sub>) hanno mostrato la superiorità di REMODULIN rispetto al placebo. Il miglioramento dei segni e dei sintomi dell'ipertensione polmonare (sincope, capogiri, dolore toracico, affaticamento e dispnea) era statisticamente significativo ( $p < 0,0001$ ). Inoltre, l'indice di dispnea-sforzo e la scala di Borg per la dispnea sono migliorati nei pazienti trattati con REMODULIN dopo 12 settimane ( $p < 0,0001$ ). L'analisi di un criterio combinato che associava il miglioramento della capacità di esercizio fisico (test del cammino di 6 minuti) di almeno il 10% rispetto al valore di base dopo 12 settimane, un miglioramento di almeno una classe NYHA rispetto al valore di base dopo 12 settimane e assenza di deterioramento nell'ipertensione polmonare con assenza di decessi riferiti prima della settimana 12 per la popolazione globale di entrambi gli studi, ha mostrato che il numero di soggetti che rispondevano al treprostinil era del 15,9% (37/233), rispetto al 3,4% (8/236) dei soggetti nel gruppo placebo. L'analisi



del sottogruppo della popolazione globale ha dimostrato un effetto statisticamente significativo del trattamento con REMODULIN rispetto al placebo nel test del cammino di 6 minuti nella sottopopolazione di soggetti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o ereditaria ( $p=0,043$ ), ma non nella sottopopolazione di soggetti con ipertensione arteriosa polmonare associata a sclerodermia o cardiopatia congenita.

L'effetto riscontrato sull'endpoint primario (cambiamento nel test del cammino di 6 minuti dopo 12 settimane di trattamento) era inferiore rispetto a quello riscontrato nei controlli storici con bosentan, iloprost ed epoprostenolo.

Non è stato svolto alcuno studio che confrontasse direttamente l'infusione endovenosa di Remodulin ed epoprostenolo.

Non è stato svolto alcuno studio specifico in bambini con IAP.

Non sono disponibili dati derivanti dagli studi clinici controllati verso sostanze attive in pazienti con IAP.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono di solito raggiunte entro 15 - 18 ore dall'inizio dell'infusione sottocutanea o endovenosa di treprostnil. Le concentrazioni plasmatiche di treprostnil allo stato stazionario sono proporzionali alla dose a velocità di infusione sottocutanea da 2,5 fino a 125 ng/kg/min.

Le somministrazioni sottocutanea ed endovenosa di Remodulin si sono dimostrate bioequivalenti allo stato stazionario nella dose di 10 ng/kg/min.

L'emivita apparente media di eliminazione in seguito alla somministrazione sottocutanea è compresa tra 1,32 e 1,42 ore dopo le infusioni nell'arco di 6 ore, 4,61 ore dopo le infusioni nell'arco di 72 ore e 2,93 ore dopo le infusioni della durata di almeno tre settimane. Il volume medio di distribuzione per il treprostnil è compreso tra 1,11 e 1,22 l/kg, e la clearance plasmatica è compresa tra 586,2 e 646,9 ml/kg/h. La clearance è minore nei soggetti obesi ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ).

In uno studio condotto in volontari sani utilizzando treprostnil radioattivo [ $^{14}\text{C}$ ], il 78,6% e il 13,4% della dose radioattiva sottocutanea sono stati recuperati rispettivamente nell'urina e nelle feci, per un periodo di 224 ore. Non è stato osservato alcun singolo metabolita importante. Nell'urina sono stati rilevati cinque metaboliti, dal 10,2% al 15,5% della dose somministrata. Questi cinque metaboliti costituiscono un totale combinato del 64,4%. Tre sono prodotti dell'ossidazione e della catena laterale del 3-idrossilottile, uno è un derivato glucuroconjugato (treprostnil glucuronide) e uno non è identificato. Solo il 3,7% della dose è stato recuperato nell'urina come farmaco originario invariato.

In uno studio farmacocinetico a dosi ripetute di sette giorni su 14 volontari sani con dosi di REMODULIN da 2,5 a 15 ng/kg/min somministrate per infusione sottocutanea, le concentrazioni di treprostnil nel plasma allo stato stazionario raggiungevano livelli di picco due volte (rispettivamente alla 1 e alle 10) e livelli minimi due volte (alle 7 e alle 16 rispettivamente). Le concentrazioni di picco erano approssimativamente maggiori del 20% - 30% rispetto alle concentrazioni minime.

Uno studio *in vitro* non ha dimostrato alcun potenziale inibitorio del treprostnil sugli isoenzimi microsomiali epatici umani del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A).

Inoltre, la somministrazione di treprostnil non ha avuto alcun effetto induttivo sulla proteina microsomiale epatica, sul contenuto di citocromo totale (CYP) P 450 o sull'attività degli isoenzimi CYP1A, CYP2B e CYP3A.

Gli studi di interazione dei farmaci sono stati eseguiti con paracetamolo (4 g/giorno) e warfarina (25 mg/giorno) su volontari sani. Questi studi non hanno mostrato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del treprostnil. Uno studio condotto con warfarina non ha trovato alcuna evidente interazione farmacodinamica né farmacocinetica fra treprostnil e warfarina.

Il metabolismo di treprostnil coinvolge principalmente il CYP2C8.

## Popolazioni speciali

### Compromissione epatica:

Nei pazienti affetti da ipertensione portopolmonare e insufficienza epatica lieve (n = 4) o moderata (n = 5), la somministrazione di Remodulin ad una dose sottocutanea di 10 ng/kg/min per 150 minuti ha prodotto un aumento dell'AUC<sub>0-24 h</sub> del 260% e 510%, rispettivamente, rispetto ai soggetti sani. La clearance nei pazienti con insufficienza epatica è stata ridotta fino all'80% rispetto agli adulti sani (vedere paragrafo 4.2).

### Insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale grave che richiedono trattamento dialitico (n=8) la somministrazione di una singola dose da 1 mg di treprostnil per via orale prima e dopo la dialisi non ha alterato significativamente i valori di AUC<sub>0-inf</sub> rispetto ai soggetti sani.

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

In studi di 13 e 26 settimane, le infusioni sottocutanee continue di treprostnil sodio hanno causato reazioni nella sede di infusione in ratti e cani (edema/eritema, masse/gonfiori, dolore/sensibilità al tatto). Nei cani sono stati osservati gravi effetti clinici (ipoattività, emesi, feci liquide ed edema nella sede di infusione) e decesso (associata a invaginazione intestinale e prollasso rettale) con dosi  $\geq 300$  ng/kg/min. In questi animali, sono stati misurati i livelli plasmatici medi di treprostnil allo stato stazionario di 7,85 ng/ml. Livelli plasmatici di questo ordine possono essere raggiunti nell'uomo con infusioni di Remodulin  $>50$  ng/kg/min.

Poiché negli studi riproduttivi sui ratti non è stata dimostrata una sufficiente esposizione continua al treprostnil con nessun dosaggio testato, tali studi potrebbero essere insufficienti in relazione a possibili effetti su fertilità e sviluppo prenatale e postnatale.

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno del treprostnil. Gli studi di mutagenicità *in vitro* e *in vivo* non hanno mostrato effetti mutageni o clastogeni a carico del treprostnil.

Riassumendo, i dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio citrato,  
acido cloridrico,  
metacresolo,  
sodio idrossido,  
sodio cloruro,  
acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, ad eccezione di acqua sterile per iniezione o 0,9% (w/v) di cloruro di sodio iniettabile (vedere paragrafo 6.6).

### 6.3. Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale confezionato per la vendita: 3 anni

Periodo di validità del flaconcino dopo la prima apertura: 30 giorni

*Periodo di validità durante l'uso continuo con somministrazione sottocutanea*

La stabilità chimico-fisica in uso di un singolo serbatoio (siringa) di Remodulin non diluito somministrato per via sottocutanea è stata dimostrata per un massimo di 72 ore a 37 °C. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

*Periodo di validità durante l'uso con somministrazione endovenosa continua tramite pompa portatile esterna*

La stabilità chimico-fisica e microbiologica di un singolo serbatoio (siringa) di Remodulin diluito somministrato per infusione endovenosa è stata dimostrata fino a 48 ore a 37 °C a concentrazioni di 0,004 mg/ml in polivinilcloruro, polipropilene e vetro. Tuttavia, per ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno la durata massima di utilizzo di Remodulin diluito non deve superare le 24 ore. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

*Periodo di validità durante l'uso con somministrazione endovenosa tramite pompa impiantabile allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa.*

La stabilità chimico-fisica e microbiologica di una soluzione di Remodulin diluito somministrata per infusione endovenosa è stata dimostrata fino a 35 giorni a 37 °C e a 40 °C a concentrazioni di 0,5 mg/ml in una pompa impiantabile. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3..**

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

20 ml in flaconcino di vetro trasparente di tipo I sigillato con un tappo di gomma e dotato di una capsula di chiusura gialla (con codifica a colori); scatola da un flaconcino.

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Remodulin deve essere utilizzato **non diluito**, se somministrato per infusione sottocutanea continua (vedere paragrafo 4.2).

La soluzione di Remodulin **deve essere diluita** o con acqua sterile per iniezione o con cloruro di sodio allo 0,9% (w/v) iniettabile, se somministrato per infusione endovenosa continua (vedere paragrafo 4.2).

La soluzione di Remodulin **deve essere diluita** con cloruro di sodio allo 0,9% peso/volume iniettabile (soluzione fisiologica), se somministrato per infusione endovenosa continua tramite una pompa impiantabile inserita chirurgicamente (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

Concessionario per la vendita: Dompé farmaceutici S.p.A. – via San Martino, 12 – 20122 Milano

**8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Remodulin 1 mg/ml soluzione per infusione in flaconcino di vetro da 20 ml AIC n. 037057015

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 5 dicembre 2006

Rinnovo dell'autorizzazione: 21 aprile 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REMODULIN 2,5 mg/ml soluzione per infusione

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 2,5 mg di treprostinil, sotto forma di treprostinil sodico.

Ciascun flaconcino da 20 ml contiene 50 mg di treprostinil, sotto forma di treprostinil sodico (sale sodico formato *in situ* durante la produzione del prodotto finito).

#### Eccipienti

Sodio: 74,96 mg per flaconcino da 20 ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione (per uso sottocutaneo o endovenoso).

Soluzione da trasparente incolore a leggermente giallognola.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) idiopatica o ereditaria per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e i sintomi della malattia in pazienti classificati come Classe funzionale III New York Heart Association (NYHA)

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

REMODULIN è somministrato per infusione sottocutanea o endovenosa continua. A causa dei rischi correlati con l'utilizzo cronico del catetere venoso centrale incluse le infezioni gravi del circolo sanguigno, l'infusione sottocutanea (non diluita) è la modalità di somministrazione di elezione e l'infusione continua per via endovenosa deve essere riservata a pazienti stabili con infusione sottocutanea di treprostinil e che diventano intolleranti alla via sottocutanea e in cui questi rischi sono considerati accettabili.

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da medici esperti nel trattamento dell'ipertensione polmonare.

Posologia

#### **Adulti:**

Inizio del trattamento per pazienti senza precedente terapia con prostacicline:

Il trattamento deve essere iniziato sotto stretta supervisione medica in una struttura medica in grado di fornire cure intensive.

La velocità di infusione iniziale raccomandata è di 1,25 ng/kg/min. Se questa dose iniziale è scarsamente tollerata, la velocità di infusione deve essere ridotta a 0,625 ng/kg/min.

#### **Aggiustamenti della dose**

La velocità di infusione deve essere aumentata sotto supervisione medica con incrementi di 1,25 ng/kg/min alla settimana per le prime quattro settimane di trattamento e quindi di 2,5 ng/kg/min alla settimana.

La dose deve essere adeguata su base individuale e sotto supervisione medica al fine di ottenere una dose di mantenimento in grado di ridurre la sintomatologia e che sia allo stesso tempo ben tollerata dal paziente.

Durante le 12 settimane degli studi principali, l'efficacia era garantita solo se la dose veniva aumentata in media 3-4 volte al mese. L'obiettivo degli aggiustamenti del dosaggio cronico è stabilire una dose

alla quale i sintomi dell'ipertensione arteriosa polmonare migliorano, riducendo nel contempo al minimo gli effetti farmacologici eccessivi di Remodulin.

Gli effetti, indesiderati, quali rossore, cefalea, ipotensione, nausea, vomito e diarrea, dipendono in genere dalla dose di treprostnil somministrata. Possono scomparire con la prosecuzione del trattamento, ma nel caso persistano o diventino intollerabili per il paziente, è possibile ridurre la velocità di infusione per ridurne l'intensità.

Durante le fasi di follow-up degli studi clinici le dosi medie raggiunte sono state di 26 ng/kg/min dopo 12 mesi, di 36 ng/kg/min dopo 24 mesi e di 42 ng/kg/min dopo 48 mesi.

Per i pazienti affetti da obesità (con un peso  $\geq 30\%$  in più rispetto al proprio peso ideale), la dose iniziale e gli incrementi delle dosi successive devono essere basati sul loro peso ideale.

L'interruzione brusca o una riduzione importante e improvvisa della dose di Remodulin può causare un effetto rebound in ipertensione arteriosa polmonare. Si raccomanda pertanto di evitare l'interruzione della terapia con Remodulin e di ri-iniziare l'infusione il più presto possibile dopo una brusca riduzione della dose o dopo l'interruzione accidentale. La strategia ottimale per reintrodurre l'infusione di Remodulin deve essere determinata caso per caso, da personale medico qualificato. Nella maggior parte dei casi, dopo un'interruzione di un paio d'ore, la ripresa dell'infusione di Remodulin può avvenire utilizzando la stessa percentuale di dose; interruzioni per periodi più lunghi possono richiedere un ulteriore aggiustamento della dose di Remodulin.

### **Anziani**

Negli studi clinici effettuati su Remodulin non è stato incluso un numero sufficiente di pazienti con età pari o superiore ai 65 anni tale da stabilire se essi rispondono diversamente rispetto ai pazienti più giovani. In un'analisi farmacocinetica (FC) di popolazione, la clearance plasmatica di treprostnil era ridotta del 20%. In generale, la dose per un paziente anziano deve essere selezionata con cautela, prendendo in considerazione la maggiore frequenza di ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o altre terapie farmacologiche.

### **Bambini e adolescenti**

Sono disponibili solo pochi dati su pazienti con età inferiore ai 18 anni. Gli studi clinici disponibili non provano se l'efficacia e la sicurezza dello schema posologico raccomandato per gli adulti possano essere estrapolate a bambini e adolescenti.

### **Popolazioni a rischio**

#### **Compromissione epatica**

La presenza di treprostnil nel plasma (area sottesa alla curva concentrazione di plasma - tempo; AUC) aumenta del 260%-510% in caso di compromissione epatica da lieve a moderata, rispettivamente di classe A e B di Child-Pugh. La clearance plasmatica di treprostnil è risultata ridotta fino all'80% nei soggetti che presentavano compromissione epatica da lieve a moderata. Si consiglia pertanto di prestare attenzione nel trattamento di pazienti con compromissione epatica a causa del rischio di aumento di esposizione sistemica che potrebbe ridurre la tollerabilità e portare ad un incremento negli effetti indesiderati dose correlati.

La dose iniziale di Remodulin deve essere ridotta a 0,625 ng/kg/min e gli incrementi devono essere effettuati con cautela.

#### **Danno renale**

**Non è necessario effettuare aggiustamenti di dose nei pazienti con insufficienza renale. Treprostnil non viene eliminato mediante dialisi [vedere Proprietà farmacocinetiche (5.2)].**

### **Metodo di passaggio al trattamento con epoprostenolo per via endovenosa**

Quando è necessario il passaggio all'epoprostenolo per via endovenosa, la fase di transizione deve essere svolta sotto stretta supervisione medica. A fini indicativi può essere utile considerare il seguente schema di transizione suggerito per il trattamento. Le infusioni di treprostnil devono essere prima ridotte lentamente di 2,5 ng/kg/min. Dopo almeno un'ora alla nuova dose di treprostnil, si può

iniziare il trattamento con epoprostenolo ad una dose massima di 2 ng/kg/min. Ridurre quindi la dose di treprostinil ad intervalli successivi di almeno 2 ore, e allo stesso tempo aumentare gradualmente la dose di epoprostenolo dopo aver mantenuto la dose iniziale per almeno un'ora.

### **Modo di somministrazione:**

#### **Somministrazione per infusione sottocutanea continua**

REMODULIN è somministrato per infusione sottocutanea continua attraverso un catetere sottocutaneo utilizzando una pompa per infusione portatile.

Al fine di evitare potenziali interruzioni nell'erogazione del farmaco, il paziente deve avere accesso ad una pompa di infusione di riserva e a più set per infusione sottocutanea nel caso l'apparecchiatura di somministrazione dovesse essere soggetta ad un malfunzionamento accidentale.

La pompa di infusione portatile utilizzata per somministrare per via sottocutanea REMODULIN non diluito dovrà essere:

- 1) piccola e leggera,
- 2) in grado di regolare le velocità di infusione con incrementi di circa 0,002 ml/h,
- 3) dotata di allarmi di occlusione, batteria in esaurimento, errore di programmazione e malfunzionamento del motore,
- 4) accurata entro +/- 6% della velocità di erogazione programmata
- 5) guidata da pressione positiva (continua o pulsata).

Il serbatoio deve essere fatto in polivinile cloruro, polipropilene o vetro.

I pazienti devono essere istruiti in modo appropriato sull'utilizzo e la programmazione della pompa, il collegamento e la cura del set per infusione.

Il lavaggio della cannula di infusione mentre questa è collegata al paziente può provocare un sovradosaggio accidentale.

Le velocità di infusione  $\nabla$  (ml/h) sono calcolate utilizzando la seguente formula:

$$\nabla \text{ (ml/h)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times P \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{concentrazione di REMODULIN (mg/ml)}]$$

D = dose prescritta espressa in ng/kg/min

P = Peso corporeo del paziente espresso in kg

REMODULIN è disponibile in concentrazioni di 1, 2.5, 5 e 10 mg/ml.

In infusione sottocutanea REMODULIN viene somministrato **senza ulteriore diluizione** ad una velocità di infusione sottocutanea (ml/h) calcolata sulla base della dose assunta dal paziente (ng/kg/min), del peso (kg) e della concentrazione (mg/ml) del flaconcino di REMODULIN usato. Durante l'uso, si può somministrare un singolo serbatoio (siringa) di REMODULIN non diluito sull'arco di 72 ore alla temperatura di 37°. La velocità di infusione sottocutanea si calcola con la seguente formula:

$$\begin{array}{l} \text{Velocità di} \\ \text{Infusione} \\ \text{sottocutanea} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Dose} \\ \text{(ng/kg/min)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Peso} \\ \text{(kg)} \end{array} \times 0,00006^*}{\text{concentrazione del flaconcino di Remodulin}}$$

(mg/ml)

\*Fattore di conversione  $0,00006 = 60 \text{ min/ora} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

Esempi di calcolo della velocità di *infusione sottocutanea*:

**Esempio 1:**

Per un individuo di 60 kg, per somministrare la dose iniziale raccomandata di 1,25 ng/kg/min con il flaconcino di REMODULIN da 1 mg/ml, la velocità di infusione si calcola come segue:

$$\begin{array}{l} \text{Velocità di} \\ \text{infusione} \\ \text{sottocutanea} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

**Esempio 2:**

Per un individuo di 65 kg, per somministrare una dose di 40 ng/kg/min con il flaconcino di REMODULIN da 5 mg/ml, la velocità di infusione si calcola come segue:

$$\begin{array}{l} \text{Velocità di} \\ \text{infusione} \\ \text{sottocutanea} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$



La Tabella 1 fornisce indicazioni per velocità di erogazione dell'infusione **sottocutanea** di REMODULIN di 2,5 mg/ml per pazienti di peso corporeo diverso corrispondenti a dosi fino a 42,5 ng/kg/min.

