

יולי 2020

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

**REMODULIN® (treprostinil) solution for injection**  
**עדכון עלון לרופא ולצרכן**

מעבדות רפא מבקשת להביא לידיעתכם כי עודכן העלון לרופא ולצרכן של התכשיר.

**המרכיב הפעיל:** Treprostinil (as sodium)

**חוזקים:** 2.5 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL

**התוויה:**

Remodulin® is indicated as a continuous subcutaneous infusion or intravenous infusion for the treatment of

- Primary pulmonary arterial hypertension
- Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disorders
- Pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic to pulmonary shunts.

ההחמרות והשינויים המהותיים שבוצעו מסומנים בעלונים המצורפים להודעה זו.  
שינויים נוספים שאינם משמעותיים ושאינם מהווים החמרה לא מסומנים בעלון.

למידע המלא יש לעיין בעלון בשלמותו.  
מצ"ב קישור לעלונים הסופיים.

העלון נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)), וניתן גם לקבלו מודפס ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל' 02-5893939, [RA@rafa.co.il](mailto:RA@rafa.co.il).

בכבוד רב,

מגר' חנה הירש  
רוקחת ממונה

**עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986**  
התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד.

**רימודולין 2.5 מ"ג/מ"ל**

**רימודולין 5 מ"ג/מ"ל**

**רימודולין 10 מ"ג/מ"ל**

תמיסה להזרקה במתן תת עורי או תוך ורידי

**החומר הפעיל:**

**רימודולין 2.5 מ"ג/מ"ל:** כל מ"ל מכיל 2.5 מ"ג של טרפרוסטיניל (כמלח נתרן) [Treprostinil (as sodium)].  
**רימודולין 5 מ"ג/מ"ל:** כל מ"ל מכיל 5 מ"ג של טרפרוסטיניל (כמלח נתרן) [Treprostinil (as sodium)].  
**רימודולין 10 מ"ג/מ"ל:** כל מ"ל מכיל 10 מ"ג של טרפרוסטיניל (כמלח נתרן) [Treprostinil (as sodium)].  
לרשימת המרכיבים הנוספים ראה סעיף 6.  
ראה גם 'מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה' בסעיף 2.

**קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.**

עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.  
תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך  
כי מחלתם דומה.

**1. למה מיועדת התרופה?**

התרופה מיועדת:

- לטיפול ביתר לחץ דם ריאתי עורקי ראשוני.
- לטיפול ביתר לחץ דם ריאתי עורקי הקשור להפרעות ברקמות חיבור.
- לטיפול ביתר לחץ דם ריאתי עורקי כתוצאה מפגם לבבי מולד.

**קבוצה תרפויטית:** אנלוג סינתטי של פרוסטציקלין, מעכב אגרגציה של טסיות.

**2. לפני השימוש בתרופה**

**אין להשתמש בתרופה אם:**

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכיל התכשיר.  
(לרשימת המרכיבים הנוספים, ראה סעיף 6).
- התמיסה אינה צלולה, אם היא עכורה, אם יש שינוי בצבע התמיסה, אם התמיסה מכילה גופים זרים  
ו/או אם יש פגם כלשהו בבקבוקון.

**אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:**

- במתן רימודולין בעירוי תוך ורידי, ישנו סיכון לזיהום בדם ואלח דם (ספסיס). מצב זה עלול להיות  
מסכן חיים. יש לפנות מיד לרופא או לחדר מיון במידה ומתפתחים סימנים שעלולים להצביע על  
זיהום (ראה סעיף תופעות לוואי). הצוות הרפואי ינחה אותך, כיצד ניתן להפחית את הסיכון לכך.

- התרופה עלולה להוריד את לחץ הדם. יש לפנות לרופא אם אתה חווה ירידה בלחץ הדם.

- התרופה מעכבת אגרגציה של טסיות ולכן מעלה את הסיכון לדימום.

