

Küsnacht, August 2018

WICHTIGE MITTEILUNG

Remodulin (Treprostinil) Infusionslösung – Anpassung der Arzneimittelinformation

Risiko schwerwiegender Infektionen bei intravenöser Verabreichung

Neue Dosierungsempfehlung bei Leberfunktionsstörungen

Risiko einer systemischen Hypotonie

Erhöhtes Risiko von Blutungen

Sehr geehrte Damen und Herren

In Absprache mit Swissmedic möchte OrPha Swiss GmbH Sie über eine wichtige sicherheitsrelevante Aufdatierung der Arzneimittelinformation von Remodulin informieren.

Zusammenfassung der relevanten Anpassungen:

Anpassungen Rubrik «Dosierung/Anwendung»:

- **Aufgrund der Risiken im Zusammenhang mit der intravenösen Verabreichung ist die subkutane Infusion die bevorzugte Art der Verabreichung.**
- **Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte die initiale Remodulin-Dosis auf 0.625 ng/kg/min reduziert werden und die Dosiserhöhung sollte vorsichtig vorgenommen werden.**
- **Bei älteren Patienten sollte die Dosierung aufgrund der erhöhten Häufigkeit einer eingeschränkten hepatischen, renalen oder kardialen Funktion sowie von Begleiterkrankungen oder –medikation mit Vorsicht gewählt werden.**

Ergänzung der Rubrik «Kontraindikationen» mit 6 zusätzlichen Kontraindikationen:

- **pulmonale arterielle Hypertonie in Verbindung mit einer Venenverschlusserkrankung,**
- **kongestive Herzinsuffizienz infolge einer schweren Funktionsstörung der linken Herzkammer,**
- **schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C),**
- **aktives Magen-Darm-Geschwür, intrakranielle Blutung, Verletzung oder andere Blutungen,**
- **kongenitale oder erworbene Herzklappenfehler mit klinisch relevanten Störungen der Myokardfunktion, die nicht mit pulmonaler Hypertonie zusammenhängen,**

- **schwere koronare Herzkrankheit oder instabile Angina; Herzinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate; dekompensierte Herzinsuffizienz, wenn diese nicht unter engmaschiger ärztlicher Überwachung steht; schwere Arrhythmien; zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten drei Monate.**

Ergänzungen der Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»:

- **Risiko einer systemischen Hypotonie: Remodulin wird bei Patienten mit einem systolischen Arteriendruck von weniger als 85 mmHg nicht empfohlen.**
- **Risiko von Blutungen: Aufgrund seiner Wirkung auf die Thrombozytenaggregation kann Remodulin das Risiko von Blutungen erhöhen.**

Anpassungen der Rubrik «Interaktionen»:

- **Die gleichzeitige Gabe von Remodulin und Thrombozytenaggregationshemmern, einschliesslich NSAR, Stickstoffmonoxid-Donatoren oder Antikoagulanzen kann das Risiko einer Blutung erhöhen.**

Der Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen» wurde umfassend aktualisiert und erweitert.

Hintergrundinformation

Bei Patienten, die Remodulin mittels intravenöser Infusion erhalten haben, wurde über Zentralvenenkatheter-assoziierte Bakteriämien und Sepsis berichtet, die tödlich verlaufen können. Die subkutane Dauerinfusion (unverdünnt) ist deshalb die bevorzugte Art der Verabreichung. Die intravenöse Dauerinfusion sollte Patienten vorbehalten bleiben, die mit einer subkutanen Treprostinil-Infusion stabilisiert wurden und die die subkutane Gabe nicht vertragen und bei denen diese Gefahren als akzeptabel angesehen werden. Bei der Herstellung und Verabreichung von Remodulin sind aseptische Techniken einzusetzen.

Die Plasma-Treprostinil-Exposition war bei milder bis moderater Leberfunktionsstörung, Child-Pugh-Klasse A bzw. B, um 260% bis 510% erhöht. Milde bis moderate Leberfunktionsstörungen reduzieren die Plasma-Clearance von Treprostinil um bis zu 80% verglichen mit gesunden Probanden. Deshalb sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen Remodulin nur mit Vorsicht angewendet und der Patient engmaschig bezüglich Nebenwirkungen aufgrund erhöhtem Remodulin überwacht werden. Die initiale Remodulin-Dosis sollte auf 0.625 ng/kg/min reduziert werden und die Dosiserhöhung sollte vorsichtig vorgenommen werden.

Bei Patienten mit niedrigem systemischem Arteriendruck kann eine Treprostinil-Behandlung die Gefahr einer systemischen Hypotonie erhöhen. Die Behandlung von Patienten mit einem systolischen Arteriendruck von weniger als 85 mmHg wird nicht empfohlen. Es wird empfohlen, dass bei einer Änderung der Dosis der systemische Blutdruck und die Herzfrequenz überwacht werden, um beim Auftreten einer Hypotonie oder eines systolischen Blutdrucks von 85 mmHg oder darunter die Infusion zu stoppen.

Wie bei dieser häufig mit Antikoagulanzen behandelten Patientengruppe zu erwarten, traten Blutungen häufig auf. Aufgrund seiner Wirkung auf die Thrombozytenaggregation kann Treprostinil das Risiko von Blutungen erhöhen. In kontrollierten klinischen Studien wurde eine erhöhte Inzidenz von Epistaxis und gastrointestinalen Blutungen beobachtet (einschliesslich rektalen Blutungen,

Zahnfleischblutungen und Blutstuhl). Es gab auch Berichte von Hämoptyse, Hämatemesis und Hämaturie, aber diese traten mit derselben oder einer niedrigeren Frequenz als in der Placebogruppe auf. Die gleichzeitige Gabe von Remodulin und Thrombozytenaggregationshemmern, einschliesslich NSAR, Stickstoffmonoxid-Donatoren oder Antikoagulanzen, kann das Risiko einer Blutung erhöhen.

Massnahmen

Die Fach- und Patienteninformation von Remodulin Infusionslösung werden dementsprechend in den Abschnitten Dosierung/Anwendung, Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Interaktionen, Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen, Unerwünschte Wirkungen, Pharmakokinetik und Sonstige Hinweise angepasst (Stand Mai 2018).

Die aktuelle Arzneimittelinformation wird auf der Webseite von Swissmedic aufgeschaltet unter www.swissmedicinfo.ch.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EIVIS) können UAW gemeldet werden. Alle erforderlichen Informationen sind zu finden unter www.swissmedic.ch > Humanarzneimittel > Marktüberwachung > Pharmacovigilance.

Wenn Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, kontaktieren Sie uns bitte:

Medizinische Fragen: 044 910 33 33
wissinfo@orphaswiss.com

Qualitätsbezogene Fragen: 044 910 33 33
quality@orphaswiss.com

Allgemeine Fragen: 044 910 33 33
info@orphaswiss.com

Freundliche Grüsse

OrPha Swiss GmbH