**Tabella 1**

**Impostazione della velocità di infusione della pompa sottocutanea (ml/h) per REMODULIN ad una concentrazione di treprostini di 2,5 mg/ml**

| Dose (ng/kg/min) | Peso del paziente (kg) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                  | 25                     | 30    | 35    | 40    | 45    | 50    | 55    | 60    | 65    | 70    | 75    | 80    | 85    | 90    | 95    | 100   |
| 5                | 0.003                  | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.007 | 0.007 | 0.008 | 0.008 | 0.009 | 0.010 | 0.010 | 0.011 | 0.011 | 0.012 |
| 6.25             | 0.004                  | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.007 | 0.008 | 0.008 | 0.009 | 0.010 | 0.011 | 0.011 | 0.012 | 0.013 | 0.014 | 0.014 | 0.015 |
| 7.5              | 0.005                  | 0.005 | 0.006 | 0.007 | 0.008 | 0.009 | 0.010 | 0.011 | 0.012 | 0.013 | 0.014 | 0.014 | 0.015 | 0.016 | 0.017 | 0.018 |
| 8.75             | 0.005                  | 0.006 | 0.007 | 0.008 | 0.009 | 0.011 | 0.012 | 0.013 | 0.014 | 0.015 | 0.016 | 0.017 | 0.018 | 0.019 | 0.020 | 0.021 |
| 10               | 0.006                  | 0.007 | 0.008 | 0.010 | 0.011 | 0.012 | 0.013 | 0.014 | 0.016 | 0.017 | 0.018 | 0.019 | 0.020 | 0.022 | 0.023 | 0.024 |
| 11.25            | 0.007                  | 0.008 | 0.009 | 0.011 | 0.012 | 0.014 | 0.015 | 0.016 | 0.018 | 0.019 | 0.020 | 0.022 | 0.023 | 0.024 | 0.026 | 0.027 |
| 12.5             | 0.008                  | 0.009 | 0.011 | 0.012 | 0.014 | 0.015 | 0.017 | 0.018 | 0.020 | 0.021 | 0.023 | 0.024 | 0.026 | 0.027 | 0.029 | 0.030 |
| 13.75            | 0.008                  | 0.010 | 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 |
| 15               | 0.009                  | 0.011 | 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 |
| 16.25            | 0.010                  | 0.012 | 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 |
| 17.5             | 0.011                  | 0.013 | 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 |
| 18.75            | 0.011                  | 0.014 | 0.016 | 0.018 | 0.020 | 0.023 | 0.025 | 0.027 | 0.029 | 0.032 | 0.034 | 0.036 | 0.038 | 0.041 | 0.043 | 0.045 |
| 20               | 0.012                  | 0.014 | 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 |
| 21.25            | 0.013                  | 0.015 | 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 |
| 22.5             | 0.014                  | 0.016 | 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 |
| 23.75            | 0.014                  | 0.017 | 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 |
| 25               | 0.015                  | 0.018 | 0.021 | 0.024 | 0.027 | 0.030 | 0.033 | 0.036 | 0.039 | 0.042 | 0.045 | 0.048 | 0.051 | 0.054 | 0.057 | 0.060 |
| 27.5             | 0.017                  | 0.020 | 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 |
| 30               | 0.018                  | 0.022 | 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 |
| 32.5             | 0.020                  | 0.023 | 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 |
| 35               | 0.021                  | 0.025 | 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 |
| 37.5             | 0.023                  | 0.027 | 0.032 | 0.036 | 0.041 | 0.045 | 0.050 | 0.054 | 0.059 | 0.063 | 0.068 | 0.072 | 0.077 | 0.081 | 0.086 | 0.090 |
| 40               | 0.024                  | 0.029 | 0.034 | 0.038 | 0.043 | 0.048 | 0.053 | 0.058 | 0.062 | 0.067 | 0.072 | 0.077 | 0.082 | 0.086 | 0.091 | 0.096 |
| 42.5             | 0.026                  | 0.031 | 0.036 | 0.041 | 0.046 | 0.051 | 0.056 | 0.061 | 0.066 | 0.071 | 0.077 | 0.082 | 0.087 | 0.092 | 0.097 | 0.102 |

**Le aree ombreggiate indicano la massima velocità di infusione supportata da una siringa cambiata ogni tre giorni**

### **Somministrazione per infusione endovenosa continua con una pompa portatile esterna**

REMODULIN è somministrato per infusione endovenosa continua attraverso un catetere venoso centrale utilizzando una pompa per infusione portatile esterna. Può essere anche somministrato temporaneamente attraverso un catetere venoso periferico posizionato in una grande vena. L'uso dell'infusione periferica per più di qualche ora può essere associato ad un aumento del rischio di tromboflebite (vedere sezione 4.8).

Al fine di evitare potenziali interruzioni nell'erogazione del farmaco, il paziente deve avere accesso ad una pompa di infusione di riserva e a più set per infusione sottocutanea nel caso l'apparecchiatura di somministrazione dovesse essere soggetta ad un malfunzionamento accidentale.

La pompa di infusione portatile esterna utilizzata per somministrare per via endovenosa REMODULIN diluito dovrà:

- 1) essere piccola e leggera,
- 2) essere in grado di regolare le velocità di infusione con incrementi di circa 0,05 ml/h. Le velocità di infusione devono essere comprese tra 0,4 e 2 ml all'ora.
- 3) dotata di allarmi di occlusione/assenza di erogazione, batteria in esaurimento, errore di programmazione e malfunzionamento del motore,
- 4) accurata entro +/- 6% o superiore della dose oraria
- 5) guidata a pressione positiva. Il serbatoio deve essere in polivinilcloruro, polipropilene o vetro.

**Remodulin deve essere diluito con acqua sterile o per iniezione o con cloruro di sodio allo 0.9% (w/v) per iniezione** ed è somministrato per via endovenosa mediante infusione continua, attraverso un catetere venoso centrale posizionato chirurgicamente o temporaneamente attraverso un catetere venoso periferico, utilizzando una pompa per infusione progettata per la somministrazione di farmaci per via endovenosa.

Quando si utilizzano una pompa portatile esterna per infusione ed un serbatoio appropriati, deve essere prima selezionata una velocità di infusione endovenosa predeterminata per consentire un periodo di infusione desiderato. La durata massima di utilizzo di Remodulin diluito deve essere non oltre 24 ore (vedere paragrafo 6.3).

I serbatoi tipici del sistema di infusione endovenosa hanno volumi di ml 20, 50 o 100 ml. Dopo la determinazione della velocità di infusione endovenosa richiesta (ml/h) e della dose (ng/kg/min) e peso (kg) del paziente, la concentrazione di Remodulin diluito per via endovenosa (mg/ml) può essere calcolata con la seguente formula:

### Fase 1

$$\text{Concentrazione di Remodulin endovenoso (mg/ml)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006}{\text{Velocità di infusione endovenosa (ml/h)}}$$

La quantità di Remodulin necessaria per ottenere la concentrazione richiesta diluita per via endovenosa per un determinato volume del serbatoio può essere calcolata utilizzando la seguente formula:

### Fase 2

$$\text{Quantità di Remodulin (ml)} = \frac{\text{Concentrazione di Remodulin diluito endovenoso (mg/ml)}}{\text{Concentrazione del flaconcino di Remodulin (mg/ml)}} \times \text{Volume totale di soluzione di Remodulin diluita nel serbatoio (ml)}$$

La quantità calcolata di Remodulin viene quindi aggiunta al serbatoio con un volume sufficiente di diluente (acqua sterile per iniezione o cloruro di sodio allo 0,9%) per ottenere il volume desiderato totale nel serbatoio.

Gli esempi di calcolo per l'*infusione endovenosa* sono i seguenti:

### Esempio 3:

Per un individuo di 60 kg, ad una dose di 5 ng/kg/min, con una velocità di infusione endovenosa predeterminata di 1 ml/h ed un serbatoio di 50 ml, la concentrazione di soluzione di Remodulin endovenoso diluito si calcola come segue:

### Fase 1

$$\begin{array}{l} \text{Concentrazione} \\ \text{di Remodulin} \\ \text{endovenoso} \\ \text{diluito} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \quad \times \quad 60 \text{ kg} \quad \times \quad 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = \mathbf{0,018 \text{ mg/ml}} \\ \text{(18.000 ng/ml)}$$

La quantità di Remodulin (con flaconcini da 1 mg/ml) necessaria per una concentrazione finale di Remodulin diluito di 0,018 mg/ml ed un volume totale di 50 ml viene calcolata come segue:

### Fase 2

$$\begin{array}{l} \text{Quantità di Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = \mathbf{0,9 \text{ ml}}$$

La concentrazione di Remodulin endovenoso diluito per il paziente nell'Esempio 3 viene preparata aggiungendo 0,9 ml di Remodulin 1 mg/ml ad un serbatoio idoneo insieme ad un volume di diluente sufficiente per ottenere un volume totale di 50 ml nel serbatoio. La velocità di flusso della pompa per questo esempio viene impostata a 1 ml/h.

### Esempio 4:

Per un individuo di 75 kg ad una dose di 30 ng/kg/min, con una velocità di infusione endovenosa predeterminata di 2 ml/h ed un serbatoio di 100 ml, la concentrazione di soluzione di Remodulin endovenoso diluito si calcola come segue:

### Fase 1

$$\begin{array}{l} \text{Concentrazione} \\ \text{di Remodulin} \\ \text{endovenoso} \\ \text{diluito} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \quad \times \quad 75 \text{ kg} \quad \times \quad 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = \mathbf{0,0675 \text{ mg/ml}} \\ \text{(67.500 ng/ml)}$$

La quantità di Remodulin (con flaconcini da 2,5 mg/ml) necessaria per una concentrazione finale di Remodulin diluito di 0,0675 mg/ml ed un volume totale di 100 ml viene calcolata come segue:

### Fase 2

$$\begin{array}{l} \text{Quantità di Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = \mathbf{2,7 \text{ ml}}$$

La concentrazione di Remodulin endovenoso diluito per il paziente nell'Esempio 4 viene preparata aggiungendo 2,7 ml di Remodulin 2.5 mg/ml ad un serbatoio idoneo insieme ad un volume di diluente sufficiente per ottenere un volume totale di 100 ml nel serbatoio. La velocità di flusso della pompa per questo esempio viene impostata a 2 ml/h.

La Tabella 2 fornisce indicazioni per Remodulin 2,5 mg/ml per il volume (ml) di Remodulin da diluire in serbatoi da 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocità di infusioni rispettive 0,4, 1 o 2 ml/h) per pazienti di peso corporeo diverso corrispondenti a dosi fino a 42,5 ng/kg/min.

Tabella 2

| Volume (ml) di Remodulin 2,5 mg/ml da diluire in cartucce o siringhe  |                        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |       |
|---|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| Cartucce da 20 ml (velocità di infusione 0,4 ml/h), 50 ml (velocità di infusione 1 ml/h), 100 ml (velocità di infusione 2 ml/h) |                        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |       |
| Dose (ng/kg/min)  | Peso del paziente (kg) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |       |
|   | 25                     | 30    | 35    | 40    | 45    | 50    | 55    | 60    | 65    | 70    | 75    | 80    | 85    | 90    | 95     | 100   |
| 5   | 0.150                  | 0.180 | 0.210 | 0.240 | 0.270 | 0.300 | 0.330 | 0.360 | 0.390 | 0.420 | 0.450 | 0.480 | 0.510 | 0.540 | 0.570  | 0.60  |
| 6.25  | 0.188                  | 0.225 | 0.263 | 0.300 | 0.338 | 0.375 | 0.413 | 0.450 | 0.488 | 0.525 | 0.563 | 0.600 | 0.638 | 0.675 | 0.7125 | 0.75  |
| 7.5   | 0.225                  | 0.270 | 0.315 | 0.360 | 0.405 | 0.450 | 0.495 | 0.540 | 0.585 | 0.630 | 0.675 | 0.720 | 0.765 | 0.810 | 0.855  | 0.900 |
| 8.75  | 0.263                  | 0.315 | 0.368 | 0.420 | 0.473 | 0.525 | 0.578 | 0.630 | 0.683 | 0.735 | 0.788 | 0.840 | 0.893 | 0.945 | 0.998  | 1.050 |
| 10  | 0.300                  | 0.360 | 0.420 | 0.480 | 0.540 | 0.600 | 0.660 | 0.720 | 0.780 | 0.840 | 0.900 | 0.960 | 1.020 | 1.080 | 1.140  | 1.200 |
| 11.25   | 0.334                  | 0.405 | 0.473 | 0.540 | 0.608 | 0.675 | 0.743 | 0.810 | 0.878 | 0.945 | 1.013 | 1.080 | 1.148 | 1.215 | 1.283  | 1.350 |
| 12.5  | 0.375                  | 0.450 | 0.525 | 0.600 | 0.675 | 0.750 | 0.825 | 0.900 | 0.975 | 1.050 | 1.125 | 1.200 | 1.275 | 1.350 | 1.425  | 1.500 |
| 13.75   | 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 |
| 15  | 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 |
| 16.25   | 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 |
| 17.5  | 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 |
| 18.75   | 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 |
| 20  | 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 |
| 21.25   | 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 |
| 22.5  | 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 |
| 23.75   | 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 |
| 25  | 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 |
| 27.5  | 0.825                  | 0.990 | 1.155 | 1.320 | 1.485 | 1.650 | 1.815 | 1.980 | 2.145 | 2.310 | 2.475 | 2.640 | 2.805 | 2.970 | 3.135  | 3.300 |
| 30  | 0.900                  | 1.080 | 1.260 | 1.440 | 1.620 | 1.800 | 1.980 | 2.160 | 2.340 | 2.520 | 2.700 | 2.880 | 3.060 | 3.240 | 3.420  | 3.600 |
| 32.5  | 0.975                  | 1.170 | 1.365 | 1.560 | 1.755 | 1.950 | 2.145 | 2.340 | 2.535 | 2.730 | 2.925 | 3.120 | 3.315 | 3.510 | 3.705  | 3.900 |
| 35  | 1.050                  | 1.260 | 1.470 | 1.680 | 1.890 | 2.100 | 2.310 | 2.520 | 2.730 | 2.940 | 3.150 | 3.360 | 3.570 | 3.780 | 3.990  | 4.200 |
| 37.5  | 1.125                  | 1.350 | 1.575 | 1.800 | 2.025 | 2.250 | 2.475 | 2.700 | 2.925 | 3.150 | 3.375 | 3.600 | 3.825 | 4.050 | 4.275  | 4.500 |
| 40  | 1.200                  | 1.440 | 1.680 | 1.920 | 2.160 | 2.400 | 2.640 | 2.880 | 3.120 | 3.360 | 3.600 | 3.840 | 4.080 | 4.320 | 4.560  | 4.800 |
| 42.5  | 1.275                  | 1.530 | 1.785 | 2.040 | 2.295 | 2.550 | 2.805 | 3.060 | 3.315 | 3.570 | 3.825 | 4.080 | 4.335 | 4.590 | 4.845  | 5.100 |

### Addestramento dei pazienti trattati con infusione endovenosa continua con una pompa portatile esterna

Il personale clinico responsabile per la terapia deve garantire che il paziente sia completamente addestrato e competente a utilizzare il dispositivo di infusione scelto. Il periodo di istruzione personale e supervisione deve continuare fino a quando il paziente non venga giudicato competente a modificare infusioni, modificare la velocità di infusione secondo le istruzioni ed essere in grado di gestire i comuni allarmi del dispositivo. I pazienti devono essere addestrati sulle appropriate tecniche

asettiche per la preparazione del serbatoio di infusione di Remodulin e per il priming della linea di infusione e della connessione. Devono essere messe a disposizione del paziente linee guida scritte, sotto forma di istruzioni del fabbricante delle pompe o di consigli specifici da parte del medico. Queste devono includere le normali azioni richieste per l'erogazione del farmaco, i consigli su come gestire le occlusioni e gli altri allarmi della pompa e i dettagli di chi contattare in caso di emergenza.

### **Ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno legate al catetere quando si utilizza una pompa portatile esterna**

Particolare attenzione deve essere prestata ai punti seguenti per ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno correlate al catetere in pazienti che ricevono Remodulin tramite infusione endovenosa quando si utilizza una pompa portatile esterna (vedere paragrafo 4.4). Questi consigli sono in linea con le attuali linee guida di ottimale pratica clinica per la prevenzione delle infezioni del circolo sanguigno correlate al catetere e comprendono:

#### *Principi generali*

- Uso di un catetere venoso centrale (CVC) cuffiato e tunnelizzato con un numero minimo di linee.
- Inserimento del CVC con tecniche di barriera sterile.  
Utilizzo della corretta igiene delle mani e delle tecniche aseptiche quando il catetere viene inserito, sostituito, maneggiato, riparato o quando il sito di inserzione del catetere viene controllato e/o medicato.
- Per coprire il sito di inserzione del catetere deve essere utilizzata una garza sterile (sostituita ogni due giorni) o una medicazione sterile trasparente semipermeabile (sostituita almeno ogni sette giorni).
- La medicazione deve essere sostituita ogni volta che si inumidisce, si stacca o si sporca o dopo l'esame del sito.
- Non devono essere applicati creme o unguenti antibiotici topici in quanto potrebbero favorire infezioni fungine e batteri resistenti agli antimicrobici.

#### *Durata di utilizzo della soluzione diluita di Remodulin*

- La durata massima di utilizzo del prodotto diluito non deve essere superiore alle 24 ore.

#### *Uso di un filtro in linea di 0,2 micron*

- Un filtro da 0,2 micron deve essere collocato tra il tubo di infusione e il raccordo del catetere e sostituito ogni 24 ore, al momento della sostituzione del serbatoio di infusione.

Due ulteriori raccomandazioni che sono potenzialmente importanti per la prevenzione di infezioni del circolo sanguigno da Gram-negativi di origine idrica sono relative alla gestione del raccordo del catetere. Queste includono:

#### *Uso di un sistema di infusione a setto diviso (senza ago) a circuito chiuso*

- L'uso di un sistema a raccordo chiuso (preferibilmente un dispositivo con setto diviso piuttosto che con valvola meccanica), assicura che il lume del catetere sia sigillato ogni volta che viene scollegato il sistema di infusione. Questo previene il rischio di esposizione alla contaminazione microbica.
- Il sistema di infusione a setto diviso (senza ago) a circuito chiuso deve essere sostituito ogni 7 giorni.

#### *Sistema di infusione con connessione di tipo luer lock*

Il rischio di contaminazione da microrganismi Gram negativi di origine idrica è probabile che sia più alto se un'interconnessione luer lock è bagnata al momento di cambiare la linea di infusione o il raccordo chiuso. Quindi:

- Va scoraggiata l'immersione del sistema di infusione nella sede di collegamento con il raccordo del catetere.
- Al momento di sostituire il dispositivo a raccordo chiuso, non ci deve essere acqua visibile nelle filettature di connessione luer lock.
- La linea di infusione deve essere scollegata dal dispositivo a raccordo chiuso solo una volta ogni 24 ore, al momento della sostituzione.

### **Somministrazione per infusione endovenosa continua tramite pompa impiantabile completamente interna allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa.**

Remodulin può essere somministrato per infusione endovenosa continua attraverso un catetere venoso centrale utilizzando una pompa impiantabile per infusione, completamente interna e inserita chirurgicamente, allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa. Tale pompa è dotata di un allarme (con avvisi in caso di occlusione e di livello di batteria basso) e di un filtro interno di 0,22 µm per limitare il rischio di infezione del circolo sanguigno. Le pompe impiantabili a velocità di infusione fissa sono disponibili con diverse opzioni di volume/diversi modelli di serbatoio per consentire l'infusione delle dosi individuali appropriate e per evitare casi di sovradosaggio o sottodosaggio. La vita di servizio del setto deve essere di minimo 500 iniezioni per la linea Riempimento e di 250 iniezioni per la linea Catetere.

Fare riferimento al manuale del produttore della pompa per istruzioni specifiche riguardanti la preparazione, il monitoraggio e il riempimento della pompa.

Sulla base dei dati sperimentali di stabilità disponibili è preferibile, ove possibile, utilizzare una concentrazione superiore a 0,5 mg/ml per riempire il serbatoio della pompa impiantabile (vedere sezione 6.3). I dettagli completi per i calcoli che includono il peso e le caratteristiche della pompa sono disponibili nel manuale del produttore della pompa.

L'infusione endovenosa continua tramite pompa impiantabile dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati che sono in grado di tollerare la procedura stessa e che hanno già dimostrato di tollerare treprostnil, che si sono stabilizzati tramite infusione di treprostnil e che rifiutano la via sottocutanea o la somministrazione endovenosa esterna o che ne sono diventati intolleranti o non idonei.

La dose iniziale tramite la pompa impiantabile è la stessa rispetto alla dose stabile somministrata con pompe per infusione esterne nel momento della transizione. La pompa impiantabile non è predisposta per l'aggiustamento iniziale della dose.

La pompa per infusione deve essere impiantata solo da medici qualificati formati sul funzionamento e sull'utilizzo del sistema di infusione.

La pompa deve essere riempita solo presso le strutture ospedaliere da parte di operatori sanitari qualificati, formati sul funzionamento e sull'utilizzo del sistema di infusione secondo il manuale le istruzioni per l'uso del fabbricante e in grado di gestire le complicazioni che potrebbero verificarsi in caso di iniezione accidentale o fuoriuscita di treprostnil negli spazi sottocutanei intorno alla pompa. Le pompe impiantabili per infusione a velocità di infusione fissa possono mostrare uno scostamento della velocità di infusione nel corso dell'utilizzo. L'impiego sicuro in ambito clinico della pompa impiantata è assicurato dal confronto con la velocità di infusione clinica effettiva misurata a ogni riempimento da un operatore sanitario che ha dimestichezza nell'utilizzo della pompa tenendo in considerazione il volume residuo del farmaco che rimane nella pompa. Il manuale del fabbricante della pompa deve essere seguito per ogni riempimento al fine di determinare le azioni opportune.

**È fondamentale comunicare ai pazienti di contattare immediatamente l'ospedale di riferimento in caso di allarme di occlusione. 4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al treprostnil o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ipertensione arteriosa polmonare correlata a sindrome venocclusiva.
- Insufficienza cardiaca congestizia dovuta a grave disfunzione del ventricolo sinistro.
- Compromissione epatica grave (Classe C di Child-Pugh).
- Ulcera gastrointestinale attiva, emorragia intracranica, ferite o altre condizioni di sanguinamento.
- Difetti valvolari congeniti o acquisiti con disfunzione miocardica clinicamente rilevanti non legati all'ipertensione polmonare.
- Cardiopatia coronarica grave o angina instabile; infarto miocardico negli ultimi sei mesi; insufficienza cardiaca scompensata se non sotto la stretta supervisione medica; aritmie gravi; eventi cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus) negli ultimi tre mesi.

**4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La decisione di iniziare la terapia con REMODULIN deve tenere in considerazione l'elevata probabilità che l'infusione continua debba essere continuata per un periodo prolungato. Quindi deve essere attentamente valutata la capacità del paziente di accettare un catetere e un dispositivo per infusione in permanenza ed esserne responsabile.

Il treprostnil è un potente vasodilatatore polmonare e sistemico. In soggetti con bassa pressione arteriosa sistemica, il trattamento con treprostnil può aumentare il rischio di ipotensione sistemica. Il trattamento non è raccomandato per pazienti con pressione arteriosa sistolica inferiore a 85 mmHg.

Si raccomanda di monitorare la pressione arteriosa sistemica e la frequenza cardiaca durante i cambiamenti di dose, interrompendo l'infusione qualora insorgano sintomi di ipotensione o si rilevi una pressione arteriosa sistolica di 85 mmHg o inferiore.

Improvvisi interruzioni del trattamento o riduzioni molto marcate della dose di REMODULIN possono causare un rebound nell'ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.2).

Se un paziente manifesta edema polmonare mentre è trattato con REMODULIN, è opportuno prendere in considerazione la possibilità di sindrome venocclusiva polmonare associata. Il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti obesi (BMI maggiore di 30 kg/m<sup>2</sup>) smaltiscono il treprostnil più lentamente.