- יש לפנות מיד לרופא אם אתה חש החמרה בקשיי הנשימה או שיעול מתמשך.

- אם יש חשד לתקלה במשאבה, יש לפנות לצוות הרפואי.

- יש ליידע את כל הרופאים והרוקחים שלך שאתה מטופל ברימודולין.

### **לפני הטיפול ברימודולין ספר לרופא אם:**

- אתה סובל או סבלת בעבר מבעיות בכליות/מערכת השתן או בכבד.

- אתה סובל או סבלת בעבר מבעיות במערכת הדם (כגון בעיות קרישה), בלב ו/או בכלי הדם.

- אתה סובל מלחץ דם נמוך

- אתה מקבל או קיבלת בעבר אפופרוסטנול.

### **תגובות בין תרופתיות:**

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות (יש לציין כי הרשימה שלהלן מציינת את החומרים הפעילים בתרופות. אם אינך בטוח האם אתה משתמש באחת מהתרופות הללו אנא התייעץ עם הרופא או הרוקח):

- תרופות המשמשות לטיפול בלחץ דם גבוה, תרופות מרחיבות כלי דם או תרופות משתנות: השילוב מעלה את הסיכון לירידה בלחץ הדם.

- תרופות נוגדות קרישה: השילוב מעלה את הסיכון לדימום

- גמפיברוזיל- מעלה את החשיפה לרימודולין ולכן הרופא עשוי להתאים את המינון.

- ריפאמפיצין- מוריד את החשיפה לרימודולין ולכן הרופא עשוי להתאים את המינון

### **הריון והנקה:**

אם את בהריון, מתכננת הריון או מניקה יש להיוועץ ברופא לפני השימוש בתרופה. אין מידע על השפעת התרופה על ייצור החלב, הפרשת התרופה בחלב, או השפעתה על התינוק היונק. היות והרבה תרופות מופרשות בחלב, יש לנקוט זהירות בעת מתן לנשים מניקות.

**נהיגה ושימוש במכונות:** התרופה עלולה לגרום לירידה בלחץ הדם הכוללת סחרחורת ו/או עילפון. אם אתה חש בתופעות אלה, אין לנהוג או להפעיל מכונות.

### **ילדים ומתבגרים:**

בטיחות ויעילות התרופה בילדים ומתבגרים (מתחת לגיל 16) לא נבדקה.

### **שימוש באוכלוסיות מיוחדות:**

יש להיוועץ ברופא בנוגע להתאמת מינון במטופלים קשישים, מטופלים בעלי פגיעה בתפקוד כלייתי או כבדי.

### **מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:**

יש להתייעץ עם הרופא אם אתה נמצא בדיאטה דלת נתרן, היות שהתכשיר מכיל נתרן. ראה סעיף 6.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש בתרופה תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתרופה.

המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.

רימודולין ניתן בעירוי מתמשך (אינפוזיה), תוך שימוש במשאבה במתן תת עורי באמצעות צינורית קטנה (קנולה), או במתן תוך ורידי באמצעות צנתר (קטטר).

הטיפול ברימודולין מתחיל בבית החולים תחת השגחה רפואית צמודה של רופא או אחות, אשר יתנו לך הדרכה מפורטת על אופן השימוש, המינון המתאים, קצב מתן התרופה המתאים לך באופן אישי וכוונון המשאבה. הצוות הרפואי ינחה אותך בדבר שימוש נכון במשאבה, ומה עלייך לעשות במקרה ואינך מצליח לתפעל אותה כראוי.

השתמש בסוג המשאבה שהומלץ לך על ידי הרופא. יש לקרוא את ההוראות המצורפות למשאבת העירוי ולפעול על פיהן. יש לדאוג לכך שתהיה בהישג ידך משאבת עירוי ומערכת עירוי נוספת כדי למנוע מצב בו לא תקבל אספקה סדירה של התרופה במקרה של תקלה במכשור.