Il beneficio del trattamento sottocutaneo con REMODULIN in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare particolarmente grave (NYHA classe funzionale IV) non è stato stabilito.

Il rapporto efficacia/sicurezza di REMODULIN non è stato studiato nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt cardiaco sinistro-destro, ipertensione portale o infezione da HIV.

Per i pazienti con danno epatico la dose deve essere valutata con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Si consiglia di prestare attenzione nelle situazioni in cui il treprostnil, inibendo l'aggregazione piastrinica, può aumentare il rischio di sanguinamento.

20 ml di questo prodotto medicinale contengono 74,96 mg di sodio, equivalente al 3,8% dell'assunzione giornaliera massima di sodio nella dieta raccomandata dall'OMS per un adulto, pari a 2 g.

La somministrazione concomitante di un inibitore dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo P450 (per esempio gemfibrozil) può aumentare l'esposizione (sia la C<sub>max</sub> e l'AUC) a treprostnil. È probabile che

una maggiore esposizione porti all'aumento degli eventi avversi associati con la somministrazione di treprostini. Si deve considerare una riduzione della dose di treprostini (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di un induttore dell'enzima CYP2C8 (per esempio rifampicina) può ridurre l'esposizione a treprostini. È probabile che un'esposizione minore riduca l'efficacia clinica. Si deve considerare un aumento della dose di treprostini (vedere paragrafo 4.5).

#### **Eventi avversi attribuibili al sistema di erogazione del farmaco per via endovenosa:**

Infezioni del circolo sanguigno associate al catetere venoso centrale e sepsi sono state riportate in pazienti trattati con Remodulin per infusione endovenosa. Tali rischi sono riconducibili al sistema di erogazione del farmaco. Un sondaggio retrospettivo del Centers for Disease Control di sette centri negli Stati Uniti che hanno utilizzato Remodulin per via endovenosa con una pompa portatile esterna per il trattamento della IAP ha rilevato una percentuale di incidenza di infezioni del circolo sanguigno catetere-correlata di 1,10 eventi per 1000 giorni di catetere. I medici dovrebbero essere consapevoli della gamma di possibili microrganismi Gram-negativi e Gram-positivi che possono infettare i pazienti con cateteri venosi centrali a lungo termine, pertanto, l'infusione continua sottocutanea di Remodulin non diluito è il modo di somministrazione di elezione.

Il rischio di infezioni, incluse le infezioni del circolo sanguigno, è significativamente inferiore con la pompa impiantabile completamente interna rispetto a quello riscontrato con la pompa portatile esterna.

Il personale clinico responsabile per la terapia deve garantire che il paziente sia completamente addestrato e competente nell'utilizzo del dispositivo di infusione scelto (vedere paragrafo 4.2).

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Associazioni da prendere in considerazione**

##### **+ Diuretici, agenti antiipertensivi o altri vasodilatatori**

La somministrazione concomitante di REMODULIN con diuretici, agenti antiipertensivi o altri vasodilatatori aumenta il rischio di ipotensione sistemica.

##### **+ Inibitori dell'aggregazione piastrinica, compresi FANS e anticoagulanti**

Il treprostini può inibire la funzione piastrinica. La somministrazione concomitante di REMODULIN e inibitori dell'aggregazione piastrinica, compresi FANS, donatori di ossido nitrico o anticoagulanti può aumentare il rischio di sanguinamento. La sorveglianza dei pazienti che assumono anticoagulanti deve essere mantenuta in stretta conformità alle comuni raccomandazioni della pratica medica nel monitoraggio di tali trattamenti. L'uso concomitante di altri inibitori piastrinici deve essere evitato nei pazienti che assumono anticoagulanti. L'infusione sottocutanea continua di treprostini non ha avuto alcun effetto sulla farmacodinamica e farmacocinetica di una singola dose (25 mg) di warfarin. Non sono disponibili dati sulle potenziali interazioni che causano un maggiore rischio di sanguinamento in caso di prescrizione del treprostini assieme a donatori di ossido nitrico.

##### **+ Furosemide**

La clearance plasmatica del treprostini può essere leggermente ridotta in pazienti trattati con furosemide. Questa interazione è probabilmente dovuta ad alcune caratteristiche metaboliche comuni ad entrambi i composti (glucuroconiugazione del gruppo carbossilato).

##### **+ Induttori/inibitori dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo P450**

*Gemfibrozil* - Studi di farmacocinetica nell'uomo con treprostini diolamina orale hanno indicato che la somministrazione concomitante di gemfibrozil, un inibitore dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo



P450, raddoppia l'esposizione a treprostinil (sia la  $C_{max}$  e l'AUC). Non è stato stabilito se la sicurezza e l'efficacia di Remodulin per via parenterale (sottocutanea o endovenosa) vengano alterate dagli inibitori del CYP2C8. Se, dopo il periodo di titolazione, viene aggiunto o sottratto un inibitore del CYP2C8 (per esempio gemfibrozil, trimetoprim e deferasirox) ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostinil.

*Rifampicina* - Studi di farmacocinetica nell'uomo con treprostinil diolamina orale hanno indicato che la somministrazione concomitante di rifampicina, un induttore dell'enzima CYP2C8, riduce l'esposizione a treprostinil (del 20% circa). Non è stato stabilito se la sicurezza e l'efficacia di Remodulin per via parenterale (sottocutanea o endovenosa) vengano alterate dalla rifampicina. Se, dopo il periodo di titolazione, viene aggiunta o sottratta rifampicina ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostinil.

Gli induttori del CYP2C8 (per esempio fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e iperico) possono ridurre l'esposizione a treprostinil. Se, dopo il periodo di titolazione, viene aggiunto o sottratto un induttore del CYP2C8 ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostinil.

#### **+ Bosentan**

In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con bosentan (250 mg/die) e treprostinil diolamina (dose orale di 2 mg/die), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche fra treprostinil e bosentan.

#### **+ Sildenafil**

In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con sildenafil (60 mg/die) e treprostinil diolamina (dose orale di 2 mg/die), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche fra treprostinil e sildenafil.

### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del treprostinil nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a stabilire gli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti potenziali rischi per l'uomo. Remodulin va utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

#### **Donne potenzialmente fertili**

Si raccomanda l'utilizzo di metodi contraccettivi durante il trattamento con REMODULIN.

#### **Allattamento**

Non è noto se il treprostinil sia escreto nel latte materno. Le donne in allattamento che assumono REMODULIN devono essere avvisate di interrompere l'allattamento al seno.

### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'inizio del trattamento o gli aggiustamenti del dosaggio possono essere accompagnati da effetti indesiderati quali ipotensione sistemica sintomatica o capogiri che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e azionare macchinari.

### **4.8. Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse osservate negli studi controllati con placebo e nell'esperienza post-commercializzazione con treprostinil sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### **Tabella delle reazioni avverse**

| Classificazione per sistemi e organi                                     | Reazione avversa  | Frequenza    |
|--|---|--------------|
| Patologie del sistema nervoso  | Cefalea   | Molto comune |
|  | Capogiri  | Comune       |
| Patologie cardiache  | Insufficienza cardiaca ad alta gittata  | Non nota     |
| Patologie vascolari  | Vasodilatazione, vampate  | Molto comune |
|  | Ipotensione   | Comune       |
|  | Evento emorragico <sup>§</sup>  | Comune       |
|  | Tromboflebite*  | Non nota     |
| Patologie gastrointestinali  | Diarrea, nausea   | Molto comune |
|  | Vomito  | Comune       |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Eruzione cutanea  | Molto comune |
|  | Prurito   | Comune       |
|  | Eruzioni cutanee generalizzate (di natura maculare o papulare)                                | Non nota     |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Dolore alla mandibola   | Molto comune |
|  | Mialgia, artralgia  | Comune       |
|  | Dolore alle estremità   | Comune       |
|  | Dolore osseo  | Non nota     |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Dolore nella sede di infusione, reazione, sanguinamento o ematoma nella sede di infusione.    | Molto comune |
|  | Edema   | Comune       |
| Patologie del sistema emolinfopoietico                                   | Trombocitopenia   | Non nota     |
| Infezioni ed infestazioni  | Infezione del flusso sanguigno associata al catetere venoso centrale, sepsi, batteriemia**    | Non nota     |
|  | Infezione nella sede di infusione, formazione di ascesso nella sede di infusione sottocutanea | Non nota     |
|  | Cellulite   | Non nota     |

\*Sono stati riferiti casi di tromboflebite associata all'infusione endovenosa periferica

\*\*Sono stati riferiti casi potenzialmente letali e letali

§Vedere paragrafo «Descrizione di eventi avversi selezionati»

#### Descrizione di eventi avversi selezionati

##### *Eventi emorragici*

Casi di sanguinamento si sono rivelati molto comuni, come era prevedibile per questa popolazione di pazienti con un'alta percentuale di pazienti trattati con anticoagulanti. A causa degli effetti sull'aggregazione piastrinica, Remodulin può aumentare il rischio di sanguinamento, come dimostrato da un aumento dell'incidenza di epistassi e sanguinamento gastrointestinale (GI) (comprese emorragia gastrointestinale, emorragia rettale, emorragia gengivale e melena) in studi clinici controllati. Sono stati riportati anche casi di emottisi, ematemesi e ematuria, ma questi si sono verificati con frequenza pari o inferiore rispetto al gruppo placebo.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite: il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9. Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio con REMODULIN sono simili agli effetti che probabilmente limitano gli aumenti di dosaggio; comprendono rossore, cefalea, ipotensione, nausea, vomito e diarrea. I pazienti che manifestano sintomi di sovradosaggio devono ridurre o interrompere immediatamente l'assunzione di treprostinil a seconda della gravità dei sintomi fino alla scomparsa di tutti i sintomi da sovradosaggio. L'assunzione deve essere ripresa con cautela, sotto controllo medico e i pazienti devono essere monitorati attentamente per evitare che i sintomi indesiderati si verifichino nuovamente.

Non è noto alcun antidoto.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI, ESCLUSA L'EPARINA codice ATC: B01A C21

**Meccanismo di azione:** Il treprostinil è un analogo della prostaciclina.

Esercita un effetto diretto di vasodilatazione sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica e inibisce l'aggregazione piastrinica.

Negli animali, gli effetti vasodilatatori riducono il volume residuo ventricolare destro e sinistro e aumentano la gittata cardiaca e la gittata sistolica. L'effetto del treprostinil sulla frequenza cardiaca negli animali varia in base al dosaggio. Non è stato osservato alcun effetto importante sulla conduzione cardiaca.

#### **Dati sull'efficacia negli adulti con ipertensione arteriosa polmonare:**

##### **Studi con Remodulin somministrato per via sottocutanea**

Sono stati svolti due studi clinici di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, con REMODULIN (treprostinil) somministrato per infusione continua sottocutanea in soggetti con ipertensione arteriosa polmonare stabile. Nei due studi clinici è stato incluso un totale di 469 adulti: 270 presentavano ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o ereditaria (gruppo treprostinil = 134 pazienti; gruppo placebo = 136 pazienti), 90 pazienti presentavano ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia del tessuto connettivo (principalmente sclerodermia) (gruppo treprostinil = 41 pazienti; gruppo placebo = 49 pazienti) e 109 pazienti presentavano ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatia congenita con shunt sinistro-destro (treprostinil = 58 pazienti; placebo = 51 pazienti). Nel valore di base, la distanza media del test del cammino di 6 minuti era di 326 metri  $\pm$  5 nel gruppo che riceveva treprostinil tramite infusione sottocutanea e 327 metri  $\pm$  6 nel gruppo che riceveva placebo. La dose di entrambi i trattamenti a confronto è stata progressivamente aumentata durante lo studio in base ai sintomi di ipertensione arteriosa polmonare e alla tolleranza clinica. La dose media raggiunta dopo 12 settimane era di 9,3 ng/kg/min nel gruppo treprostinil e di 19,1 ng/kg/min nel gruppo placebo. Dopo 12 settimane di trattamento, la variazione media nel test del cammino di 6 minuti rispetto al valore di base, calcolata sulla popolazione globale di entrambi gli studi, era di -2 metri  $\pm$  6,61 metri nei pazienti che ricevevano treprostinil e -21,8 metri  $\pm$  6,18 metri nel gruppo placebo. Questi risultati evidenziavano un effetto medio del trattamento valutato in base al test del cammino di 6 minuti di 19,7 metri ( $p = 0,0064$ ) rispetto al placebo per la popolazione globale di entrambi gli studi. I cambiamenti medi rispetto ai valori di base nei parametri emodinamici

(pressione arteriosa polmonare media (mean pulmonary arterial pressure, PAPm), pressione atriale destra (right atrial pressure, RAP), resistenza polmonare vascolare (pulmonary vascular resistance, PVR), indice cardiaco (cardiac index, CI) e saturazione venosa di ossigeno (venous oxygen saturation, SvO<sub>2</sub>) hanno mostrato la superiorità di REMODULIN rispetto al placebo. Il miglioramento dei segni e dei sintomi dell'ipertensione polmonare (sincope, capogiri, dolore toracico, affaticamento e dispnea) era statisticamente significativo ( $p < 0,0001$ ). Inoltre, l'indice di dispnea-sforzo e la scala di Borg per la dispnea sono migliorati nei pazienti trattati con REMODULIN dopo 12 settimane ( $p < 0,0001$ ). L'analisi di un criterio combinato che associava il miglioramento della capacità di esercizio fisico (test del cammino di 6 minuti) di almeno il 10% rispetto al valore di base dopo 12 settimane, un miglioramento di almeno una classe NYHA rispetto al valore di base dopo 12 settimane e assenza di deterioramento nell'ipertensione polmonare con assenza di decessi riferiti prima della settimana 12 per la popolazione globale di entrambi gli studi, ha mostrato che il numero di soggetti che rispondevano al treprostiniil era del 15,9% (37/233), rispetto al 3,4% (8/236) dei soggetti nel gruppo placebo. L'analisi del sottogruppo della popolazione globale ha dimostrato un effetto statisticamente significativo del trattamento con REMODULIN rispetto al placebo nel test del cammino di 6 minuti nella sottopopolazione di soggetti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o ereditaria ( $p=0,043$ ), ma non nella sottopopolazione di soggetti con ipertensione arteriosa polmonare associata a sclerodermia o cardiopatia congenita.

L'effetto riscontrato sull'endpoint primario (cambiamento nel test del cammino di 6 minuti dopo 12 settimane di trattamento) era inferiore rispetto a quello riscontrato nei controlli storici con bosentan, ilprost ed epoprostenolo.

Non è stato svolto alcuno studio che confrontasse direttamente l'infusione endovenosa di Remodulin ed epoprostenolo.

Non è stato svolto alcuno studio specifico in bambini con IAP.

Non sono disponibili dati derivanti dagli studi clinici controllati verso sostanze attive in pazienti con IAP.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono di solito raggiunte entro 15 - 18 ore dall'inizio dell'infusione sottocutanea o endovenosa di treprostiniil. Le concentrazioni plasmatiche di treprostiniil allo stato stazionario sono proporzionali alla dose a velocità di infusione sottocutanea da 2,5 fino a 125 ng/kg/min.

Le somministrazioni sottocutanea ed endovenosa di Remodulin si sono dimostrate bioequivalenti allo stato stazionario nella dose di 10 ng/kg/min.

L'emivita apparente media di eliminazione in seguito alla somministrazione sottocutanea è compresa tra 1,32 e 1,42 ore dopo le infusioni nell'arco di 6 ore, 4,61 ore dopo le infusioni nell'arco di 72 ore e 2,93 ore dopo le infusioni della durata di almeno tre settimane. Il volume medio di distribuzione per il treprostiniil è compreso tra 1,11 e 1,22 l/kg, e la clearance plasmatica è compresa tra 586,2 e 646,9 ml/kg/h. La clearance è minore nei soggetti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).

In uno studio condotto in volontari sani utilizzando treprostiniil radioattivo [<sup>14</sup>C], il 78,6% e il 13,4% della dose radioattiva sottocutanea sono stati recuperati rispettivamente nell'urina e nelle feci, per un periodo di 224 ore. Non è stato osservato alcun singolo metabolita importante. Nell'urina sono stati rilevati cinque metaboliti, dal 10,2% al 15,5% della dose somministrata. Questi cinque metaboliti costituivano un totale combinato del 64,4%. Tre sono prodotti dell'ossidazione e della catena laterale del 3-idrossilottile, uno è un derivato glucuroconjugato (treprostiniil glucuronide) e uno non è identificato. Solo il 3,7% della dose è stato recuperato nell'urina come farmaco originario invariato.

In uno studio farmacocinetico a dosi ripetute di sette giorni su 14 volontari sani con dosi di REMODULIN da 2,5 a 15 ng/kg/min somministrate per infusione sottocutanea, le concentrazioni di treprostiniil nel plasma allo stato stazionario raggiungevano livelli di picco due volte (rispettivamente

alla 1 e alle 10) e livelli minimi due volte (alle 7 e alle 16 rispettivamente). Le concentrazioni di picco erano approssimativamente maggiori del 20% - 30% rispetto alle concentrazioni minime.

Uno studio *in vitro* non ha dimostrato alcun potenziale inibitorio del treprostinil sugli isoenzimi microsomiali epatici umani del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A).

Inoltre, la somministrazione di treprostinil non ha avuto alcun effetto induttivo sulla proteina microsomiale epatica, sul contenuto di citocromo totale (CYP) P 450 o sull'attività degli isoenzimi CYP1A, CYP2B e CYP3A.

Gli studi di interazione dei farmaci sono stati eseguiti con paracetamolo (4 g/giorno) e warfarina (25 mg/giorno) su volontari sani. Questi studi non hanno mostrato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del treprostinil. Uno studio condotto con warfarina non ha trovato alcuna evidente interazione farmacodinamica né farmacocinetica fra treprostinil e warfarina.

Il metabolismo di treprostinil coinvolge principalmente il CYP2C8.

### **Popolazioni speciali**

#### **Compromissione epatica:**

Nei pazienti affetti da ipertensione portopolmonare e insufficienza epatica lieve (n = 4) o moderata (n = 5), la somministrazione di Remodulin ad una dose sottocutanea di 10 ng/kg/min per 150 minuti ha prodotto un aumento dell'AUC<sub>0-24h</sub> del 260% e 510%, rispettivamente, rispetto ai soggetti sani. La clearance nei pazienti con insufficienza epatica è stata ridotta fino all'80% rispetto agli adulti sani (vedere paragrafo 4.2).

#### **Insufficienza renale:**

Nei pazienti con insufficienza renale grave che richiedono trattamento dialitico (n=8) la somministrazione di una singola dose da 1 mg di treprostinil per via orale prima e dopo la dialisi non ha alterato significativamente i valori di AUC<sub>0-inf</sub> rispetto ai soggetti sani.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

In studi di 13 e 26 settimane, le infusioni sottocutanee continue di treprostinil sodio hanno causato reazioni nella sede di infusione in ratti e cani (edema/eritema, masse/gonfiori, dolore/sensibilità al tatto). Nei cani sono stati osservati gravi effetti clinici (ipoattività, emesi, feci liquide ed edema nella sede di infusione) e decesso (associata a invaginazione intestinale e prolasso rettale) con dosi  $\geq 300$  ng/kg/min. In questi animali, sono stati misurati i livelli plasmatici medi di treprostinil allo stato stazionario di 7,85 ng/ml. Livelli plasmatici di questo ordine possono essere raggiunti nell'uomo con infusioni di Remodulin  $>50$  ng/kg/min.

Poiché negli studi riproduttivi sui ratti non è stata dimostrata una sufficiente esposizione continua al treprostinil con nessun dosaggio testato, tali studi potrebbero essere insufficienti in relazione a possibili effetti su fertilità e sviluppo prenatale e postnatale.

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno del treprostinil. Gli studi di mutagenicità *in vitro* e *in vivo* non hanno mostrato effetti mutageni o clastogeni a carico del treprostinil.

Riassumendo, i dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio citrato,  
acido cloridrico,  
metacresolo,  
sodio idrossido,  
sodio cloruro,  
acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, ad eccezione di acqua sterile per iniezione o 0,9% (w/v) di cloruro di sodio iniettabile (vedere paragrafo 6.6).

### 6.3. Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale confezionato per la vendita: 3 anni

Periodo di validità del flaconcino dopo la prima apertura: 30 giorni

*Periodo di validità durante l'uso continuo con somministrazione sottocutanea*

La stabilità chimico-fisica in uso di un singolo serbatoio (siringa) di Remodulin non diluito somministrato per via sottocutanea è stata dimostrata per un massimo di 72 ore a 37 °C. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

*Periodo di validità durante l'uso con somministrazione endovenosa continua tramite pompa portatile esterna*

La stabilità chimico-fisica e microbiologica di un singolo serbatoio (siringa) di Remodulin diluito somministrato per infusione endovenosa è stata dimostrata fino a 48 ore a 37 °C a concentrazioni di 0,004 mg/ml in polivinilcloruro, polipropilene e vetro. Tuttavia, per ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno, la durata massima di utilizzo di Remodulin diluito non deve superare le 24 ore. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

*Periodo di validità durante l'uso con somministrazione endovenosa tramite pompa impiantabile allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa.*

La stabilità chimico-fisica e microbiologica di una soluzione di Remodulin diluito somministrata per infusione endovenosa è stata dimostrata fino a 35 giorni a 37 °C e a 40 °C a concentrazioni di 0,5 mg/ml in una pompa impiantabile. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

20 ml in flaconcino di vetro trasparente di tipo I sigillato con un tappo di gomma e dotato di una capsula di chiusura blu (con codifica a colori); scatola da un flaconcino.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Remodulin deve essere utilizzato **non diluito**, se somministrato per infusione sottocutanea continua (vedere paragrafo 4.2).

La soluzione di Remodulin **deve essere diluita** o con acqua sterile per iniezione o con cloruro di sodio allo 0.9% (w/v) iniettabile, se somministrato per infusione endovenosa continua (vedere paragrafo 4.2).

La soluzione di Remodulin **deve essere diluita** con cloruro di sodio allo 0,9% peso/volume iniettabile (soluzione fisiologica), se somministrato per infusione endovenosa continua tramite una pompa impiantabile inserita chirurgicamente (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

Concessionario per la vendita: Dompé farmaceutici S.p.A. – via San Martino, 12 – 20122 Milano

#### **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Remodulin 2.5 mg/ml soluzione per infusione in flaconcino di vetro da 20 ml AIC n. 037057027

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 5 dicembre 2006

Rinnovo dell'autorizzazione: 21 aprile 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REMODULIN 5 mg/ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 5 mg di treprostinil, sotto forma di treprostinil sodico.

Ciascun flaconcino da 20 ml contiene 100 mg di treprostinil, sotto forma di treprostinil sodico (sale sodico formato *in situ* durante la produzione del prodotto finito)

Eccipienti

Sodio: 78,41 mg per flaconcino da 20 ml

Per l'elenco degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione (per uso sottocutaneo o endovenoso).

Soluzione da trasparente incolore a leggermente giallognola.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) idiopatica o ereditaria per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e i sintomi della malattia in pazienti classificati come Classe funzionale III New York Heart Association (NYHA)

#### 4.3. Posologia e modo di somministrazione

REMODULIN è somministrato per infusione sottocutanea o endovenosa continua. A causa dei rischi correlati con l'utilizzo cronico del catetere venoso centrale incluse le infezioni gravi del circolo sanguigno, l'infusione sottocutanea (non diluita) è la modalità di somministrazione di elezione e l'infusione continua per via endovenosa deve essere riservata a pazienti stabili con infusione sottocutanea di treprostinil e che diventano intolleranti alla via sottocutanea e in cui questi rischi sono considerati accettabili.

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da medici esperti nel trattamento dell'ipertensione polmonare.

Posologia

#### **Adulti:**

Inizio del trattamento per pazienti senza precedente terapia con prostacicline:

Il trattamento deve essere iniziato sotto stretta supervisione medica in una struttura medica in grado di fornire cure intensive.

La velocità di infusione iniziale raccomandata è di 1,25 ng/kg/min. Se questa dose iniziale è scarsamente tollerata, la velocità di infusione deve essere ridotta a 0,625 ng/kg/min.



### Aggiustamenti della dose

La velocità di infusione deve essere aumentata sotto supervisione medica con incrementi di 1,25 ng/kg/min alla settimana per le prime quattro settimane di trattamento e quindi di 2,5 ng/kg/min alla settimana.

La dose deve essere adeguata su base individuale e sotto supervisione medica al fine di ottenere una dose di mantenimento in grado di ridurre la sintomatologia e che sia allo stesso tempo ben tollerata dal paziente.

Durante le 12 settimane degli studi principali, l'efficacia era garantita solo se la dose veniva aumentata in media 3-4 volte al mese. L'obiettivo degli aggiustamenti del dosaggio cronico è stabilire una dose alla quale i sintomi dell'ipertensione arteriosa polmonare migliorano, riducendo nel contempo al minimo gli effetti farmacologici eccessivi di Remodulin.

Gli effetti, indesiderati, quali rossore, cefalea, ipotensione, nausea, vomito e diarrea, dipendono in genere dalla dose di treprostinil somministrata. Possono scomparire con la prosecuzione del trattamento, ma nel caso persistano o diventino intollerabili per il paziente, è possibile ridurre la velocità di infusione per ridurre l'intensità.

Durante le fasi di follow-up degli studi clinici le dosi medie raggiunte sono state di 26 ng/kg/min dopo 12 mesi, di 36 ng/kg/min dopo 24 mesi e di 42 ng/kg/min dopo 48 mesi.

Per i pazienti affetti da obesità (con un peso  $\geq 30\%$  in più rispetto al proprio peso ideale), la dose iniziale e gli incrementi delle dosi successive devono essere basati sul loro peso ideale.

L'interruzione brusca o una riduzione importante e improvvisa della dose di Remodulin può causare un effetto rebound in ipertensione arteriosa polmonare. Si raccomanda pertanto di evitare l'interruzione della terapia con Remodulin e di ri-iniziare l'infusione il più presto possibile dopo una brusca riduzione della dose o dopo l'interruzione accidentale. La strategia ottimale per reintrodurre l'infusione di Remodulin deve essere determinata caso per caso, da personale medico qualificato. Nella maggior parte dei casi, dopo un'interruzione di un paio d'ore, la ripresa dell'infusione di Remodulin può avvenire utilizzando la stessa percentuale di dose; interruzioni per periodi più lunghi possono richiedere un ulteriore aggiustamento della dose di Remodulin.

### **Anziani**

Negli studi clinici effettuati su Remodulin non è stato incluso un numero sufficiente di pazienti con età pari o superiore ai 65 anni tale da stabilire se essi rispondono diversamente rispetto ai pazienti più giovani. In un'analisi farmacocinetica (FC) di popolazione, la clearance plasmatica di treprostinil era ridotta del 20%. In generale, la dose per un paziente anziano deve essere selezionata con cautela, prendendo in considerazione la maggiore frequenza di ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o altre terapie farmacologiche.

### **Bambini e adolescenti**

Sono disponibili solo pochi dati su pazienti con età inferiore ai 18 anni. Gli studi clinici disponibili non provano se l'efficacia e la sicurezza dello schema posologico raccomandato per gli adulti possano essere estrapolate a bambini e adolescenti.

### **Popolazioni a rischio**

#### Compromissione epatica

La presenza di treprostinil nel plasma (area sottesa alla curva concentrazione di plasma - tempo; AUC) aumenta del 260%-510% in caso di compromissione epatica da lieve a moderata, rispettivamente di classe A e B di Child-Pugh. La clearance plasmatica di treprostinil è risultata ridotta fino all'80% nei soggetti che presentavano compromissione epatica da lieve a moderata. Si consiglia pertanto di prestare attenzione nel trattamento di pazienti con compromissione epatica a causa del rischio di aumento di esposizione sistemica che potrebbe ridurre la tollerabilità e portare ad un incremento negli effetti indesiderati dose correlati.

La dose iniziale di Remodulin deve essere ridotta a 0,625 ng/kg/min e gli incrementi devono essere effettuati con cautela.

#### Danno renale

Non è necessario **effettuare aggiustamenti di dose** nei pazienti con insufficienza renale. Treprostinil non viene eliminato mediante dialisi [vedere *Proprietà farmacocinetiche (5.2)*].

#### **Metodo di passaggio al trattamento con epoprostenolo per via endovenosa**

Quando è necessario il passaggio all'epoprostenolo per via endovenosa, la fase di transizione deve essere svolta sotto stretta supervisione medica. A fini indicativi può essere utile considerare il seguente schema di transizione suggerito per il trattamento. Le infusioni di treprostinil devono essere prima ridotte lentamente di 2,5 ng/kg/min. Dopo almeno un'ora alla nuova dose di treprostinil, si può iniziare il trattamento con epoprostenolo ad una dose massima di 2 ng/kg/min. Ridurre quindi la dose di treprostinil ad intervalli successivi di almeno 2 ore, e allo stesso tempo aumentare gradualmente la dose di epoprostenolo dopo aver mantenuto la dose iniziale per almeno un'ora.

#### **Modo di somministrazione:**

#### **Somministrazione per infusione sottocutanea continua**

REMODULIN è somministrato per infusione sottocutanea continua attraverso un catetere sottocutaneo utilizzando una pompa per infusione portatile.

Al fine di evitare potenziali interruzioni nell'erogazione del farmaco, il paziente deve avere accesso ad una pompa di infusione di riserva e a più set per infusione sottocutanea nel caso l'apparecchiatura di somministrazione dovesse essere soggetta ad un malfunzionamento accidentale.

La pompa di infusione portatile utilizzata per somministrare per via sottocutanea REMODULIN non diluito dovrà essere:

- 1) piccola e leggera,
- 2) in grado di regolare le velocità di infusione con incrementi di circa 0,002 ml/h,
- 3) dotata di allarmi di occlusione, batteria in esaurimento, errore di programmazione e malfunzionamento del motore,
- 4) accurata entro +/- 6% della velocità di erogazione programmata
- 5) guidata da pressione positiva (continua o pulsata).

Il serbatoio deve essere fatto in polivinile cloruro, polipropilene o vetro.

I pazienti devono essere istruiti in modo appropriato sull'utilizzo e la programmazione della pompa, il collegamento e la cura del set per infusione.

Il lavaggio della cannula di infusione mentre questa è collegata al paziente può provocare un sovradosaggio accidentale.

Le velocità di infusione  $\nabla$  (ml/h) sono calcolate utilizzando la seguente formula:

$$\nabla \text{ (ml/h)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times P \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{concentrazione di REMODULIN (mg/ml)}]$$

D = dose prescritta espressa in ng/kg/min

P = Peso corporeo del paziente espresso in kg

REMODULIN è disponibile in concentrazioni di 1, 2.5, 5 e 10 mg/ml.

In infusione sottocutanea REMODULIN viene somministrato **senza ulteriore diluizione** ad una velocità di infusione sottocutanea (ml/h) calcolata sulla base della dose assunta dal paziente (ng/kg/min), del peso (kg) e della concentrazione (mg/ml) del flaconcino di REMODULIN usato. Durante l'uso, si può somministrare un singolo serbatoio (siringa) di REMODULIN non diluito sull'arco di 72 ore alla temperatura di 37°. La velocità di infusione sottocutanea si calcola con la seguente formula:

$$\text{Velocità di infusione sottocutanea (ml/h)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006^*}{\text{concentrazione del flaconcino di Remodulin (mg/ml)}}$$

\*Fattore di conversione  $0,00006 = 60 \text{ min/ora} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

Esempi di calcolo della velocità di **infusione sottocutanea**:

**Esempio 1:**

Per un individuo di 60 kg, per somministrare la dose iniziale raccomandata di 1,25 ng/kg/min con il flaconcino di REMODULIN da 1 mg/ml, la velocità di infusione si calcola come segue:

$$\text{Velocità di infusione sottocutanea (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

**Esempio 2:**

Per un individuo di 65 kg, per somministrare una dose di 40 ng/kg/min con il flaconcino di REMODULIN da 5 mg/ml, la velocità di infusione si calcola come segue:

$$\text{Velocità di infusione sottocutanea (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

La Tabella 1 fornisce indicazioni per velocità di erogazione dell'infusione **sottocutanea** di REMODULIN di 5 mg/ml per pazienti di peso corporeo diverso corrispondenti a dosi per unità di peso corporeo fino a 80 ng/kg/min.

**Tabella 1**

**Impostazione della velocità di infusione della pompa sottocutanea (ml/h) per REMODULIN ad una concentrazione di treprostinil di 5 mg/ml**

| Dose (ng/kg/min) | Peso del paziente (kg) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                  | 35                     | 40    | 45    | 50    | 55    | 60    | 65    | 70    | 75    | 80    | 85    | 90    | 95    | 100   |
| 10               | 0.004                  | 0.005 | 0.005 | 0.006 | 0.007 | 0.007 | 0.008 | 0.008 | 0.009 | 0.010 | 0.010 | 0.011 | 0.011 | 0.012 |
| 12.5             | 0.005                  | 0.006 | 0.007 | 0.008 | 0.008 | 0.009 | 0.010 | 0.011 | 0.011 | 0.012 | 0.013 | 0.014 | 0.014 | 0.015 |
| 15               | 0.006                  | 0.007 | 0.008 | 0.009 | 0.010 | 0.011 | 0.012 | 0.013 | 0.014 | 0.014 | 0.015 | 0.016 | 0.017 | 0.018 |
| 17.5             | 0.007                  | 0.008 | 0.009 | 0.011 | 0.012 | 0.013 | 0.014 | 0.015 | 0.016 | 0.017 | 0.018 | 0.019 | 0.020 | 0.021 |
| 20               | 0.008                  | 0.010 | 0.011 | 0.012 | 0.013 | 0.014 | 0.016 | 0.017 | 0.018 | 0.019 | 0.020 | 0.022 | 0.023 | 0.024 |
| 22.5             | 0.009                  | 0.011 | 0.012 | 0.014 | 0.015 | 0.016 | 0.018 | 0.019 | 0.020 | 0.022 | 0.023 | 0.024 | 0.026 | 0.027 |
| 25               | 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 |
| 27.5             | 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 |
| 30               | 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 |
| 32.5             | 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 |
| 35               | 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 |
| 37.5             | 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 |
| 40               | 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 |
| 42.5             | 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 |
| 45               | 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 |
| 47.5             | 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 |
| 50               | 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 |
| 55               | 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 |
| 60               | 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 |
| 65               | 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 |
| 70               | 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 |
| 75               | 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 |
| 80               | 0.034                  | 0.038 | 0.043 | 0.048 | 0.053 | 0.058 | 0.062 | 0.067 | 0.072 | 0.077 | 0.082 | 0.086 | 0.091 | 0.096 |

**Le aree ombreggiate indicano la massima velocità di infusione supportata da una siringa cambiata ogni tre giorni**

**Somministrazione per infusione endovenosa continua con una pompa portatile esterna**

REMODULIN è somministrato per infusione endovenosa continua attraverso un catetere venoso centrale utilizzando una pompa per infusione portatile esterna. Può essere anche somministrato temporaneamente attraverso un catetere venoso periferico posizionato in una grande vena. L'uso dell'infusione periferica per più di qualche ora può essere associato ad un aumento del rischio di tromboflebite (vedere sezione 4.8).

Al fine di evitare potenziali interruzioni nell'erogazione del farmaco, il paziente deve avere accesso ad una pompa di infusione di riserva e a più set per infusione sottocutanea nel caso l'apparecchiatura di somministrazione dovesse essere soggetta ad un malfunzionamento accidentale.

La pompa di infusione portatile esterna utilizzata per somministrare per via endovenosa REMODULIN diluito dovrà:

- 1) essere piccola e leggera,
- 2) essere in grado di regolare le velocità di infusione con incrementi di circa 0,05 ml/h. Le velocità di infusione devono essere comprese tra 0,4 e 2 ml all'ora.
- 3) dotata di allarmi di occlusione/assenza di erogazione, batteria in esaurimento, errore di programmazione e malfunzionamento del motore,
- 4) accurata entro +/- 6% o superiore della dose oraria
- 5) guidata a pressione positiva. Il serbatoio deve essere in polivinilcloruro, polipropilene o vetro.

**Remodulin deve essere diluito con acqua sterile o per iniezione o con cloruro di sodio allo 0.9% (w/v) per iniezione** ed è somministrato per via endovenosa mediante infusione continua, attraverso un catetere venoso centrale posizionato chirurgicamente o temporaneamente attraverso un catetere venoso periferico, utilizzando una pompa per infusione progettata per la somministrazione di farmaci per via endovenosa.

Quando si utilizzano una pompa portatile esterna per infusione ed un serbatoio appropriati, deve essere prima selezionata una velocità di infusione endovenosa predeterminata per consentire un periodo di infusione desiderato. La durata massima di utilizzo di Remodulin diluito deve essere non oltre 24 ore (vedere paragrafo 6.3).

I serbatoi tipici del sistema di infusione endovenosa hanno volumi di ml 20, 50 o 100 ml. Dopo la determinazione della velocità di infusione endovenosa richiesta (ml/h) e della dose (ng/kg/min) e peso (kg) del paziente, la concentrazione di Remodulin diluito per via endovenosa (mg/ml) può essere calcolata con la seguente formula:

### **Fase 1**

$$\text{Concentrazione di Remodulin endovenoso (mg/ml)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006}{\text{Velocità di infusione endovenosa (ml/h)}}$$

La quantità di Remodulin necessaria per ottenere la concentrazione richiesta diluita per via endovenosa per un determinato volume del serbatoio può essere calcolata utilizzando la seguente formula:

### **Fase 2**

$$\text{Quantità di Remodulin (ml)} = \frac{\text{Concentrazione di Remodulin diluito endovenoso (mg/ml)}}{\text{Concentrazione del flaconcino di Remodulin (mg/ml)}} \times \text{Volume totale di soluzione di Remodulin diluita nel serbatoio (ml)}$$

La quantità calcolata di Remodulin viene quindi aggiunta al serbatoio con un volume sufficiente di diluente (acqua sterile per iniezione o cloruro di sodio allo 0,9%) per ottenere il volume desiderato totale nel serbatoio.

Gli esempi di calcolo per l'*infusione endovenosa* sono i seguenti:

### **Esempio 3:**

Per un individuo di 60 kg, ad una dose di 5 ng/kg/min, con una velocità di infusione endovenosa predeterminata di 1 ml/h ed un serbatoio di 50 ml, la concentrazione di soluzione di Remodulin endovenoso diluito si calcola come segue:

### **Fase 1**

$$\begin{array}{l} \text{Concentrazione} \\ \text{di Remodulin} \\ \text{endovenoso} \\ \text{diluito} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ \text{(18.000 ng/ml)}$$

La quantità di Remodulin (con flaconcini da 1 mg/ml) necessaria per una concentrazione finale di Remodulin diluito di 0,018 mg/ml ed un volume totale di 50 ml viene calcolata come segue:

**Fase 2**

$$\begin{array}{l} \text{Quantità di Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

La concentrazione di Remodulin endovenoso diluito per il paziente nell'Esempio 3 viene preparata aggiungendo 0,9 ml di Remodulin 1 mg/ml ad un serbatoio idoneo insieme ad un volume di diluente sufficiente per ottenere un volume totale di 50 ml nel serbatoio. La velocità di flusso della pompa per questo esempio viene impostata a 1 ml/h.

**Esempio 4:**

Per un individuo di 75 kg ad una dose di 30 ng/kg/min, con una velocità di infusione endovenosa predeterminata di 2 ml/h ed un serbatoio di 100 ml, la concentrazione di soluzione di Remodulin endovenoso diluito si calcola come segue:

**Fase 1**

$$\begin{array}{l} \text{Concentrazione} \\ \text{di Remodulin} \\ \text{endovenoso} \\ \text{diluito} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67.500 ng/ml)}$$

La quantità di Remodulin (con flaconcini da 2,5 mg/ml) necessaria per una concentrazione finale di Remodulin diluito di 0,0675 mg/ml ed un volume totale di 100 ml viene calcolata come segue:

**Fase 2**

$$\begin{array}{l} \text{Quantità di Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

La concentrazione di Remodulin endovenoso diluito per il paziente nell'Esempio 4 viene preparata aggiungendo 2,7 ml di Remodulin 2,5 mg/ml ad un serbatoio idoneo insieme ad un volume di diluente sufficiente per ottenere un volume totale di 100 ml nel serbatoio. La velocità di flusso della pompa per questo esempio viene impostata a 2 ml/h.

La Tabella 2 fornisce indicazioni per Remodulin 5 mg/ml per il volume (ml) di Remodulin da diluire in serbatoi da 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocità di infusioni rispettive 0,4, 1 o 2 ml/h) per pazienti di peso corporeo diverso corrispondenti a dosi fino a 80 ng/kg/min.

Tabella 2

| Volume (ml) di Remodulin 5 mg/ml da diluire in cartucce o siringhe<br>Cartucce da 20 ml (velocità di infusione 0,4 ml/h), 50 ml (velocità di infusione 1 ml/h), 100 ml (velocità di infusione 2 ml/h) |                        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dose (ng/kg/min)  | Peso del paziente (kg) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|   | 25                     | 30    | 35    | 40    | 45    | 50    | 55    | 60    | 65    | 70    | 75    | 80    | 85    | 90    | 95    | 100   |
| 10  | 0.150                  | 0.180 | 0.210 | 0.240 | 0.270 | 0.300 | 0.330 | 0.360 | 0.390 | 0.420 | 0.450 | 0.480 | 0.510 | 0.540 | 0.570 | 0.600 |
| 12.5  | 0.188                  | 0.225 | 0.263 | 0.300 | 0.338 | 0.375 | 0.413 | 0.450 | 0.488 | 0.525 | 0.563 | 0.600 | 0.638 | 0.675 | 0.713 | 0.750 |
| 15  | 0.225                  | 0.270 | 0.315 | 0.360 | 0.405 | 0.450 | 0.495 | 0.540 | 0.585 | 0.630 | 0.675 | 0.720 | 0.765 | 0.810 | 0.855 | 0.900 |
| 17.5  | 0.263                  | 0.315 | 0.368 | 0.420 | 0.473 | 0.525 | 0.578 | 0.630 | 0.683 | 0.735 | 0.788 | 0.840 | 0.893 | 0.945 | 0.998 | 1.050 |
| 20  | 0.300                  | 0.360 | 0.420 | 0.480 | 0.540 | 0.600 | 0.660 | 0.720 | 0.780 | 0.840 | 0.900 | 0.960 | 1.020 | 1.080 | 1.140 | 1.200 |
| 22.5  | 0.338                  | 0.405 | 0.473 | 0.540 | 0.608 | 0.675 | 0.743 | 0.810 | 0.878 | 0.945 | 1.013 | 1.080 | 1.148 | 1.215 | 1.283 | 1.350 |
| 25  | 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 |
| 27.5  | 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 |
| 30  | 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 |
| 32.5  | 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 |
| 35  | 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 |
| 37.5  | 0.563                  | 0.675 | 0.788 | 0.900 | 1.013 | 1.125 | 1.238 | 1.350 | 1.463 | 1.575 | 1.688 | 1.800 | 1.913 | 2.025 | 2.138 | 2.250 |
| 40  | 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 |
| 42.5  | 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 |
| 45  | 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 |
| 47.5  | 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 |
| 50  | 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 |
| 55  | 0.825                  | 0.990 | 1.155 | 1.320 | 1.485 | 1.650 | 1.815 | 1.980 | 2.145 | 2.310 | 2.475 | 2.640 | 2.805 | 2.970 | 3.135 | 3.300 |
| 60  | 0.900                  | 1.080 | 1.260 | 1.440 | 1.620 | 1.800 | 1.980 | 2.160 | 2.340 | 2.520 | 2.700 | 2.880 | 3.060 | 3.240 | 3.420 | 3.600 |
| 65  | 0.975                  | 1.170 | 1.365 | 1.560 | 1.755 | 1.950 | 2.145 | 2.340 | 2.535 | 2.730 | 2.925 | 3.120 | 3.315 | 3.510 | 3.705 | 3.900 |
| 70  | 1.050                  | 1.260 | 1.470 | 1.680 | 1.890 | 2.100 | 2.310 | 2.520 | 2.730 | 2.940 | 3.150 | 3.360 | 3.570 | 3.780 | 3.990 | 4.200 |
| 75  | 1.125                  | 1.350 | 1.575 | 1.800 | 2.025 | 2.250 | 2.475 | 2.700 | 2.925 | 3.150 | 3.375 | 3.600 | 3.825 | 4.050 | 4.275 | 4.500 |
| 80  | 1.200                  | 1.440 | 1.680 | 1.920 | 2.160 | 2.400 | 2.640 | 2.880 | 3.120 | 3.360 | 3.600 | 3.840 | 4.080 | 4.320 | 4.560 | 4.800 |

**Addestramento dei pazienti trattati con infusione endovenosa continua con una pompa portatile esterna**

Il personale clinico responsabile per la terapia deve garantire che il paziente sia completamente addestrato e competente a utilizzare il dispositivo di infusione scelto. Il periodo di istruzione personale e supervisione deve continuare fino a quando il paziente non venga giudicato competente a modificare infusioni, modificare la velocità di infusione secondo le istruzioni ed essere in grado di gestire i comuni allarmi del dispositivo. I pazienti devono essere addestrati sulle appropriate tecniche asettiche per la preparazione del serbatoio di infusione di Remodulin e per il priming della linea di infusione e della connessione. Devono essere messe a disposizione del paziente linee guida scritte, sotto forma di istruzioni del fabbricante delle pompe o di consigli specifici da parte del medico. Queste devono includere le normali azioni richieste per l'erogazione del farmaco, i consigli su come gestire le occlusioni e gli altri allarmi della pompa e i dettagli di chi contattare in caso di emergenza.

**Ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno legate al catetere quando si utilizza una pompa portatile esterna**

Particolare attenzione deve essere prestata ai punti seguenti per ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno correlate al catetere in pazienti che ricevono Remodulin tramite infusione endovenosa quando si utilizza una pompa portatile esterna (vedere paragrafo 4.4). Questi consigli sono in linea con le attuali linee guida di ottimale pratica clinica per la prevenzione delle infezioni del circolo sanguigno correlate al catetere e comprendono:

#### *Principi generali*

- Uso di un catetere venoso centrale (CVC) cuffiato e tunnelizzato con un numero minimo di linee.
- Inserimento del CVC con tecniche di barriera sterile.
- Utilizzo della corretta igiene delle mani e delle tecniche asettiche quando il catetere viene inserito, sostituito, maneggiato, riparato o quando il sito di inserzione del catetere viene controllato e/o medicato.
- Per coprire il sito di inserzione del catetere deve essere utilizzata una garza sterile (sostituita ogni due giorni) o una medicazione sterile trasparente semipermeabile (sostituita almeno ogni sette giorni).
- La medicazione deve essere sostituita ogni volta che si inumidisce, si stacca o si sporca o dopo l'esame del sito.
- Non devono essere applicati creme o unguenti antibiotici topici in quanto potrebbero favorire infezioni fungine e batteri resistenti agli antimicrobici.

#### *Durata di utilizzo della soluzione diluita di Remodulin*

- La durata massima di utilizzo del prodotto diluito non deve essere superiore alle 24 ore.

#### *Uso di un filtro in linea di 0,2 micron*

- Un filtro da 0,2 micron deve essere collocato tra il tubo di infusione e il raccordo del catetere e sostituito ogni 24 ore, al momento della sostituzione del serbatoio di infusione.

Due ulteriori raccomandazioni che sono potenzialmente importanti per la prevenzione di infezioni del circolo sanguigno da Gram-negativi di origine idrica, sono relative alla gestione del raccordo del catetere. Queste includono:

#### *Uso di un sistema di infusione a setto diviso (senza ago) a circuito chiuso*

- L'uso di un sistema a raccordo chiuso (preferibilmente un dispositivo con setto diviso piuttosto che con valvola meccanica), assicura che il lume del catetere sia sigillato ogni volta che viene scollegato il sistema di infusione. Questo previene il rischio di esposizione alla contaminazione microbica.
- Il sistema di infusione a setto diviso (senza ago) a circuito chiuso deve essere sostituito ogni 7 giorni.

#### *Sistema di infusione con connessione di tipo luer lock*

Il rischio di contaminazione da microrganismi Gram negativi di origine idrica è probabile che sia più alto se un'interconnessione luer lock è bagnata al momento di cambiare la linea di infusione o il raccordo chiuso. Quindi:

- Va scoraggiata l'immersione del sistema di infusione nella sede di collegamento con il raccordo del catetere.
- Al momento di sostituire il dispositivo a raccordo chiuso, non ci deve essere acqua visibile nelle filettature di connessione luer lock.



- La linea di infusione deve essere scollegata dal dispositivo a raccordo chiuso solo una volta ogni 24 ore, al momento della sostituzione.

### **Somministrazione per infusione endovenosa continua tramite pompa impiantabile completamente interna allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa.**

Remodulin può essere somministrato per infusione endovenosa continua attraverso un catetere venoso centrale utilizzando una pompa impiantabile per infusione, completamente interna e inserita chirurgicamente, allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa. Tale pompa è dotata di un allarme (con avvisi in caso di occlusione e di livello di batteria basso) e di un filtro interno di 0,22 µm per limitare il rischio di infezione del circolo sanguigno. Le pompe impiantabili a velocità di infusione fissa sono disponibili con diverse opzioni di volume/diversi modelli di serbatoio per consentire l'infusione delle dosi individuali appropriate e per evitare casi di sovradosaggio o sottodosaggio. La vita di servizio del setto deve essere di minimo 500 iniezioni per la linea Riempimento e di 250 iniezioni per la linea Catetere.

Fare riferimento al manuale del produttore della pompa per istruzioni specifiche riguardanti la preparazione, il monitoraggio e il riempimento della pompa.

Sulla base dei dati sperimentali di stabilità disponibili è preferibile, ove possibile, utilizzare una concentrazione superiore a 0,5 mg/ml per riempire il serbatoio della pompa impiantabile (vedere sezione 6.3). I dettagli completi per i calcoli che includono il peso e le caratteristiche della pompa sono disponibili nel manuale del produttore della pompa.

L'infusione endovenosa continua tramite pompa impiantabile dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati che sono in grado di tollerare la procedura stessa e che hanno già dimostrato di tollerare treprostnil, che si sono stabilizzati tramite infusione di treprostnil e che rifiutano la via sottocutanea o la somministrazione endovenosa esterna o che ne sono diventati intolleranti o non idonei.

La dose iniziale tramite la pompa impiantabile è la stessa rispetto alla dose stabile somministrata con pompe per infusione esterne nel momento della transizione. La pompa impiantabile non è predisposta per l'aggiustamento iniziale della dose.

La pompa per infusione deve essere impiantata solo da medici qualificati formati sul funzionamento e sull'utilizzo del sistema di infusione.

La pompa deve essere riempita solo presso le strutture ospedaliere da parte di operatori sanitari qualificati, formati sul funzionamento e sull'utilizzo del sistema di infusione secondo il manuale le istruzioni per l'uso del fabbricante e in grado di gestire le complicazioni che potrebbero verificarsi in caso di iniezione accidentale o fuoriuscita di treprostnil negli spazi sottocutanei intorno alla pompa. Le pompe impiantabili per infusione a velocità di infusione fissa possono mostrare uno scostamento della velocità di infusione nel corso dell'utilizzo. L'impiego sicuro in ambito clinico della pompa impiantata è assicurato dal confronto con la velocità di infusione clinica effettiva misurata a ogni riempimento da un operatore sanitario che ha dimestichezza nell'utilizzo della pompa tenendo in considerazione il volume residuo del farmaco che rimane nella pompa. Il manuale del fabbricante della pompa deve essere seguito per ogni riempimento al fine di determinare le azioni opportune.

È fondamentale comunicare ai pazienti di contattare immediatamente l'ospedale di riferimento in caso di allarme di occlusione.

### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al treprostnil o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ipertensione arteriosa polmonare correlata a sindrome venocclusiva.
- Insufficienza cardiaca congestizia dovuta a grave disfunzione del ventricolo sinistro.

- Compromissione epatica grave (Classe C di Child-Pugh).
- Ulcera gastrointestinale attiva, emorragia intracranica, ferite o altre condizioni di sanguinamento.
- Difetti valvolari congeniti o acquisiti con disfunzione miocardica clinicamente rilevanti non legati all'ipertensione polmonare.
- Cardiopatia coronarica grave o angina instabile; infarto miocardico negli ultimi sei mesi; insufficienza cardiaca scompensata se non sotto la stretta supervisione medica; aritmie gravi; eventi cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus) negli ultimi tre mesi.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La decisione di iniziare la terapia con REMODULIN deve tenere in considerazione l'elevata probabilità che l'infusione continua debba essere continuata per un periodo prolungato. Quindi deve essere attentamente valutata la capacità del paziente di accettare un catetere e un dispositivo per infusione in permanenza ed esserne responsabile.

Il treprostinil è un potente vasodilatatore polmonare e sistemico. In soggetti con bassa pressione arteriosa sistemica, il trattamento con treprostinil può aumentare il rischio di ipotensione sistemica. Il trattamento non è raccomandato per pazienti con pressione arteriosa sistolica inferiore a 85 mmHg.

Si raccomanda di monitorare la pressione arteriosa sistemica e la frequenza cardiaca durante i cambiamenti di dose, interrompendo l'infusione qualora insorgano sintomi di ipotensione o si rilevi una pressione arteriosa sistolica di 85 mmHg o inferiore.

Improvvisi interruzioni del trattamento o riduzioni molto marcate della dose di REMODULIN possono causare un rebound nell'ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.2).

Se un paziente manifesta edema polmonare mentre è trattato con REMODULIN, è opportuno prendere in considerazione la possibilità di sindrome venoclusiva polmonare associata. Il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti obesi (BMI maggiore di 30 kg/m<sup>2</sup>) smaltiscono il treprostinil più lentamente.

Il beneficio del trattamento sottocutaneo con REMODULIN in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare particolarmente grave (NYHA classe funzionale IV) non è stato stabilito.

Il rapporto efficacia/sicurezza di REMODULIN non è stato studiato nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt cardiaco sinistro-destro, ipertensione portale o infezione da HIV.

Per i pazienti con danno epatico la dose deve essere valutata con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Si consiglia di prestare attenzione nelle situazioni in cui il treprostinil, inibendo l'aggregazione piastrinica, può aumentare il rischio di sanguinamento.

20 ml di questo prodotto medicinale contengono 78,41 mg di sodio, equivalente al 4% dell'assunzione giornaliera massima di sodio nella dieta raccomandata dall'OMS per un adulto, pari a 2 g.

La somministrazione concomitante di un inibitore dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo P450 (per esempio gemfibrozil) può aumentare l'esposizione (sia la C<sub>max</sub> e l'AUC) a treprostinil. È probabile che una maggiore esposizione porti all'aumento degli eventi avversi associati con la somministrazione di treprostinil. Si deve considerare una riduzione della dose di treprostinil (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di un induttore dell'enzima CYP2C8 (per esempio rifampicina) può ridurre l'esposizione a treprostinil. È probabile che un'esposizione minore riduca l'efficacia clinica. Si deve considerare un aumento della dose di treprostinil (vedere paragrafo 4.5).

Eventi avversi attribuibili al sistema di erogazione del farmaco per via endovenosa:

Infezioni del circolo sanguigno associate al catetere venoso centrale e sepsi sono state riportate in pazienti trattati con Remodulin per infusione endovenosa. Tali rischi sono riconducibili al sistema di erogazione del farmaco. Un sondaggio retrospettivo del Centers for Disease Control di sette centri negli Stati Uniti che hanno utilizzato Remodulin per via endovenosa con una pompa portatile esterna per il trattamento della IAP ha rilevato una percentuale di incidenza di infezioni del circolo sanguigno catetere-correlata di 1,10 eventi per 1000 giorni di catetere. I medici dovrebbero essere consapevoli della gamma di possibili microrganismi Gram-negativi e Gram-positivi che possono infettare i pazienti con cateteri venosi centrali a lungo termine, pertanto, l'infusione continua sottocutanea di Remodulin non diluito è il modo di somministrazione di elezione.

Il rischio di infezioni, incluse le infezioni del circolo sanguigno, è significativamente inferiore con la pompa impiantabile completamente interna rispetto a quello riscontrato con la pompa portatile esterna.

Il personale clinico responsabile per la terapia deve garantire che il paziente sia completamente addestrato e competente nell'utilizzo del dispositivo di infusione scelto (vedere paragrafo 4.2).

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Associazioni da prendere in considerazione**

##### **+ Diuretici, agenti antiipertensivi o altri vasodilatatori**

La somministrazione concomitante di REMODULIN con diuretici, agenti antiipertensivi o altri vasodilatatori aumenta il rischio di ipotensione sistemica.

##### **+ Inibitori dell'aggregazione piastrinica, compresi FANS e anticoagulanti**

Il treprostnil può inibire la funzione piastrinica. La somministrazione concomitante di REMODULIN e inibitori dell'aggregazione piastrinica, compresi FANS, donatori di ossido nitrico o anticoagulanti può aumentare il rischio di sanguinamento. La sorveglianza dei pazienti che assumono anticoagulanti deve essere mantenuta in stretta conformità alle comuni raccomandazioni della pratica medica nel monitoraggio di tali trattamenti. L'uso concomitante di altri inibitori piastrinici deve essere evitato nei pazienti che assumono anticoagulanti. L'infusione sottocutanea continua di treprostnil non ha avuto alcun effetto sulla farmacodinamica e farmacocinetica di una singola dose (25 mg) di warfarin. Non sono disponibili dati sulle potenziali interazioni che causano un maggiore rischio di sanguinamento in caso di prescrizione del treprostnil assieme a donatori di ossido nitrico.

##### **+ Furosemide**

La clearance plasmatica del treprostnil può essere leggermente ridotta in pazienti trattati con furosemide. Questa interazione è probabilmente dovuta ad alcune caratteristiche metaboliche comuni ad entrambi i composti (glucuroconiugazione del gruppo carbossilato).

##### **+ Induttori/inibitori dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo P450**

*Gemfibrozil* - Studi di farmacocinetica nell'uomo con treprostnil diolamina orale hanno indicato che la somministrazione concomitante di gemfibrozil, un inibitore dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo P450, raddoppia l'esposizione a treprostnil (sia la  $C_{max}$  e l'AUC). Non è stato stabilito se la sicurezza e l'efficacia di Remodulin per via parenterale (sottocutanea o endovenosa) vengano alterate dagli inibitori del CYP2C8. Se, dopo il periodo di titolazione, viene aggiunto o sottratto un inibitore del CYP2C8 (per esempio gemfibrozil, trimetoprim e deferasirox) ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostnil.

*Rifampicina* - Studi di farmacocinetica nell'uomo con treprostnil diolamina orale hanno indicato che la somministrazione concomitante di rifampicina, un induttore dell'enzima CYP2C8, riduce l'esposizione a treprostnil (del 20% circa). Non è stato stabilito se la sicurezza e l'efficacia di Remodulin per via parenterale (sottocutanea o endovenosa) vengano alterate dalla rifampicina. Se,

dopo il periodo di titolazione, viene aggiunta o sottratta rifampicina ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostinil.

Gli induttori del CYP2C8 (per esempio fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e iperico) possono ridurre l'esposizione a treprostinil. Se, dopo il periodo di titolazione, viene aggiunto o sottratto un induttore del CYP2C8 ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostinil.

#### + **Bosentan**

In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con bosentan (250 mg/die) e treprostinil diolamina (dose orale di 2 mg/die), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche fra treprostinil e bosentan.

#### + **Sildenafil**

In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con sildenafil (60 mg/die) e treprostinil diolamina (dose orale di 2 mg/die), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche fra treprostinil e sildenafil.

### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del treprostinil nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a stabilire gli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti potenziali rischi per l'uomo. Remodulin va utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

#### Donne potenzialmente fertili

Si raccomanda l'utilizzo di metodi contraccettivi durante il trattamento con REMODULIN.

#### **Allattamento**

Non è noto se il treprostinil sia escreto nel latte materno. Le donne in allattamento che assumono REMODULIN devono essere avvisate di interrompere l'allattamento al seno.

### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'inizio del trattamento o gli aggiustamenti del dosaggio possono essere accompagnati da effetti indesiderati quali ipotensione sistemica sintomatica o capogiri che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e azionare macchinari.

### **4.8. Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse osservate negli studi controllati con placebo e nell'esperienza post-commercializzazione con treprostinil sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Tabella delle reazioni avverse

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b> | <b>Reazione avversa</b>                | <b>Frequenza</b> |
|---|--|------------------|
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>        | Cefalea                                | Molto comune     |
|   | Capogiri                               | Comune           |
| <b>Patologie cardiache</b>                  | Insufficienza cardiaca ad alta gittata | Non nota         |

|   |   |              |
|---|---|--------------|
| <b>Patologie vascolari</b>  | Vasodilatazione, vampate  | Molto comune |
|   | Ipotensione   | Comune       |
|   | Evento emorragico <sup>§</sup>  | Comune       |
|   | Tromboflebite*  | Non nota     |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  | Diarrea, nausea   | Molto comune |
|   | Vomito  | Comune       |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          | Eruzione cutanea  | Molto comune |
|   | Prurito   | Comune       |
|   | Eruzioni cutanee generalizzate (di natura maculare o papulare)                                | Non nota     |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        | Dolore alla mandibola   | Molto comune |
|   | Mialgia, artralgia  | Comune       |
|   | Dolore alle estremità   | Comune       |
|   | Dolore osseo  | Non nota     |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> | Dolore nella sede di infusione, reazione, sanguinamento o ematoma nella sede di infusione.    | Molto comune |
|   | Edema   | Comune       |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>                                   | Trombocitopenia   | Non nota     |
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>  | Infezione del flusso sanguigno associata al catetere venoso centrale, sepsi, batteriemia**    | Non nota     |
|   | Infezione nella sede di infusione, formazione di ascesso nella sede di infusione sottocutanea | Non nota     |
|   | Cellulite   | Non nota     |

\*Sono stati riferiti casi di tromboflebite associata all'infusione endovenosa periferica

\*\*Sono stati riferiti casi potenzialmente letali e letali

§Vedere paragrafo «Descrizione di eventi avversi selezionati»

#### Descrizione di eventi avversi selezionati

##### *Eventi emorragici*

Casi di sanguinamento si sono rivelati molto comuni, come era prevedibile per questa popolazione di pazienti con un'alta percentuale di pazienti trattati con anticoagulanti. A causa degli effetti sull'aggregazione piastrinica, Remodulin può aumentare il rischio di sanguinamento, come dimostrato da un aumento dell'incidenza di epistassi e sanguinamento gastrointestinale (GI) (comprese emorragia gastrointestinale, emorragia rettale, emorragia gengivale e melena) in studi clinici controllati. Sono stati riportati anche casi di emottisi, ematemesi e ematuria, ma questi si sono verificati con frequenza pari o inferiore rispetto al gruppo placebo.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite: il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9. Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio con REMODULIN sono simili agli effetti che probabilmente limitano gli aumenti di dosaggio; comprendono rossore, cefalea, ipotensione, nausea, vomito e diarrea. I pazienti che manifestano sintomi di sovradosaggio devono ridurre o interrompere immediatamente l'assunzione di treprostinil a seconda della gravità dei sintomi fino alla scomparsa di tutti i sintomi da sovradosaggio. L'assunzione deve essere ripresa con cautela, sotto controllo medico e i pazienti devono essere monitorati attentamente per evitare che i sintomi indesiderati si verifichino nuovamente.

Non è noto alcun antidoto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI, ESCLUSA L'EPARINA codice ATC: B01A C21

**Meccanismo di azione:** Il treprostinil è un analogo della prostaciclina.

Esercita un effetto diretto di vasodilatazione sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica e inibisce l'aggregazione piastrinica.

Negli animali, gli effetti vasodilatatori riducono il volume residuo ventricolare destro e sinistro e aumentano la gittata cardiaca e la gittata sistolica. L'effetto del treprostinil sulla frequenza cardiaca negli animali varia in base al dosaggio. Non è stato osservato alcun effetto importante sulla conduzione cardiaca.