**המינון המקובל בדרך כלל הוא:** המינון (קצב האינפוזיה והמנה) של רימודולין ייקבעו על ידי הרופא בהתאם לגילך, משקלך, מצבך הבריאותי ותגובתך לטיפול.

- בשימוש באינפוזיה תת עורית: התרופה ניתנת ללא מיהול בקצב שייקבע על ידי הרופא. התרופה יציבה במזרק ללא מיהול במשך 72 שעות.
- בשימוש באינפוזיה תוך ורידית: יש למהול את תמיסת התרופה **לפי הוראות הצוות הרפואי**, במים סטרילים להזרקה, או בתמיסת מלח פיזיולוגית (תמיסת נתן כלורי 0.9%). קצב ההזרקה ייקבע על ידי הרופא המטפל. תרופה מהולה יציבה במשך 48 שעות.

#### אין לעבור על המנה המומלצת.

במידה ואתה חש בשינוי במצבך הבריאותי, או חושש שהתרופה אינה עוזרת לך עוד - פנה לרופא.

#### שים לב!

שטיפת צינורית העירוי בזמן שהצינור מחובר לגוף עלולה לגרום למינון יתר.

#### הוראות שימוש:

רימודולין משמש לעירוי תת עורי או לעירוי תוך ורידי באמצעות משאבת עירוי מתאימה המאפשרת הזלפה איטית ורציפה.

הטיפול מיועד לשימוש ממושך ולפיכך עליך לוודא כי אתה יודע להשתמש במשאבה ויודע למקם את ערכת העירוי בהתאם להנחיות.

יש להשתמש בערכת עירוי המתאימה למשאבה. יש להחליף את ערכת העירוי בהתאם להנחיות שתקבל מהצוות הרפואי.

תמיסת רימודולין מנופקת בבקבוקון לשימוש רב פעמי (מכיל יותר ממנה אחת). לפיכך על מנת למנוע כניסת מזהמים לבקבוקון בשל השימוש החוזר, יש לנגב את פקק הבקבוקון בעזרת ספוגית אלוהול לפני ואחרי ניקוב הפקק עם המחס.

יש לבחון את התמיסה באופן חזותי על מנת לשלול הימצאות חלקיקים זרים או שינויים בצבע. אין להשתמש ברימודולין אם התמיסה אינה צלולה, אם היא מכילה חלקיקים זרים ו/או אם נצפה שינוי בצבע התמיסה (ראה גם סעיף 'אין להשתמש בתרופה אם').  
לפני ההזרקה שטוף היטב במים וסבון את ידיך ואת האזור המיועד להחדרת המחט כדי למנוע כל זיהום במקום העירוי.  
בעת מילוי העירוי מחדש, ודא שלא נשארו בועות אויר גדולות במזרק או בצנתר. יש להחליף את מערכת העירוי (צנתר ומחט) בהתאם להוראות הרופא.  
יש לשמור בהישג יד משאבה וערכת עירוי נוספים למקרה של כשל במערכת המשאבה.

**אם השתמשת בטעות במינון גבוה יותר** מזה שנקבע לך, אתה עלול לחוות תסמיני מינון יתר הכוללים: הסמקה, כאב ראש, לחץ דם נמוך (שיכול להתבטא בסחרחורת, סיחרור ו/או עילפון), בחילות, הקאות, שלשולים, פרקוסים, אובדן הכרה.  
במקרה של מינון יתר פנה מיד לרופא או לבית חולים.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.  
גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

**אם תפסיק להשתמש ברימודולין:** אין להפסיק להשתמש בתרופה ללא התייעצות עם הרופא. הפסקה פתאומית או הפחתה קיצונית במינון של רימודולין מבלי להיוועץ ברופא, יכולה לגרום לחזרת תסמיני לחץ הדם הריאתי ולהחמרה במצבך.

אין ליטול או להשתמש בתרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שאתה נוטל או משתמש בתרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, פנה לרופא או לרוקח.

#### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש ברימודולין עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי, יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

**יש לפנות מיד לרופא או לחדר מיון אם בעת קבלת עירוי תוך ורידי** ישנם סימנים היכולים להעיד על זיהום כגון:  
חום, אודם, נפיחות, כאב, דימום/ שטף דם ו/או רגישות למגע במקום הצנתר.

#### תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה):  
כאב ראש, שלשולים, בחילות, פריחה, כאבים בלסת, הרחבת כלי דם.

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100):  
בצקת, לחץ דם נמוך, ירידה בתיאבון, הקאות, חולשה, כאב בטן.

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):  
• סחרחורת, גרד.

• כאבי פרקים, כאבי שרירים, התכווצויות שרירים, כאבים בגפיים.

• ירידה בכמות הטסיות (תרומבוציטופניה) העלולה לגרום לדימום; כאבים בעצמות, דלקת רקמה תת עורית (צלוליטיס).

- קשיי נשימה, עייפות, כאבים בחזה, אי ספיקת לב (של החדר הימני), חיוורון. תופעות אלה יכולות להיות קשורות למחלת הרקע.

תופעות לוואי נוספות הקשורות לדרך המתן:

#### **במתן תת עורי:**

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה):  
כאב באזור ההזרקה, תגובות מקומית באזור ההזרקה כגון: אודם, קשיות, פריחה.

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100):  
זיהום באזור ההזרקה.

#### **במתן תוך ורידי:**

תופעות לוואי שכיחות אינה ידועה (תופעות שכיחותן טרם נקבעה):

- זיהום הקשור למתן עירוי תוך ורידי (סימנים אלה יכולים לכלול חום, אודם, נפיחות, כאב ו/או רגישות למגע במקום הצנתר) – ראה גם 'אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה', בסעיף 2.
- דלקת ורידים פקקתית (תרומבופלביטיס) במידה והמתן הוא בוריד פריפרי.
- דימום/שטף דם.
- תחושת נימול.

- **כאב, נפיחות הזרוע.**

תופעות לוואי העלולות לבוע מבעיות במערכת האינפוזיה:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה):

- סימנים של חזרת לחץ הדם הריאתי, כגון קשיי נשימה.
- סימנים של עודף תרופה, כגון בחילות (ראה תסמיני מינון יתר בסעיף 'אם השתמשת בטעות במינון גבוה יותר').

**אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או אם אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון עליך להתייעץ עם הרופא מיד.**

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://sideeffects.health.gov.il/>

## **5 . איך לאחסן את התרופה?**

מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.

- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.

## תנאי אחסון:

- יש לאחסן מתחת ל-25°C.
- לאחר פתיחה ראשונה ניתן להשתמש בתמיסה שבבוקוקון עד 30 יום ולא יאוחר מתאריך התפוגה המופיע על גבי האריזה.
- תמיסה לא מהולה במזרק, ניתן לשמור למשך 72 שעות ב-37°C.
- תמיסה מהולה (עד מיהול של 0.004 מ"ג/מ"ל) במזרק ניתן לשמור למשך 48 שעות ב-25°C.
- אין להשתמש בתרופה אם אתה מבחין בסימנים העלולים להעיד על פגם בתרופה כגון: אם התמיסה אינה צלולה, אם היא עכורה, אם יש שינוי בצבע התמיסה, אם התמיסה מכילה גופים זרים ו/או אם יש פגם כלשהו בבקבוקון.

## **6. מידע נוסף**

**נוסף על החומר הפעיל, התכשיר מכיל גם:**

Sodium citrate, sodium chloride, metacresol, water for injection, sodium hydroxide, hydrochloric acid.