### Dati sull'efficacia negli adulti con ipertensione arteriosa polmonare:

#### Studi con Remodulin somministrato per via sottocutanea

Sono stati svolti due studi clinici di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, con REMODULIN (treprostinil) somministrato per infusione continua sottocutanea in soggetti con ipertensione arteriosa polmonare stabile. Nei due studi clinici è stato incluso un totale di 469 adulti: 270 presentavano ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o ereditaria (gruppo treprostinil = 134 pazienti; gruppo placebo = 136 pazienti), 90 pazienti presentavano ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia del tessuto connettivo (principalmente sclerodermia) (gruppo treprostinil = 41 pazienti; gruppo placebo = 49 pazienti) e 109 pazienti presentavano ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatia congenita con shunt sinistro-destro (treprostinil = 58 pazienti; placebo = 51 pazienti). Nel valore di base, la distanza media del test del cammino di 6 minuti era di 326 metri  $\pm$  5 nel gruppo che riceveva treprostinil tramite infusione sottocutanea e 327 metri  $\pm$  6 nel gruppo che riceveva placebo. La dose di entrambi i trattamenti a confronto è stata progressivamente aumentata durante lo studio in base ai sintomi di ipertensione arteriosa polmonare e alla tolleranza clinica. La dose media raggiunta dopo 12 settimane era di 9,3 ng/kg/min nel gruppo treprostinil e di 19,1 ng/kg/min nel gruppo placebo. Dopo 12 settimane di trattamento, la variazione media nel test del cammino di 6 minuti rispetto al valore di base, calcolata sulla popolazione globale di entrambi gli studi, era di -2 metri  $\pm$  6,61 metri nei pazienti che ricevevano treprostinil e -21,8 metri  $\pm$  6,18 metri nel gruppo placebo. Questi risultati evidenziavano un effetto medio del trattamento valutato in base al test del cammino di 6 minuti di 19,7 metri ( $p = 0,0064$ ) rispetto al placebo per la popolazione globale di entrambi gli studi. I cambiamenti medi rispetto ai valori di base nei parametri emodinamici (pressione arteriosa polmonare media (mean pulmonary arterial pressure, PAPm), pressione atriale destra (right atrial pressure, RAP), resistenza polmonare vascolare (pulmonary vascular resistance, PVR), indice cardiaco (cardiac index, CI) e saturazione venosa di ossigeno (venous oxygen saturation, SvO<sub>2</sub>) hanno mostrato la superiorità di REMODULIN rispetto al placebo. Il miglioramento dei segni e dei sintomi dell'ipertensione polmonare (sincope, capogiri, dolore toracico, affaticamento e dispnea) era statisticamente significativo ( $p < 0,0001$ ). Inoltre, l'indice di dispnea-sforzo e la scala di Borg per la dispnea sono migliorati nei pazienti trattati con REMODULIN dopo 12 settimane ( $p < 0,0001$ ).

L'analisi di un criterio combinato che associava il miglioramento della capacità di esercizio fisico (test del cammino di 6 minuti) di almeno il 10% rispetto al valore di base dopo 12 settimane, un miglioramento di almeno una classe NYHA rispetto al valore di base dopo 12 settimane e assenza di deterioramento nell'ipertensione polmonare con assenza di decessi riferiti prima della settimana 12 per la popolazione globale di entrambi gli studi, ha mostrato che il numero di soggetti che rispondevano al treprostini era del 15,9% (37/233), rispetto al 3,4% (8/236) dei soggetti nel gruppo placebo. L'analisi del sottogruppo della popolazione globale ha dimostrato un effetto statisticamente significativo del trattamento con REMODULIN rispetto al placebo nel test del cammino di 6 minuti nella sottopopolazione di soggetti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o ereditaria ( $p=0,043$ ), ma non nella sottopopolazione di soggetti con ipertensione arteriosa polmonare associata a sclerodermia o cardiopatia congenita.

L'effetto riscontrato sull'endpoint primario (cambiamento nel test del cammino di 6 minuti dopo 12 settimane di trattamento) era inferiore rispetto a quello riscontrato nei controlli storici con bosentan, ilprost ed epoprostenolo.

Non è stato svolto alcuno studio che confrontasse direttamente l'infusione endovenosa di Remodulin ed epoprostenolo.

Non è stato svolto alcuno studio specifico in bambini con IAP.

Non sono disponibili dati derivanti dagli studi clinici controllati verso sostanze attive in pazienti con IAP.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono di solito raggiunte entro 15 - 18 ore dall'inizio dell'infusione sottocutanea o endovenosa di treprostini. Le concentrazioni plasmatiche di treprostini allo stato stazionario sono proporzionali alla dose a velocità di infusione sottocutanea da 2,5 fino a 125 ng/kg/min.

Le somministrazioni sottocutanea ed endovenosa di Remodulin si sono dimostrate bioequivalenti allo stato stazionario nella dose di 10 ng/kg/min.

L'emivita apparente media di eliminazione in seguito alla somministrazione sottocutanea è compresa tra 1,32 e 1,42 ore dopo le infusioni nell'arco di 6 ore, 4,61 ore dopo le infusioni nell'arco di 72 ore e 2,93 ore dopo le infusioni della durata di almeno tre settimane. Il volume medio di distribuzione per il treprostini è compreso tra 1,11 e 1,22 l/kg, e la clearance plasmatica è compresa tra 586,2 e 646,9 ml/kg/h. La clearance è minore nei soggetti obesi ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ).

In uno studio condotto in volontari sani utilizzando treprostini radioattivo [ $^{14}\text{C}$ ], il 78,6% e il 13,4% della dose radioattiva sottocutanea sono stati recuperati rispettivamente nell'urina e nelle feci, per un periodo di 224 ore. Non è stato osservato alcun singolo metabolita importante. Nell'urina sono stati rilevati cinque metaboliti, dal 10,2% al 15,5% della dose somministrata. Questi cinque metaboliti costituivano un totale combinato del 64,4%. Tre sono prodotti dell'ossidazione e della catena laterale del 3-idrossilottile, uno è un derivato glucuroconjugato (treprostini glucuronide) e uno non è identificato. Solo il 3,7% della dose è stato recuperato nell'urina come farmaco originario invariato.

In uno studio farmacocinetico a dosi ripetute di sette giorni su 14 volontari sani con dosi di REMODULIN da 2,5 a 15 ng/kg/min somministrate per infusione sottocutanea, le concentrazioni di treprostini nel plasma allo stato stazionario raggiungevano livelli di picco due volte (rispettivamente alla 1 e alle 10) e livelli minimi due volte (alle 7 e alle 16 rispettivamente). Le concentrazioni di picco erano approssimativamente maggiori del 20% - 30% rispetto alle concentrazioni minime.

Uno studio *in vitro* non ha dimostrato alcun potenziale inibitorio del treprostini sugli isoenzimi microsomiali epatici umani del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A).

Inoltre, la somministrazione di treprostinil non ha avuto alcun effetto induttivo sulla proteina microsomiale epatica, sul contenuto di citocromo totale (CYP) P 450 o sull'attività degli isoenzimi CYP1A, CYP2B e CYP3A.

Gli studi di interazione dei farmaci sono stati eseguiti con paracetamolo (4 g/giorno) e warfarina (25 mg/giorno) su volontari sani. Questi studi non hanno mostrato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del treprostinil. Uno studio condotto con warfarina non ha trovato alcuna evidente interazione farmacodinamica né farmacocinetica fra treprostinil e warfarina.

Il metabolismo di treprostinil coinvolge principalmente il CYP2C8.

### **Popolazioni speciali**

#### Compromissione epatica:

Nei pazienti affetti da ipertensione portopolmonare e insufficienza epatica lieve (n = 4) o moderata (n = 5), la somministrazione di Remodulin ad una dose sottocutanea di 10 ng/kg/min per 150 minuti ha prodotto un aumento dell'AUC<sub>0-24h</sub> del 260% e 510%, rispettivamente, rispetto ai soggetti sani. La clearance nei pazienti con insufficienza epatica è stata ridotta fino all'80% rispetto agli adulti sani (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale grave che richiedono trattamento dialitico (n=8) la somministrazione di una singola dose da 1 mg di treprostinil per via orale prima e dopo la dialisi non ha alterato significativamente i valori di AUC<sub>0-inf</sub> rispetto ai soggetti sani.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

In studi di 13 e 26 settimane, le infusioni sottocutanee continue di treprostinil sodio hanno causato reazioni nella sede di infusione in ratti e cani (edema/eritema, masse/gonfiori, dolore/sensibilità al tatto). Nei cani sono stati osservati gravi effetti clinici (ipoattività, emesi, feci liquide ed edema nella sede di infusione) e decesso (associata a invaginazione intestinale e prollasso rettale) con dosi  $\geq 300$  ng/kg/min. In questi animali, sono stati misurati i livelli plasmatici medi di treprostinil allo stato stazionario di 7,85 ng/ml. Livelli plasmatici di questo ordine possono essere raggiunti nell'uomo con infusioni di Remodulin  $>50$  ng/kg/min.

Poiché negli studi riproduttivi sui ratti non è stata dimostrata una sufficiente esposizione continua al treprostinil con nessun dosaggio testato, tali studi potrebbero essere insufficienti in relazione a possibili effetti su fertilità e sviluppo prenatale e postnatale.

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno del treprostinil. Gli studi di mutagenicità *in vitro* e *in vivo* non hanno mostrato effetti mutageni o clastogeni a carico del treprostinil.

Riassumendo, i dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato,  
acido cloridrico,  
metacresolo,  
sodio idrossido,  
sodio cloruro,



acqua per preparazioni iniettabili.

## 6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, ad eccezione di acqua sterile per iniezione o 0,9% (w/v) di cloruro di sodio iniettabile (vedere paragrafo 6.6).

## 6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale confezionato per la vendita: 3 anni

Periodo di validità del flaconcino dopo la prima apertura: 30 giorni

*Periodo di validità durante l'uso continuo con somministrazione sottocutanea*

La stabilità chimico-fisica in uso di un singolo serbatoio (siringa) di Remodulin non diluito somministrato per via sottocutanea è stata dimostrata per un massimo di 72 ore a 37 °C. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

*Periodo di validità durante l'uso con somministrazione endovenosa continua tramite pompa portatile esterna*

La stabilità chimico-fisica e microbiologica di un singolo serbatoio (siringa) di Remodulin diluito somministrato per infusione endovenosa è stata dimostrata fino a 48 ore a 37 °C a concentrazioni di 0,004 mg/ml in polivinilcloruro, polipropilene e vetro. Tuttavia, per ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno la durata massima di utilizzo di Remodulin diluito non deve superare le 24 ore. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

*Periodo di validità durante l'uso con somministrazione endovenosa tramite pompa impiantabile allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa.*

La stabilità chimico-fisica e microbiologica di una soluzione di Remodulin diluito somministrata per infusione endovenosa è stata dimostrata fino a 35 giorni a 37 °C e a 40 °C a concentrazioni di 0,5 mg/ml in una pompa impiantabile. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

## 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5. Natura e contenuto del contenitore

20 ml in flaconcino di vetro trasparente di tipo I sigillato con un tappo di gomma e dotato di una capsula di chiusura verde (con codifica a colori); scatola da un flaconcino.

## 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Remodulin deve essere utilizzato **non diluito**, se somministrato per infusione sottocutanea continua (vedere paragrafo 4.2).

La soluzione di Remodulin **deve essere diluita** o con acqua sterile per iniezione o con cloruro di sodio allo 0,9% (w/v) iniettabile, se somministrato per infusione endovenosa continua (vedere paragrafo 4.2).

La soluzione di Remodulin **deve essere diluita** con cloruro di sodio allo 0,9% peso/volume iniettabile (soluzione fisiologica), se somministrato per infusione endovenosa continua tramite una pompa impiantabile inserita chirurgicamente (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

Concessionario per la vendita: Dompé farmaceutici S.p.A. – via San Martino, 12 – 20122 Milano

#### **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Remodulin 5 mg/ml soluzione per infusione in flaconcino di vetro da 20 ml AIC n. 037057039

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 5 dicembre 2006

Rinnovo dell'autorizzazione: 21 aprile 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REMODULIN 10 mg/ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 10 mg di treprostini, sotto forma di treprostini sodico

Ciascun flaconcino da 20 ml contiene 200 mg di treprostini, sotto forma di treprostini sodico (sale sodico formato *in situ* durante la produzione del prodotto finito).

#### Eccipienti

Sodio: 74,85 mg per flaconcino da 20 ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione (per uso sottocutaneo o endovenoso).

Soluzione da trasparente incolore a leggermente giallognola.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) idiopatica o ereditaria per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e i sintomi della malattia in pazienti classificati come Classe funzionale III New York Heart Association (NYHA)

#### 4.4. Posologia e modo di somministrazione

REMODULIN è somministrato per infusione sottocutanea o endovenosa continua. A causa dei rischi correlati con l'utilizzo cronico del catetere venoso centrale, incluse le infezioni gravi del circolo sanguigno, l'infusione sottocutanea (non diluita) è la modalità di somministrazione di elezione e l'infusione continua per via endovenosa deve essere riservata a pazienti stabili con infusione sottocutanea di treprostini e che diventano intolleranti alla via sottocutanea e in cui questi rischi sono considerati accettabili.

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da medici esperti nel trattamento dell'ipertensione polmonare.

Posologia

#### Adulti:

Inizio del trattamento per pazienti senza precedente terapia con prostacicline :

Il trattamento deve essere iniziato sotto stretta supervisione medica in una struttura medica in grado di fornire cure intensive.

La velocità di infusione iniziale raccomandata è di 1,25 ng/kg/min. Se questa dose iniziale è scarsamente tollerata, la velocità di infusione deve essere ridotta a 0,625 ng/kg/min.

#### Aggiustamenti della dose

La velocità di infusione deve essere aumentata sotto supervisione medica con incrementi di 1,25 ng/kg/min alla settimana per le prime quattro settimane di trattamento e quindi di 2,5 ng/kg/min alla settimana.

La dose deve essere adeguata su base individuale e sotto supervisione medica al fine di ottenere una dose di mantenimento in grado di ridurre la sintomatologia e che sia allo stesso tempo ben tollerata dal paziente.

Durante le 12 settimane degli studi principali, l'efficacia era garantita solo se la dose veniva aumentata in media 3-4 volte al mese. L'obiettivo degli aggiustamenti del dosaggio cronico è stabilire una dose alla quale i sintomi dell'ipertensione arteriosa polmonare migliorano, riducendo nel contempo al minimo gli effetti farmacologici eccessivi di Remodulin.

Gli effetti, indesiderati, quali rossore, cefalea, ipotensione, nausea, vomito e diarrea, dipendono in genere dalla dose di treprostnil somministrata. Possono scomparire con la prosecuzione del trattamento, ma nel caso persistano o diventino intollerabili per il paziente, è possibile ridurre la velocità di infusione per ridurre l'intensità.

Durante le fasi di follow-up degli studi clinici le dosi medie raggiunte sono state di 26 ng/kg/min dopo 12 mesi, di 36 ng/kg/min dopo 24 mesi e di 42 ng/kg/min dopo 48 mesi.

Per i pazienti affetti da obesità (con un peso  $\geq 30\%$  in più rispetto al proprio peso ideale), la dose iniziale e gli incrementi delle dosi successive devono essere basati sul loro peso ideale.

L'interruzione brusca o una riduzione importante e improvvisa della dose di Remodulin può causare un effetto rebound in ipertensione arteriosa polmonare. Si raccomanda pertanto di evitare l'interruzione della terapia con Remodulin e di ri-iniziare l'infusione il più presto possibile dopo una brusca riduzione della dose o dopo l'interruzione accidentale. La strategia ottimale per reintrodurre l'infusione di Remodulin deve essere determinata caso per caso, da personale medico qualificato. Nella maggior parte dei casi, dopo un'interruzione di un paio d'ore, la ripresa dell'infusione di Remodulin può avvenire utilizzando la stessa percentuale di dose; interruzioni per periodi più lunghi possono richiedere un ulteriore aggiustamento della dose di Remodulin.

#### Anziani

Negli studi clinici effettuati su Remodulin non è stato incluso un numero sufficiente di pazienti con età pari o superiore ai 65 anni tale da stabilire se essi rispondono diversamente rispetto ai pazienti più giovani. In un'analisi farmacocinetica (FC) di popolazione, la clearance plasmatica di treprostnil era ridotta del 20%. In generale, la dose per un paziente anziano deve essere selezionata con cautela, prendendo in considerazione la maggiore frequenza di ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o altre terapie farmacologiche.

#### Bambini e adolescenti

Sono disponibili solo pochi dati su pazienti con età inferiore ai 18 anni. Gli studi clinici disponibili non provano se l'efficacia e la sicurezza dello schema posologico raccomandato per gli adulti possano essere estrapolate a bambini e adolescenti.

#### Popolazioni a rischio

##### Compromissione epatica

La presenza di treprostnil nel plasma (area sottesa alla curva concentrazione di plasma - tempo; AUC) aumenta del 260%-510% in caso di compromissione epatica da lieve a moderata, rispettivamente di classe A e B di Child-Pugh. La clearance plasmatica di treprostnil è risultata ridotta

fino all'80% nei soggetti che presentavano compromissione epatica da lieve a moderata. Si consiglia pertanto di prestare attenzione nel trattamento di pazienti con compromissione epatica a causa del rischio di aumento di esposizione sistemica che potrebbe ridurre la tollerabilità e portare ad un incremento negli effetti indesiderati dose correlati.

La dose iniziale di Remodulin deve essere ridotta a 0,625 ng/kg/min e gli incrementi devono essere effettuati con cautela.

#### Danno renale

Non è necessario **effettuare aggiustamenti di** dose nei pazienti con insufficienza renale. Treprostinil non viene eliminato mediante dialisi [vedere Proprietà farmacocinetiche (5.2)].

#### **Metodo di passaggio al trattamento con epoprostenolo per via endovenosa**

Quando è necessario il passaggio all'epoprostenolo per via endovenosa, la fase di transizione deve essere svolta sotto stretta supervisione medica. A fini indicativi può essere utile considerare il seguente schema di transizione suggerito per il trattamento. Le infusioni di treprostinil devono essere prima ridotte lentamente di 2,5 ng/kg/min. Dopo almeno un'ora alla nuova dose di treprostinil, si può iniziare il trattamento con epoprostenolo ad una dose massima di 2 ng/kg/min. Ridurre quindi la dose di treprostinil ad intervalli successivi di almeno 2 ore, e allo stesso tempo aumentare gradualmente la dose di epoprostenolo dopo aver mantenuto la dose iniziale per almeno un'ora.

#### **Modo di somministrazione**

##### **Somministrazione per infusione sottocutanea continua**

REMODULIN è somministrato per infusione sottocutanea continua attraverso un catetere sottocutaneo utilizzando una pompa per infusione portatile.

Al fine di evitare potenziali interruzioni nell'erogazione del farmaco, il paziente deve avere accesso ad una pompa di infusione di riserva e a più set per infusione sottocutanea nel caso l'apparecchiatura di somministrazione dovesse essere soggetta ad un malfunzionamento accidentale.

La pompa di infusione portatile utilizzata per somministrare per via sottocutanea REMODULIN non diluito dovrà essere:

- 1) piccola e leggera,
- 2) in grado di regolare le velocità di infusione con incrementi di circa 0,002 ml/h,
- 3) dotata di allarmi di occlusione, batteria in esaurimento, errore di programmazione e malfunzionamento del motore,
- 4) accurata entro +/- 6% della velocità di erogazione programmata
- 5) guidata da pressione positiva (continua o pulsata).

Il serbatoio deve essere fatto in polivinile cloruro, polipropilene o vetro.

I pazienti devono essere istruiti in modo appropriato sull'utilizzo e la programmazione della pompa, il collegamento e la cura del set per infusione.

Il lavaggio della cannula di infusione mentre questa è collegata al paziente può provocare un sovradosaggio accidentale.

Le velocità di infusione  $\nabla$  (ml/h) sono calcolate utilizzando la seguente formula:

$$\nabla \text{ (ml/h)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times P \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{concentrazione di REMODULIN (mg/ml)}]$$

D = dose prescritta espressa in ng/kg/min

P = Peso corporeo del paziente espresso in kg

REMODULIN è disponibile in concentrazioni di 1, 2.5, 5 e 10 mg/ml.

In infusione sottocutanea REMODULIN viene somministrato **senza ulteriore diluizione** ad una velocità di infusione sottocutanea (ml/h) calcolata sulla base della dose assunta dal paziente (ng/kg/min), del peso (kg) e della concentrazione (mg/ml) del flaconcino di REMODULIN usato. Durante l'uso, si può somministrare un singolo serbatoio (siringa) di REMODULIN non diluito sull'arco di 72 ore alla temperatura di 37°. La velocità di infusione sottocutanea si calcola con la seguente formula:

$$\begin{array}{l} \text{Velocità di} \\ \text{Infusione} \\ \text{sottocutanea} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Dose} \\ \text{(ng/kg/min)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Peso} \\ \text{(kg)} \end{array} \times 0,00006^*}{\begin{array}{l} \text{concentrazione del flaconcino di Remodulin} \\ \text{(mg/ml)} \end{array}}$$

\*Fattore di conversione  $0,00006 = 60 \text{ min/ora} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

Esempi di calcolo della velocità di **infusione sottocutanea**:

**Esempio 1:**

Per un individuo di 60 kg, per somministrare la dose iniziale raccomandata di 1,25 ng/kg/min con il flaconcino di REMODULIN da 1 mg/ml, la velocità di infusione si calcola come segue:

$$\begin{array}{l} \text{Velocità di} \\ \text{infusione} \\ \text{sottocutanea} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

**Esempio 2:**

Per un individuo di 65 kg, per somministrare una dose di 40 ng/kg/min con il flaconcino di REMODULIN da 5 mg/ml, la velocità di infusione si calcola come segue:

$$\begin{array}{l} \text{Velocità di} \\ \text{infusione} \\ \text{sottocutanea} \\ \text{(ml/h)} \end{array} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

La Tabella 1 fornisce indicazioni per velocità di erogazione dell'infusione **sottocutanea** di REMODULIN di 10 mg/ml per pazienti di peso corporeo diverso corrispondenti a dosi per unità di peso corporeo fino a 155 ng/kg/min.