**כל בבוקוקון מכיל כ- 58.6 מ"ג נתרן.**

### **כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?**

תמיסה צלולה, חסרת צבע או בגוון צהבהב, באריזה המכילה בבוקוקון זכוכית שקוף של 20 מ"ל עם אטם גומי ומכסה צבעוני.

לרימודולין 2.5 מ"ג/מ"ל: מכסה כחול.

לרימודולין 5 מ"ג/מ"ל: מכסה ירוק.

לרימודולין 10 מ"ג/מ"ל: מכסה אדום.

**היצרן:** יונייטד תרפיוטיקס, קורפ', ארה"ב.

**בעל הרישום:** מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301

### **מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:**

רימודולין 2.5 מ"ג/מ"ל: 1265730563

רימודולין 5 מ"ג/מ"ל: 1265630562

רימודולין 10 מ"ג/מ"ל: 1355531251

נערך ביולי 2020

לשם הפשטות והקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר, אך התרופה מיועדת לשני המינים.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### REMODULIN® (treprostinil) solution for injection

REMODULIN® 2.5 mg/mL

REMODULIN® 5 mg/mL

REMODULIN® 10 mg/mL

Solution for injection

**COMPOSITION:** Remodulin is supplied in 20 mL vials in three strengths containing 50mg, 100 mg or 200 mg (2.5 mg/mL, 5 mg/mL or 10 mg/mL) of treprostinil (as sodium). For the full list of ingredients see section 11.

## 1. INDICATIONS AND USAGE

Remodulin® is indicated as a continuous subcutaneous infusion or intravenous infusion for the treatment of

- Primary pulmonary arterial hypertension
- Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disorders
- Pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic to pulmonary shunts.

## 2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 General

Remodulin can be administered without further dilution for subcutaneous administration, or diluted for intravenous infusion with Sterile Water for Injection or 0.9% Sodium Chloride Injection, prior to administration.

### 2.2 Initial Dose for Patients New to Prostacyclin Infusion Therapy

Remodulin is indicated for subcutaneous (SC) or intravenous (IV) use only as a continuous infusion. Remodulin is preferably infused subcutaneously, but can be administered by a central intravenous line if the subcutaneous route is not tolerated because of severe site pain or reaction. The infusion rate is initiated at 1.25 ng/kg/min. If this initial dose cannot be tolerated because of systemic effects, reduce the infusion rate to 0.625 ng/kg/min.

### 2.3 Dosage Adjustments

The goal of chronic dosage adjustments is to establish a dose at which PAH symptoms are improved, while minimizing excessive pharmacologic effects of Remodulin (headache, nausea, emesis, restlessness, anxiety and infusion site pain or reaction).

The infusion rate should be increased in increments of 1.25 ng/kg/min per week for the first four weeks of treatment and then 2.5 ng/kg/min per week for the remaining duration of infusion, depending on clinical response. Dosage adjustments may be undertaken more often if tolerated. Avoid abrupt cessation of infusion [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Restarting a Remodulin infusion within a few hours after an interruption can be done using the same dose rate. Interruptions for longer periods may require the dose of Remodulin to be re-titrated.

### 2.4 Patients with Hepatic Insufficiency

In patients with mild or moderate hepatic insufficiency, decrease the initial dose of Remodulin to 0.625 ng/kg/min ideal body weight. Remodulin has not been studied in patients with severe



hepatic insufficiency [see *Warnings and Precautions* (5.3), *Use In Specific Populations* (8.6) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## 2.5 Administration

Inspect parenteral drug products for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. If either particulate matter or discoloration is noted, do not use.

### Subcutaneous Infusion

Remodulin is administered subcutaneously by continuous infusion without further dilution, via a subcutaneous catheter, using an infusion pump designed for subcutaneous drug delivery. To avoid potential interruptions in drug delivery, the patient must have immediate access to a backup infusion pump and subcutaneous infusion sets. The ambulatory infusion pump used to administer Remodulin should: (1) be small and lightweight, (2) be adjustable to approximately 0.002 mL/hr, (3) have occlusion/no delivery, low battery, programming error and motor malfunction alarms, (4) have delivery accuracy of  $\pm 6\%$  or better and (5) be positive pressure driven. The reservoir should be made of polyvinyl chloride, polypropylene or glass.

Remodulin is administered subcutaneously by continuous infusion at a calculated Subcutaneous Infusion Rate (mL/hr) based on a patient's Dose (ng/kg/min), Weight (kg), and the Vial Strength (mg/mL) of Remodulin being used. During use, a single reservoir (syringe) of undiluted Remodulin can be administered up to 72 hours at 37°C. The Subcutaneous Infusion rate is calculated using the following formula:

$$\begin{array}{rcl} \text{Subcutaneous} & & \text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Weight (kg)} \times 0.00006^* \\ \text{Infusion Rate} & = & \hline \text{(mL/hr)} & & \text{Remodulin Vial Strength (mg/mL)} \end{array}$$

\*Conversion factor of 0.00006 = 60 min/hour x 0.000001 mg/ng

Example calculations for **Subcutaneous Infusion** are as follows:

**Example 1:**

For a 60 kg person at the recommended initial dose of 1.25 ng/kg/min using the 1 mg/mL Remodulin, the infusion rate would be calculated as follows:

$$\begin{array}{l} \text{Subcutaneous} \\ \text{Infusion Rate} \\ \text{(mL/hr)} \end{array} = \frac{1.25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0.00006}{1 \text{ mg/mL}} = 0.005 \text{ mL/hr}$$

**Example 2:**

For a 65 kg person at a dose of 40 ng/kg/min using the 5 mg/mL Remodulin, the infusion rate would be calculated as follows:

$$\begin{array}{l} \text{Subcutaneous} \\ \text{Infusion Rate} \\ \text{(mL/hr)} \end{array} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0.00006}{5 \text{ mg/mL}} = 0.031 \text{ mL/hr}$$

**Intravenous Infusion**

*External Intravenous Infusion Pump*

**Remodulin must be diluted with either Sterile Water for Injection or 0.9% Sodium Chloride Injection** and is administered intravenously by continuous infusion, via a surgically placed indwelling central venous catheter using an external infusion pump designed for intravenous drug delivery. If clinically necessary, a temporary peripheral intravenous cannula, preferably placed in a large vein, may be used for short term administration of Remodulin. Use of a peripheral intravenous infusion for more than a few hours may be associated with an increased risk of thrombophlebitis. To avoid potential interruptions in drug delivery, the patient must have immediate access to a backup infusion pump and infusion sets. The ambulatory infusion pump used to administer Remodulin should: (1) be small and lightweight, (2) have occlusion/no delivery, low battery, programming error and motor malfunction alarms, (3) have delivery accuracy of  $\pm 6\%$  or better of the hourly dose, and (4) be positive pressure driven. The reservoir should be made of polyvinyl chloride, polypropylene or glass.

Infusion sets with an in-line 0.22 or 0.2 micron pore size filter should be used.

Diluted Remodulin has been shown to be stable at ambient temperature for up to 48 hours at concentrations as low as 0.004 mg/mL (4,000 ng/mL).

Select the intravenous infusion rate to allow for a desired infusion period length of up to 48 hours between system changeovers. Typical intravenous infusion system reservoirs have volumes of 50 or 100 mL. With this selected Intravenous Infusion Rate (mL/hr) and the patient's Dose (ng/kg/min) and Weight (kg), the Diluted Intravenous Remodulin Concentration (mg/mL) can be calculated using the following formula:

**Step 1**

$$\begin{array}{l} \text{Diluted} \\ \text{Intravenous} \\ \text{Remodulin} \\ \text{Concentration} \\ \text{(mg/mL)} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Dose} \\ \text{(ng/kg/min)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Weight} \\ \text{(kg)} \end{array} \times 0.00006}{\begin{array}{l} \text{Intravenous Infusion Rate} \\ \text{(mL/hr)} \end{array}}$$