**Tabella 1**

**Impostazione della velocità di infusione della pompa sottocutanea (ml/h) per REMODULIN ad una concentrazione di treprostilil di 10 mg/ml**

| Dose (ng/kg/min) | Peso del paziente (kg) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
|------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
|                  | 35                     | 40    | 45    | 50    | 55    | 60    | 65    | 70    | 75    | 80    | 85    | 90    | 95    | 100   |  |
| 50               | 0.011                  | 0.012 | 0.014 | 0.015 | 0.017 | 0.018 | 0.020 | 0.021 | 0.023 | 0.024 | 0.026 | 0.027 | 0.029 | 0.030 |  |
| 55               | 0.012                  | 0.013 | 0.015 | 0.017 | 0.018 | 0.020 | 0.021 | 0.023 | 0.025 | 0.026 | 0.028 | 0.030 | 0.031 | 0.033 |  |
| 60               | 0.013                  | 0.014 | 0.016 | 0.018 | 0.020 | 0.022 | 0.023 | 0.025 | 0.027 | 0.029 | 0.031 | 0.032 | 0.034 | 0.036 |  |
| 65               | 0.014                  | 0.016 | 0.018 | 0.020 | 0.021 | 0.023 | 0.025 | 0.027 | 0.029 | 0.031 | 0.033 | 0.035 | 0.037 | 0.039 |  |
| 70               | 0.015                  | 0.017 | 0.019 | 0.021 | 0.023 | 0.025 | 0.027 | 0.029 | 0.032 | 0.034 | 0.036 | 0.038 | 0.040 | 0.042 |  |
| 75               | 0.016                  | 0.018 | 0.020 | 0.023 | 0.025 | 0.027 | 0.029 | 0.032 | 0.034 | 0.036 | 0.038 | 0.041 | 0.043 | 0.045 |  |
| 80               | 0.017                  | 0.019 | 0.022 | 0.024 | 0.026 | 0.029 | 0.031 | 0.034 | 0.036 | 0.038 | 0.041 | 0.043 | 0.046 | 0.048 |  |
| 85               | 0.018                  | 0.020 | 0.023 | 0.026 | 0.028 | 0.031 | 0.033 | 0.036 | 0.038 | 0.041 | 0.043 | 0.046 | 0.048 | 0.051 |  |
| 90               | 0.019                  | 0.022 | 0.024 | 0.027 | 0.030 | 0.032 | 0.035 | 0.038 | 0.041 | 0.043 | 0.046 | 0.049 | 0.051 | 0.054 |  |
| 95               | 0.020                  | 0.023 | 0.026 | 0.029 | 0.031 | 0.034 | 0.037 | 0.040 | 0.043 | 0.046 | 0.048 | 0.051 | 0.054 | 0.057 |  |
| 100              | 0.021                  | 0.024 | 0.027 | 0.030 | 0.033 | 0.036 | 0.039 | 0.042 | 0.045 | 0.048 | 0.051 | 0.054 | 0.057 | 0.060 |  |
| 105              | 0.022                  | 0.025 | 0.028 | 0.032 | 0.035 | 0.038 | 0.041 | 0.044 | 0.047 | 0.050 | 0.054 | 0.057 | 0.060 | 0.063 |  |
| 110              | 0.023                  | 0.026 | 0.030 | 0.033 | 0.036 | 0.040 | 0.043 | 0.046 | 0.050 | 0.053 | 0.056 | 0.059 | 0.063 | 0.066 |  |
| 115              | 0.024                  | 0.028 | 0.031 | 0.035 | 0.038 | 0.041 | 0.045 | 0.048 | 0.052 | 0.055 | 0.059 | 0.062 | 0.066 | 0.069 |  |
| 120              | 0.025                  | 0.029 | 0.032 | 0.036 | 0.040 | 0.043 | 0.047 | 0.050 | 0.054 | 0.058 | 0.061 | 0.065 | 0.068 | 0.072 |  |
| 125              | 0.026                  | 0.030 | 0.034 | 0.038 | 0.041 | 0.045 | 0.049 | 0.053 | 0.056 | 0.060 | 0.064 | 0.068 | 0.071 | 0.075 |  |
| 130              | 0.027                  | 0.031 | 0.035 | 0.039 | 0.043 | 0.047 | 0.051 | 0.055 | 0.059 | 0.062 | 0.066 | 0.070 | 0.074 | 0.078 |  |
| 135              | 0.028                  | 0.032 | 0.036 | 0.041 | 0.045 | 0.049 | 0.053 | 0.057 | 0.061 | 0.065 | 0.069 | 0.073 | 0.077 | 0.081 |  |
| 140              | 0.029                  | 0.034 | 0.038 | 0.042 | 0.046 | 0.050 | 0.055 | 0.059 | 0.063 | 0.067 | 0.071 | 0.076 | 0.080 | 0.084 |  |
| 145              | 0.030                  | 0.035 | 0.039 | 0.044 | 0.048 | 0.052 | 0.057 | 0.061 | 0.065 | 0.070 | 0.074 | 0.078 | 0.083 | 0.087 |  |
| 150              | 0.032                  | 0.036 | 0.041 | 0.045 | 0.050 | 0.054 | 0.059 | 0.063 | 0.068 | 0.072 | 0.077 | 0.081 | 0.086 | 0.090 |  |
| 155              | 0.033                  | 0.037 | 0.042 | 0.047 | 0.051 | 0.056 | 0.060 | 0.065 | 0.070 | 0.074 | 0.079 | 0.084 | 0.088 | 0.093 |  |

**Le aree ombreggiate indicano la massima velocità di infusione supportata da una siringa cambiata ogni tre giorni**

**Somministrazione per infusione endovenosa continua con una pompa portatile esterna**

REMODULIN è somministrato per infusione endovenosa continua attraverso un catetere venoso centrale utilizzando una pompa per infusione portatile esterna. Può essere anche somministrato temporaneamente attraverso un catetere venoso periferico posizionato in una grande vena. L'uso dell'infusione periferica per più di qualche ora può essere associato ad un aumento del rischio di tromboflebite (vedere sezione 4.8).

Al fine di evitare potenziali interruzioni nell'erogazione del farmaco, il paziente deve avere accesso ad una pompa di infusione di riserva e a più set per infusione sottocutanea nel caso l'apparecchiatura di somministrazione dovesse essere soggetta ad un malfunzionamento accidentale.

La pompa di infusione portatile esterna utilizzata per somministrare per via endovenosa REMODULIN diluito dovrà:

- 1) essere piccola e leggera,
- 2) essere in grado di regolare le velocità di infusione con incrementi di circa 0,05 ml/h. Le velocità di infusione devono essere comprese tra 0,4 e 2 ml all'ora.
- 3) dotata di allarmi di occlusione/assenza di erogazione, batteria in esaurimento, errore di programmazione e malfunzionamento del motore,
- 4) accurata entro +/- 6% o superiore della dose oraria

5) guidata a pressione positiva. Il serbatoio deve essere in polivinilcloruro, polipropilene o vetro.

**Remodulin deve essere diluito con acqua sterile o per iniezione o con cloruro di sodio allo 0.9% (w/v) per iniezione** ed è somministrato per via endovenosa mediante infusione continua, attraverso un catetere venoso centrale posizionato chirurgicamente o temporaneamente attraverso un catetere venoso periferico, utilizzando una pompa per infusione progettata per la somministrazione di farmaci per via endovenosa.

Quando si utilizzano una pompa per infusione portatile esterna ed un serbatoio appropriati, deve essere prima selezionata una velocità di infusione endovenosa predeterminata per consentire un periodo di infusione desiderato. La durata massima di utilizzo di Remodulin diluito deve essere non oltre 24 ore (vedere paragrafo 6.3).

I serbatoi tipici del sistema di infusione endovenosa hanno volumi di ml 20, 50 o 100 ml. Dopo la determinazione della velocità di infusione endovenosa richiesta (ml/h) e della dose (ng/kg/min) e peso (kg) del paziente, la concentrazione di Remodulin diluito per via endovenosa (mg/ml) può essere calcolata con la seguente formula:

#### Fase 1

$$\text{Concentrazione di Remodulin endovenoso (mg/ml)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006}{\text{Velocità di infusione endovenosa (ml/h)}}$$

La quantità di Remodulin necessaria per ottenere la concentrazione richiesta diluita per via endovenosa per un determinato volume del serbatoio può essere calcolata utilizzando la seguente formula:

#### Fase 2

$$\text{Quantità di Remodulin (ml)} = \frac{\text{Concentrazione di Remodulin diluito endovenoso (mg/ml)}}{\text{Concentrazione del flaconcino di Remodulin (mg/ml)}} \times \text{Volume totale di soluzione di Remodulin diluita nel serbatoio (ml)}$$

La quantità calcolata di Remodulin viene quindi aggiunta al serbatoio con un volume sufficiente di diluente (acqua sterile per iniezione o cloruro di sodio allo 0,9%) per ottenere il volume desiderato totale nel serbatoio.

Gli esempi di calcolo per l'*infusione endovenosa* sono i seguenti:

#### Esempio 3:

Per un individuo di 60 kg, ad una dose di 5 ng/kg/min, con una velocità di infusione endovenosa predeterminata di 1 ml/h ed un serbatoio di 50 ml, la concentrazione di soluzione di Remodulin endovenoso diluito si calcola come segue:



### Fase 1

$$\begin{array}{l} \text{Concentrazione} \\ \text{di Remodulin} \\ \text{endovenoso} \\ \text{diluito} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ \text{(18.000 ng/ml)}$$

La quantità di Remodulin (con flaconcini da 1 mg/ml) necessaria per una concentrazione finale di Remodulin diluito di 0,018 mg/ml ed un volume totale di 50 ml viene calcolata come segue:

### Fase 2

$$\begin{array}{l} \text{Quantità di Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

La concentrazione di Remodulin endovenoso diluito per il paziente nell'Esempio 3 viene preparata aggiungendo 0,9 ml di Remodulin 1 mg/ml ad un serbatoio idoneo insieme ad un volume di diluente sufficiente per ottenere un volume totale di 50 ml nel serbatoio. La velocità di flusso della pompa per questo esempio viene impostata a 1 ml/h.

### Esempio 4:

Per un individuo di 75 kg ad una dose di 30 ng/kg/min, con una velocità di infusione endovenosa predeterminata di 2 ml/h ed un serbatoio di 100 ml, la concentrazione di soluzione di Remodulin endovenoso diluito si calcola come segue:

### Fase 1

$$\begin{array}{l} \text{Concentrazione} \\ \text{di Remodulin} \\ \text{endovenoso} \\ \text{diluito} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67.500 ng/ml)}$$

La quantità di Remodulin (con flaconcini da 2,5 mg/ml) necessaria per una concentrazione finale di Remodulin diluito di 0,0675 mg/ml ed un volume totale di 100 ml viene calcolata come segue:

### Fase 2

$$\begin{array}{l} \text{Quantità di Remodulin} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

La concentrazione di Remodulin endovenoso diluito per il paziente nell'Esempio 4 viene preparata aggiungendo 2,7 ml di Remodulin 2,5 mg/ml ad un serbatoio idoneo insieme ad un volume di diluente sufficiente per ottenere un volume totale di 100 ml nel serbatoio. La velocità di flusso della pompa per questo esempio viene impostata a 2 ml/h.

La Tabella 2 fornisce indicazioni per Remodulin 10 mg/ml per il volume (ml) di Remodulin da diluire in serbatoi da 20 ml, 50 ml o 100 ml (velocità di infusioni rispettive 0,4, 1 o 2 ml/h) per pazienti di peso corporeo diverso corrispondenti a dosi fino a 100 ng/kg/min.

**Tabella 2**

| <b>Volume (ml) di Remodulin 10 mg/ml da diluire in cartucce o siringhe</b>   |                               |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |            |
|--|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| <b>Cartucce da 20 ml (velocità di infusione 0,4 ml/h), 50 ml (velocità di infusione 1 ml/h), 100 ml (velocità di infusione 2 ml/h)</b> |                               |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |            |
| <b>Dose (ng/kg/min)</b>  | <b>Peso del paziente (kg)</b> |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |            |
|  | <b>25</b>                     | <b>30</b> | <b>35</b> | <b>40</b> | <b>45</b> | <b>50</b> | <b>55</b> | <b>60</b> | <b>65</b> | <b>70</b> | <b>75</b> | <b>80</b> | <b>85</b> | <b>90</b> | <b>95</b> | <b>100</b> |
| <b>50</b>  | 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      |
| <b>55</b>  | 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      |
| <b>60</b>  | 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      |
| <b>65</b>  | 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      |
| <b>70</b>  | 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      |
| <b>75</b>  | 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      |
| <b>80</b>  | 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      |
| <b>85</b>  | 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      |
| <b>90</b>  | 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      |
| <b>95</b>  | 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      |
| <b>100</b>   | 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      |

### **Addestramento dei pazienti trattati con infusione endovenosa continua con una pompa portatile esterna**

Il personale clinico responsabile per la terapia deve garantire che il paziente sia completamente addestrato e competente a utilizzare il dispositivo di infusione scelto. Il periodo di istruzione personale e supervisione deve continuare fino a quando il paziente non venga giudicato competente a modificare infusioni, modificare la velocità di infusione secondo le istruzioni ed essere in grado di gestire i comuni allarmi del dispositivo. I pazienti devono essere addestrati sulle appropriate tecniche aseptiche per la preparazione del serbatoio di infusione di Remodulin e per il priming della linea di infusione e della connessione. Devono essere messe a disposizione del paziente linee guida scritte, sotto forma di istruzioni del fabbricante delle pompe o di consigli specifici da parte del medico. Queste devono includere le normali azioni richieste per l'erogazione del farmaco, i consigli su come gestire le occlusioni e gli altri allarmi della pompa e i dettagli di chi contattare in caso di emergenza.

### **Ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno legate al catetere quando si utilizza una pompa portatile esterna**

Particolare attenzione deve essere prestata ai punti seguenti per ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno correlate al catetere in pazienti che ricevono Remodulin tramite infusione endovenosa quando si utilizza una pompa portatile esterna (vedere paragrafo 4.4). Questi consigli sono in linea con le attuali linee guida di ottimale pratica clinica per la prevenzione delle infezioni del circolo sanguigno correlate al catetere e comprendono:

### *Principi generali*

- Uso di un catetere venoso centrale (CVC) cuffiato e tunnelizzato con un numero minimo di linee.
- Inserimento del CVC con tecniche di barriera sterile.
- Utilizzo della corretta igiene delle mani e delle tecniche asettiche quando il catetere viene inserito, sostituito, maneggiato, riparato o quando il sito di inserzione del catetere viene controllato e/o medicato.
- Per coprire il sito di inserzione del catetere deve essere utilizzata una garza sterile (sostituita ogni due giorni) o una medicazione sterile trasparente semipermeabile (sostituita almeno ogni sette giorni).
- La medicazione deve essere sostituita ogni volta che si inumidisce, si stacca o si sporca o dopo l'esame del sito.
- Non devono essere applicati creme o unguenti antibiotici topici in quanto potrebbero favorire infezioni fungine e batteri resistenti agli antimicrobici.

### *Durata di utilizzo della soluzione diluita di Remodulin*

- La durata massima di utilizzo del prodotto diluito non deve essere superiore alle 24 ore.

### *Uso di un filtro in linea di 0,2 micron*

- Un filtro da 0,2 micron deve essere collocato tra il tubo di infusione e il raccordo del catetere e sostituito ogni 24 ore, al momento della sostituzione del serbatoio di infusione.

Due ulteriori raccomandazioni che sono potenzialmente importanti per la prevenzione di infezioni del circolo sanguigno da Gram-negativi di origine idrica, sono relative alla gestione del raccordo del catetere. Queste includono:

### *Uso di un sistema di infusione a setto diviso (senza ago) a circuito chiuso*

- L'uso di un sistema a raccordo chiuso (preferibilmente un dispositivo con setto diviso piuttosto che con valvola meccanica), assicura che il lume del catetere sia sigillato ogni volta che viene scollegato il sistema di infusione. Questo previene il rischio di esposizione alla contaminazione microbica.
- Il sistema di infusione a setto diviso (senza ago) a circuito chiuso deve essere sostituito ogni 7 giorni.

### *Sistema di infusione con connessione di tipo luer lock*

Il rischio di contaminazione da microrganismi Gram negativi di origine idrica è probabile che sia più alto se un'interconnessione luer lock è bagnata al momento di cambiare la linea di infusione o il raccordo chiuso. Quindi:

- Va scoraggiata l'immersione del sistema di infusione nella sede di collegamento con il raccordo del catetere.
- Al momento di sostituire il dispositivo a raccordo chiuso, non ci deve essere acqua visibile nelle filettature di connessione luer lock.
- La linea di infusione deve essere scollegata dal dispositivo a raccordo chiuso solo una volta ogni 24 ore, al momento della sostituzione.

**Somministrazione per infusione endovenosa continua tramite pompa impiantabile completamente interna allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa.**

Remodulin può essere somministrato per infusione endovenosa continua attraverso un catetere venoso centrale utilizzando una pompa impiantabile per infusione, completamente interna e inserita chirurgicamente, allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa. Tale pompa è dotata di un allarme (con avvisi in caso di occlusione e di livello di batteria basso) e di un filtro interno di 0,22 µm per limitare il rischio di infezione del circolo sanguigno. Le pompe impiantabili a velocità di infusione fissa sono disponibili con diverse opzioni di volume/diversi modelli di serbatoio per consentire l'infusione delle dosi individuali appropriate e per evitare casi di sovradosaggio o sotto dosaggio. La vita di servizio del setto deve essere di minimo 500 iniezioni per la linea Riempimento e di 250 iniezioni per la linea Catetere.

Fare riferimento al manuale del produttore della pompa per istruzioni specifiche riguardanti la preparazione, il monitoraggio e il riempimento della pompa.

Sulla base dei dati sperimentali di stabilità disponibili è preferibile, ove possibile, utilizzare una concentrazione superiore a 0,5 mg/ml per riempire il serbatoio della pompa impiantabile (vedere sezione 6.3). I dettagli completi per i calcoli che includono il peso e le caratteristiche della pompa sono disponibili nel manuale del produttore della pompa.

L'infusione endovenosa continua tramite pompa impiantabile dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati che sono in grado di tollerare la procedura stessa e che hanno già dimostrato di tollerare treprostinil, che si sono stabilizzati tramite infusione di treprostinil e che rifiutano la via sottocutanea o la somministrazione endovenosa esterna o che ne sono diventati intolleranti o non idonei.

La dose iniziale tramite la pompa impiantabile è la stessa rispetto alla dose stabile somministrata con pompe per infusione esterne nel momento della transizione. La pompa impiantabile non è predisposta per l'aggiustamento iniziale della dose.

La pompa per infusione deve essere impiantata solo da medici qualificati formati sul funzionamento e sull'utilizzo del sistema di infusione.

La pompa deve essere riempita solo presso le strutture ospedaliere da parte di operatori sanitari qualificati, formati sul funzionamento e sull'utilizzo del sistema di infusione secondo il manuale le istruzioni per l'uso del fabbricante e in grado di gestire le complicazioni che potrebbero verificarsi in caso di iniezione accidentale o fuoriuscita di treprostinil negli spazi sottocutanei intorno alla pompa.

Le pompe impiantabili per infusione a velocità di infusione fissa possono mostrare uno scostamento della velocità di infusione nel corso dell'utilizzo. L'impiego sicuro in ambito clinico della pompa impiantata è assicurato dal confronto con la velocità di infusione clinica effettiva misurata a ogni riempimento da un operatore sanitario che ha dimestichezza nell'utilizzo della pompa tenendo in considerazione il volume residuo del farmaco che rimane nella pompa. Il manuale del fabbricante della pompa deve essere seguito per ogni riempimento al fine di determinare le azioni opportune.

È fondamentale comunicare ai pazienti di contattare immediatamente l'ospedale di riferimento in caso di allarme di occlusione.

### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al treprostinil o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ipertensione arteriosa polmonare correlata a sindrome venocclusiva.
- Insufficienza cardiaca congestizia dovuta a grave disfunzione del ventricolo sinistro.
- Compromissione epatica grave (Classe C di Child-Pugh).
- Ulcera gastrointestinale attiva, emorragia intracranica, ferite o altre condizioni di sanguinamento.

- Difetti valvolari congeniti o acquisiti con disfunzione miocardica clinicamente rilevanti non legati all'ipertensione polmonare.
- Cardiopatia coronarica grave o angina instabile; infarto miocardico negli ultimi sei mesi; insufficienza cardiaca scompensata se non sotto la stretta supervisione medica; aritmie gravi; eventi cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus) negli ultimi tre mesi.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La decisione di iniziare la terapia con REMODULIN deve tenere in considerazione l'elevata probabilità che l'infusione continua debba essere continuata per un periodo prolungato. Quindi deve essere attentamente valutata la capacità del paziente di accettare un catetere e un dispositivo per infusione in permanenza ed esserne responsabile.

Il treprostiniil è un potente vasodilatatore polmonare e sistemico. In soggetti con bassa pressione arteriosa sistemica, il trattamento con treprostiniil può aumentare il rischio di ipotensione sistemica. Il trattamento non è raccomandato per pazienti con pressione arteriosa sistolica inferiore a 85 mmHg.

Si raccomanda di monitorare la pressione arteriosa sistemica e la frequenza cardiaca durante i cambiamenti di dose, interrompendo l'infusione qualora insorgano sintomi di ipotensione o si rilevi una pressione arteriosa sistolica di 85 mmHg o inferiore.

Improvvisi interruzioni del trattamento o riduzioni molto marcate della dose di REMODULIN possono causare un rebound nell'ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.2).

Se un paziente manifesta edema polmonare mentre è trattato con REMODULIN, è opportuno prendere in considerazione la possibilità di sindrome venoclusiva polmonare associata. Il trattamento deve essere interrotto.

I pazienti obesi (BMI maggiore di 30 kg/m<sup>2</sup>) smaltiscono il treprostiniil più lentamente.

Il beneficio del trattamento sottocutaneo con REMODULIN in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare particolarmente grave (NYHA classe funzionale IV) non è stato stabilito.

Il rapporto efficacia/sicurezza di REMODULIN non è stato studiato nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt cardiaco sinistro-destro, ipertensione portale o infezione da HIV.

Per i pazienti con danno epatico la dose deve essere valutata con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Si consiglia di prestare attenzione nelle situazioni in cui il treprostiniil, inibendo l'aggregazione piastrinica, può aumentare il rischio di sanguinamento.

20 ml di questo prodotto medicinale contengono 74,85 mg di sodio, equivalente al 3,8% dell'assunzione giornaliera massima di sodio nella dieta raccomandata dall'OMS per un adulto, pari a 2 g.

La somministrazione concomitante di un inibitore dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo P450 (per esempio gemfibrozil) può aumentare l'esposizione (sia la C<sub>max</sub> e l'AUC) a treprostiniil. È probabile che una maggiore esposizione porti all'aumento degli eventi avversi associati con la somministrazione di treprostiniil. Si deve considerare una riduzione della dose di treprostiniil (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di un induttore dell'enzima CYP2C8 (per esempio rifampicina) può ridurre l'esposizione a treprostiniil. È probabile che un'esposizione minore riduca l'efficacia clinica. Si deve considerare un aumento della dose di treprostiniil (vedere paragrafo 4.5).

Eventi avversi attribuibili al sistema di erogazione del farmaco per via endovenosa:

Infezioni del circolo sanguigno associate al catetere venoso centrale e sepsi sono state riportate in pazienti trattati con Remodulin per infusione endovenosa. Tali rischi sono riconducibili al sistema di

erogazione del farmaco. Un sondaggio retrospettivo del Centers for Disease Control di sette centri negli Stati Uniti che hanno utilizzato Remodulin per via endovenosa con una pompa portatile esterna per il trattamento della IAP ha rilevato una percentuale di incidenza di infezioni del circolo sanguigno catetere-correlata di 1,10 eventi per 1000 giorni di catetere. I medici dovrebbero essere consapevoli della gamma di possibili microrganismi Gram-negativi e Gram-positivi che possono infettare i pazienti con cateteri venosi centrali a lungo termine, pertanto, l'infusione continua sottocutanea di Remodulin non diluito è il modo di somministrazione di elezione.

Il rischio di infezioni, incluse le infezioni del circolo sanguigno, è significativamente inferiore con la pompa impiantabile completamente interna rispetto a quello riscontrato con la pompa portatile esterna.

Il personale clinico responsabile per la terapia deve garantire che il paziente sia completamente addestrato e competente nell'utilizzo del dispositivo di infusione scelto (vedere paragrafo 4.2).

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Associazioni da prendere in considerazione**

##### **+ Diuretici, agenti antiipertensivi o altri vasodilatatori**

La somministrazione concomitante di REMODULIN con diuretici, agenti antiipertensivi o altri vasodilatatori aumenta il rischio di ipotensione sistemica.

##### **+ Inibitori dell'aggregazione piastrinica, compresi FANS e anticoagulanti**

Il treprostnil può inibire la funzione piastrinica. La somministrazione concomitante di REMODULIN e inibitori dell'aggregazione piastrinica, compresi FANS, donatori di ossido nitrico o anticoagulanti può aumentare il rischio di sanguinamento. La sorveglianza dei pazienti che assumono anticoagulanti deve essere mantenuta in stretta conformità alle comuni raccomandazioni della pratica medica nel monitoraggio di tali trattamenti. L'uso concomitante di altri inibitori piastrinici deve essere evitato nei pazienti che assumono anticoagulanti. L'infusione sottocutanea continua di treprostnil non ha avuto alcun effetto sulla farmacodinamica e farmacocinetica di una singola dose (25 mg) di warfarin. Non sono disponibili dati sulle potenziali interazioni che causano un maggiore rischio di sanguinamento in caso di prescrizione del treprostnil assieme a donatori di ossido nitrico.

##### **+ Furosemide**

La clearance plasmatica del treprostnil può essere leggermente ridotta in pazienti trattati con furosemide. Questa interazione è probabilmente dovuta ad alcune caratteristiche metaboliche comuni ad entrambi i composti (glucuroconiugazione del gruppo carbossilato).

##### **+ Induttori/inibitori dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo P450**

*Gemfibrozil* - Studi di farmacocinetica nell'uomo con treprostnil diolamina orale hanno indicato che la somministrazione concomitante di gemfibrozil, un inibitore dell'enzima (CYP) 2C8 del citocromo P450, raddoppia l'esposizione a treprostnil (sia la  $C_{max}$  e l'AUC). Non è stato stabilito se la sicurezza e l'efficacia di Remodulin per via parenterale (sottocutanea o endovenosa) vengano alterate dagli inibitori del CYP2C8. Se, dopo il periodo di titolazione, viene aggiunto o sottratto un inibitore del CYP2C8 (per esempio gemfibrozil, trimetoprim e deferasirox) ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostnil.

*Rifampicina* - Studi di farmacocinetica nell'uomo con treprostnil diolamina orale hanno indicato che la somministrazione concomitante di rifampicina, un induttore dell'enzima CYP2C8, riduce l'esposizione a treprostnil (del 20% circa). Non è stato stabilito se la sicurezza e l'efficacia di Remodulin per via parenterale (sottocutanea o endovenosa) vengano alterate dalla rifampicina. Se, dopo il periodo di titolazione, viene aggiunta o sottratta rifampicina ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostnil.

Gli induttori del CYP2C8 (per esempio fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e iperico) possono ridurre l'esposizione a treprostinil. Se, dopo il periodo di titolazione, viene aggiunto o sottratto un induttore del CYP2C8 ai farmaci del paziente, si deve considerare l'aggiustamento della dose di treprostinil.

#### + **Bosentan**

In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con bosentan (250 mg/die) e treprostinil diolamina (dose orale di 2 mg/die), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche fra treprostinil e bosentan.

#### + **Sildenafil**

In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con sildenafil (60 mg/die) e treprostinil diolamina (dose orale di 2 mg/die), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche fra treprostinil e sildenafil.

### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del treprostinil nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non sono sufficienti a stabilire gli effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Non sono noti potenziali rischi per l'uomo. Remodulin va utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

#### Donne potenzialmente fertili

Si raccomanda l'utilizzo di metodi contraccettivi durante il trattamento con REMODULIN.

#### **Allattamento**

Non è noto se il treprostinil sia escreto nel latte materno. Le donne in allattamento che assumono REMODULIN devono essere avvisate di interrompere l'allattamento al seno.

### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'inizio del trattamento o gli aggiustamenti del dosaggio possono essere accompagnati da effetti indesiderati quali ipotensione sistemica sintomatica o capogiri che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e azionare macchinari.

### **4.8. Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse osservate negli studi controllati con placebo e nell'esperienza post-commercializzazione con treprostinil sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Tabella delle reazioni avverse

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b> | <b>Reazione avversa</b>                | <b>Frequenza</b> |
|---|--|------------------|
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>        | Cefalea                                | Molto comune     |
|   | Capogiri                               | Comune           |
| <b>Patologie cardiache</b>                  | Insufficienza cardiaca ad alta gittata | Non nota         |
| <b>Patologie vascolari</b>                  | Vasodilatazione, vampate               | Molto comune     |
|   | Ipotensione                            | Comune           |

|   |   |              |
|---|---|--------------|
|   | Evento emorragico <sup>§</sup>  | Comune       |
|   | Tromboflebite*  | Non nota     |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  | Diarrea, nausea   | Molto comune |
|   | Vomito  | Comune       |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          | Eruzione cutanea  | Molto comune |
|   | Prurito   | Comune       |
|   | Eruzioni cutanee generalizzate (di natura maculare o papulare)                                | Non nota     |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        | Dolore alla mandibola   | Molto comune |
|   | Mialgia, artralgia  | Comune       |
|   | Dolore alle estremità   | Comune       |
|   | Dolore osseo  | Non nota     |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> | Dolore nella sede di infusione, reazione, sanguinamento o ematoma nella sede di infusione.    | Molto comune |
|   | Edema   | Comune       |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>                                   | Trombocitopenia   | Non nota     |
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>  | Infezione del flusso sanguigno associata al catetere venoso centrale, sepsi, batteriemia**    | Non nota     |
|   | Infezione nella sede di infusione, formazione di ascesso nella sede di infusione sottocutanea | Non nota     |
|   | Cellulite   | Non nota     |

\*Sono stati riferiti casi di tromboflebite associata all'infusione endovenosa periferica

\*\***Sono stati riferiti casi potenzialmente letali e letali**

§Vedere paragrafo «Descrizione di eventi avversi selezionati»

#### Descrizione di eventi avversi selezionati

##### *Eventi emorragici*

Casi di sanguinamento si sono rivelati molto comuni, come era prevedibile per questa popolazione di pazienti con un'alta percentuale di pazienti trattati con anticoagulanti. A causa degli effetti sull'aggregazione piastrinica, Remodulin può aumentare il rischio di sanguinamento, come dimostrato da un aumento dell'incidenza di epistassi e sanguinamento gastrointestinale (GI) (comprese emorragia gastrointestinale, emorragia rettale, emorragia gengivale e melena) in studi clinici controllati. Sono stati riportati anche casi di emottisi, ematemesi e ematuria, ma questi si sono verificati con frequenza pari o inferiore rispetto al gruppo placebo.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite: il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio con REMODULIN sono simili agli effetti che probabilmente limitano gli aumenti di dosaggio; comprendono rossore, cefalea, ipotensione, nausea, vomito e diarrea. I pazienti che manifestano sintomi di sovradosaggio devono ridurre o interrompere immediatamente



l'assunzione di treprostini a seconda della gravità dei sintomi fino alla scomparsa di tutti i sintomi da sovradosaggio. L'assunzione deve essere ripresa con cautela, sotto controllo medico e i pazienti devono essere monitorati attentamente per evitare che i sintomi indesiderati si verificano nuovamente.

Non è noto alcun antidoto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI, ESCLUSA L'EPARINA codice ATC: B01A C21

**Meccanismo di azione:** Il treprostini è un analogo della prostaciclina.

Esercita un effetto diretto di vasodilatazione sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica e inibisce l'aggregazione piastrinica.

Negli animali, gli effetti vasodilatatori riducono il volume residuo ventricolare destro e sinistro e aumentano la gittata cardiaca e la gittata sistolica. L'effetto del treprostini sulla frequenza cardiaca negli animali varia in base al dosaggio. Non è stato osservato alcun effetto importante sulla conduzione cardiaca.

**Dati sull'efficacia negli adulti con ipertensione arteriosa polmonare:**

**Studi con Remodulin somministrato per via sottocutanea**

Sono stati svolti due studi clinici di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, con REMODULIN (treprostini) somministrato per infusione continua sottocutanea in soggetti con ipertensione arteriosa polmonare stabile. Nei due studi clinici è stato incluso un totale di 469 adulti: 270 presentavano ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o ereditaria (gruppo treprostini = 134 pazienti; gruppo placebo = 136 pazienti), 90 pazienti presentavano ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia del tessuto connettivo (principalmente sclerodermia) (gruppo treprostini = 41 pazienti; gruppo placebo = 49 pazienti) e 109 pazienti presentavano ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatia congenita con shunt sinistro-destro (treprostini = 58 pazienti; placebo = 51 pazienti). Nel valore di base, la distanza media del test del cammino di 6 minuti era di 326 metri  $\pm$  5 nel gruppo che riceveva treprostini tramite infusione sottocutanea e 327 metri  $\pm$  6 nel gruppo che riceveva placebo. La dose di entrambi i trattamenti a confronto è stata progressivamente aumentata durante lo studio in base ai sintomi di ipertensione arteriosa polmonare e alla tolleranza clinica. La dose media raggiunta dopo 12 settimane era di 9,3 ng/kg/min nel gruppo treprostini e di 19,1 ng/kg/min nel gruppo placebo. Dopo 12 settimane di trattamento, la variazione media nel test del cammino di 6 minuti rispetto al valore di base, calcolata sulla popolazione globale di entrambi gli studi, era di -2 metri  $\pm$  6,61 metri nei pazienti che ricevevano treprostini e -21,8 metri  $\pm$  6,18 metri nel gruppo placebo. Questi risultati evidenziavano un effetto medio del trattamento valutato in base al test del cammino di 6 minuti di 19,7 metri ( $p = 0,0064$ ) rispetto al placebo per la popolazione globale di entrambi gli studi. I cambiamenti medi rispetto ai valori di base nei parametri emodinamici (pressione arteriosa polmonare media (mean pulmonary arterial pressure, PAPm), pressione atriale destra (right atrial pressure, RAP), resistenza polmonare vascolare (pulmonary vascular resistance, PVR), indice cardiaco (cardiac index, CI) e saturazione venosa di ossigeno (venous oxygen saturation, SvO<sub>2</sub>) hanno mostrato la superiorità di REMODULIN rispetto al placebo. Il miglioramento dei segni e dei sintomi dell'ipertensione polmonare (sincope, capogiri, dolore toracico, affaticamento e dispnea) era statisticamente significativo ( $p < 0,0001$ ). Inoltre, l'indice di dispnea-sforzo e la scala di Borg per la dispnea sono migliorati nei pazienti trattati con REMODULIN dopo 12 settimane ( $p < 0,0001$ ). L'analisi di un criterio combinato che associava il miglioramento della capacità di esercizio fisico (test del cammino di 6 minuti) di almeno il 10% rispetto al valore di base dopo 12 settimane, un miglioramento di almeno una classe NYHA rispetto al valore di base dopo 12 settimane e assenza di deterioramento nell'ipertensione polmonare con assenza di decessi riferiti prima della settimana 12 per

la popolazione globale di entrambi gli studi, ha mostrato che il numero di soggetti che rispondevano al treprostiniil era del 15,9% (37/233), rispetto al 3,4% (8/236) dei soggetti nel gruppo placebo. L'analisi del sottogruppo della popolazione globale ha dimostrato un effetto statisticamente significativo del trattamento con REMODULIN rispetto al placebo nel test del cammino di 6 minuti nella sottopopolazione di soggetti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o ereditaria ( $p=0,043$ ), ma non nella sottopopolazione di soggetti con ipertensione arteriosa polmonare associata a sclerodermia o cardiopatia congenita.

L'effetto riscontrato sull'endpoint primario (cambiamento nel test del cammino di 6 minuti dopo 12 settimane di trattamento) era inferiore rispetto a quello riscontrato nei controlli storici con bosentan, ilprost ed eprosteno.

Non è stato svolto alcuno studio che confrontasse direttamente l'infusione endovenosa di Remodulin ed eprosteno.

Non è stato svolto alcuno studio specifico in bambini con IAP.

Non sono disponibili dati derivanti dagli studi clinici controllati verso sostanze attive in pazienti con IAP.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono di solito raggiunte entro 15 - 18 ore dall'inizio dell'infusione sottocutanea o endovenosa di treprostiniil. Le concentrazioni plasmatiche di treprostiniil allo stato stazionario sono proporzionali alla dose a velocità di infusione sottocutanea da 2,5 fino a 125 ng/kg/min.

Le somministrazioni sottocutanea ed endovenosa di Remodulin si sono dimostrate bioequivalenti allo stato stazionario nella dose di 10 ng/kg/min.

L'emivita apparente media di eliminazione in seguito alla somministrazione sottocutanea è compresa tra 1,32 e 1,42 ore dopo le infusioni nell'arco di 6 ore, 4,61 ore dopo le infusioni nell'arco di 72 ore e 2,93 ore dopo le infusioni della durata di almeno tre settimane. Il volume medio di distribuzione per il treprostiniil è compreso tra 1,11 e 1,22 l/kg, e la clearance plasmatica è compresa tra 586,2 e 646,9 ml/kg/h. La clearance è minore nei soggetti obesi ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ).

In uno studio condotto in volontari sani utilizzando treprostiniil radioattivo [ $^{14}\text{C}$ ], il 78,6% e il 13,4% della dose radioattiva sottocutanea sono stati recuperati rispettivamente nell'urina e nelle feci, per un periodo di 224 ore. Non è stato osservato alcun singolo metabolita importante. Nell'urina sono stati rilevati cinque metaboliti, dal 10,2% al 15,5% della dose somministrata. Questi cinque metaboliti costituivano un totale combinato del 64,4%. Tre sono prodotti dell'ossidazione e della catena laterale del 3-idrossilottile, uno è un derivato glucuroconjugato (treprostiniil glucuronide) e uno non è identificato. Solo il 3,7% della dose è stato recuperato nell'urina come farmaco originario invariato.

In uno studio farmacocinetico a dosi ripetute di sette giorni su 14 volontari sani con dosi di REMODULIN da 2,5 a 15 ng/kg/min somministrate per infusione sottocutanea, le concentrazioni di treprostiniil nel plasma allo stato stazionario raggiungevano livelli di picco due volte (rispettivamente alla 1 e alle 10) e livelli minimi due volte (alle 7 e alle 16 rispettivamente). Le concentrazioni di picco erano approssimativamente maggiori del 20% - 30% rispetto alle concentrazioni minime.

Uno studio *in vitro* non ha dimostrato alcun potenziale inibitorio del treprostiniil sugli isoenzimi microsomiali epatici umani del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A).

Inoltre, la somministrazione di treprostiniil non ha avuto alcun effetto induttivo sulla proteina microsomiale epatica, sul contenuto di citocromo totale (CYP) P 450 o sull'attività degli isoenzimi CYP1A, CYP2B e CYP3A.

Gli studi di interazione dei farmaci sono stati eseguiti con paracetamolo (4 g/giorno) e warfarina (25 mg/giorno) su volontari sani. Questi studi non hanno mostrato un effetto clinicamente significativo

sulla farmacocinetica del treprostinil. Uno studio condotto con warfarina non ha trovato alcuna evidente interazione farmacodinamica né farmacocinetica fra treprostinil e warfarina.

Il metabolismo di treprostinil coinvolge principalmente il CYP2C8.

### **Popolazioni speciali**

#### Compromissione epatica:

Nei pazienti affetti da ipertensione portopolmonare e insufficienza epatica lieve (n = 4) o moderata (n = 5), la somministrazione di Remodulin ad una dose sottocutanea di 10 ng/kg/min per 150 minuti ha prodotto un aumento dell'AUC<sub>0-24h</sub> del 260% e 510%, rispettivamente, rispetto ai soggetti sani. La clearance nei pazienti con insufficienza epatica è stata ridotta fino all'80% rispetto agli adulti sani (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale grave che richiedono trattamento dialitico (n=8) la somministrazione di una singola dose da 1 mg di treprostinil per via orale prima e dopo la dialisi non ha alterato significativamente i valori di AUC<sub>0-inf</sub> rispetto ai soggetti sani.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

In studi di 13 e 26 settimane, le infusioni sottocutanee continue di treprostinil sodio hanno causato reazioni nella sede di infusione in ratti e cani (edema/eritema, masse/gonfiori, dolore/sensibilità al tatto). Nei cani sono stati osservati gravi effetti clinici (ipoattività, emesi, feci liquide ed edema nella sede di infusione) e decesso (associata a invaginazione intestinale e prolasso rettale) con dosi  $\geq 300$  ng/kg/min. In questi animali, sono stati misurati i livelli plasmatici medi di treprostinil sodio allo stato stazionario di 7,85 ng/ml. Livelli plasmatici di questo ordine possono essere raggiunti nell'uomo con infusioni di Remodulin  $>50$  ng/kg/min.

Poiché negli studi riproduttivi sui ratti non è stata dimostrata una sufficiente esposizione continua al treprostinil con nessun dosaggio testato, tali studi potrebbero essere insufficienti in relazione a possibili effetti su fertilità e sviluppo prenatale e postnatale.

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno del treprostinil. Gli studi di mutagenicità *in vitro* e *in vivo* non hanno mostrato effetti mutageni o clastogeni a carico del treprostinil.

Riassumendo, i dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato,  
acido cloridrico,  
metacresolo,  
sodio idrossido,  
sodio cloruro,  
acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2. Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, ad eccezione di acqua sterile per iniezione o 0,9% (w/v) di cloruro di sodio iniettabile (vedere paragrafo 6.6).

### 6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale confezionato per la vendita: 3 anni

Periodo di validità del flaconcino dopo la prima apertura: 30 giorni

*Periodo di validità durante l'uso continuo con somministrazione sottocutanea*

La stabilità chimico-fisica in uso di un singolo serbatoio (siringa) di Remodulin non diluito somministrato per via sottocutanea è stata dimostrata per un massimo di 72 ore a 37 °C. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

*Periodo di validità durante l'uso con somministrazione endovenosa continua tramite pompa portatile esterna*

La stabilità chimico-fisica e microbiologica di un singolo serbatoio (siringa) di Remodulin diluito somministrato per infusione endovenosa è stata dimostrata fino a 48 ore a 37 °C a concentrazioni di 0,004 mg/ml in polivinilcloruro, polipropilene e vetro. Tuttavia, per ridurre al minimo il rischio di infezioni del circolo sanguigno la durata massima di utilizzo di Remodulin diluito non deve superare le 24 ore. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

*Periodo di validità durante l'uso con somministrazione endovenosa tramite pompa impiantabile allo scopo di somministrare Remodulin per via endovenosa.*

La stabilità chimico-fisica e microbiologica di una soluzione di Remodulin diluito somministrata per infusione endovenosa è stata dimostrata fino a 35 giorni a 37 °C e a 40 °C a concentrazioni di 0,5 mg/ml in una pompa impiantabile. Altri tempi e condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utente.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

20 ml in flaconcino di vetro trasparente di tipo I sigillato con un tappo di gomma e dotato di una capsula di chiusura rossa (con codifica a colori); scatola da un flaconcino.

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Remodulin deve essere utilizzato **non diluito**, se somministrato per infusione sottocutanea continua (vedere paragrafo 4.2).

La soluzione di Remodulin **deve essere diluita** o con acqua sterile per iniezione o con cloruro di sodio allo 0,9% (w/v) iniettabile, se somministrato per infusione endovenosa continua (vedere paragrafo 4.2).

La soluzione di Remodulin **deve essere diluita** con cloruro di sodio allo 0,9% peso/volume iniettabile (soluzione fisiologica), se somministrato per infusione endovenosa continua tramite una pompa impiantabile inserita chirurgicamente (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Spagna

Concessionario per la vendita: Dompé farmaceutici S.p.A. – Via San Martino, 12 – 20122 Milano

**8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Remodulin 10 mg /ml soluzione per infusione in flaconcino di vetro da 20 ml AIC n. 037057041

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 5 dicembre 2006

Rinnovo dell'autorizzazione: 21 aprile 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Luglio 2021

Agenzia Italiana del Farmaco