The Volume of Remodulin Injection needed to make the required Diluted Intravenous Remodulin Concentration for the given reservoir size can then be calculated using the following formula:

**Step 2**

$$\text{Volume of Remodulin Injection (mL)} = \frac{\text{Diluted Intravenous Remodulin Concentration (mg/mL)}}{\text{Remodulin Vial Strength (mg/mL)}} \times \text{Total Volume of Diluted Remodulin Solution in Reservoir (mL)}$$

The calculated volume of Remodulin Injection is then added to the reservoir along with the sufficient volume of diluent (Sterile Water for Injection or 0.9% Sodium Chloride Injection) to achieve the desired total volume in the reservoir.

Example calculations for *Intravenous Infusion* are as follows:

**Example 3:**

For a 60 kg person at a dose of 5 ng/kg/min, with a predetermined intravenous infusion rate of 1 mL/hr and a reservoir of 50 mL, the Diluted Intravenous Remodulin Concentration would be calculated as follows:

**Step 1**

$$\text{Diluted Intravenous Remodulin Concentration (mg/mL)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0.00006}{1 \text{ mL/hr}} = 0.018 \text{ mg/mL (18,000 ng/mL)}$$

The Volume of Remodulin Injection (using 1 mg/mL Vial Strength) needed for a total Diluted Remodulin Concentration of 0.018 mg/mL and a total volume of 50 mL would be calculated as follows:

**Step 2**

$$\text{Amount of Remodulin Injection (mL)} = \frac{0.018 \text{ mg/mL}}{1 \text{ mg/mL}} \times 50 \text{ mL} = 0.9 \text{ mL}$$

The Diluted Intravenous Remodulin Concentration for the person in Example 3 would thus be prepared by adding 0.9 mL of 1 mg/mL Remodulin Injection to a suitable reservoir along with a sufficient volume of diluent to achieve a total volume of 50 mL in the reservoir. The pump flow rate for this example would be set at 1 mL/hr.

**Example 4:**

For a 75 kg person at a dose of 30 ng/kg/min, with a predetermined intravenous infusion rate of 2 mL/hr, and a reservoir of 100 mL, the Diluted Intravenous Remodulin Concentration would be calculated as follows:

### **Step 1**

$$\begin{array}{l} \text{Diluted} \\ \text{Intravenous} \\ \text{Remodulin} \\ \text{Concentration} \\ \text{(mg/mL)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0.00006}{2 \text{ mL/hr}} = 0.0675 \text{ mg/mL} \text{ (67,500 ng/mL)}$$

The Volume of Remodulin Injection (using 2.5 mg/mL Vial Strength) needed for a total Diluted Remodulin Concentration of 0.0675 mg/mL and a total volume of 100 mL would be calculated as follows:

### **Step 2**

$$\begin{array}{l} \text{Volume of} \\ \text{Remodulin Injection} \\ \text{(mL)} \end{array} = \frac{0.0675 \text{ mg/mL}}{2.5 \text{ mg/mL}} \times 100 \text{ mL} = 2.7 \text{ mL}$$

The Diluted Intravenous Remodulin Concentration for the person in Example 4 would thus be prepared by adding 2.7 mL of 2.5 mg/mL Remodulin Injection to a suitable reservoir along with a sufficient volume of diluent to achieve a total volume of 100 mL in the reservoir. The pump flow rate for this example would be set at 2 mL/hr.

## **2.6 Patients Requiring Transition from Epoprostenol**

Transition from epoprostenol to Remodulin is accomplished by initiating the infusion of Remodulin and increasing it, while simultaneously reducing the dose of intravenous epoprostenol. The transition to Remodulin should take place in a hospital with constant observation of response (e.g., walk distance and signs and symptoms of disease progression). Initiate Remodulin at a recommended dose of 10% of the current epoprostenol dose, and then escalate as the epoprostenol dose is decreased (see Table 1 for recommended dose titrations).

Patients are individually titrated to a dose that allows transition from epoprostenol therapy to Remodulin while balancing prostacyclin-limiting adverse events. Increases in the patient's symptoms of PAH should be first treated with increases in the dose of Remodulin. Side effects normally associated with prostacyclin and prostacyclin analogs are to be first treated by decreasing the dose of epoprostenol.

**Table 1: Recommended Transition Dose Changes**

| Step | Epoprostenol Dose              | Remodulin Dose                 |
|------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1    | Unchanged                      | 10% Starting Epoprostenol Dose |
| 2    | 80% Starting Epoprostenol Dose | 30% Starting Epoprostenol Dose |
| 3    | 60% Starting Epoprostenol Dose | 50% Starting Epoprostenol Dose |
| 4    | 40% Starting Epoprostenol Dose | 70% Starting Epoprostenol Dose |

|   |                                |   |
|---|--------------------------------|---|
| 5 | 20% Starting Epoprostenol Dose | 90% Starting Epoprostenol Dose  |
| 6 | 5% Starting Epoprostenol Dose  | 110% Starting Epoprostenol Dose   |
| 7 | 0                              | 110% Starting Epoprostenol Dose + additional 5-10% increments as needed |

### 3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

20-mL vial containing 50 mg treprostinil (2.5 mg per mL).  
20-mL vial containing 100 mg treprostinil (5 mg per mL).  
20-mL vial containing 200 mg treprostinil (10 mg per mL).

### 4. CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 11.

### 5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection

Chronic intravenous infusions of Remodulin delivered using an external infusion pump with an indwelling central venous catheter are associated with the risk of blood stream infections (BSIs) and sepsis, which may be fatal. Therefore, continuous subcutaneous infusion is the preferred mode of administration.

In an open-label study of IV treprostinil (n=47) using an external infusion pump, there were seven catheter-related line infections during approximately 35 patient years, or about 1 BSI event per 5 years of use. A CDC survey of seven sites that used IV treprostinil for the treatment of PAH found approximately 1 BSI (defined as any positive blood culture) event per 3 years of use. Administration of IV Remodulin with a high pH glycine diluent has been associated with a lower incidence of BSIs when compared to neutral diluents (sterile water, 0.9% sodium chloride) when used along with catheter care guidelines.

#### 5.2 Worsening PAH upon Abrupt Withdrawal or Sudden Large Dose Reduction

Avoid abrupt withdrawal or sudden large reductions in dosage of Remodulin, which may result in worsening of PAH symptoms.

#### 5.3 Patients with Hepatic or Renal Insufficiency

Titrate Remodulin slowly in patients with hepatic or renal insufficiency, because such patients will likely be exposed to greater systemic concentrations relative to patients with normal hepatic or renal function [see *Dosage and Administration* (2.4), *Use in Specific Populations* (8.6, 8.7), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

#### 5.4 Effect of Other Drugs on Treprostinil

#### 5.4 Risk of Symptomatic Hypotension

Treprostinil is a pulmonary and systemic vasodilator. In patients with low systemic arterial pressure, treatment with Remodulin may produce symptomatic hypotension.

#### 5.5 Risk of Bleeding

Remodulin inhibits platelet aggregation and increases the risk of bleeding.

### 6. ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed elsewhere in labeling: Infections associated with intravenous administration [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

#### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

#### Adverse Events with Subcutaneously Administered Remodulin

Patients receiving Remodulin as a subcutaneous infusion reported a wide range of adverse events, many potentially related to the underlying disease (dyspnea, fatigue, chest pain, right ventricular heart failure, and pallor). During clinical trials with subcutaneous infusion of Remodulin, infusion site pain and reaction were the most common adverse events among those treated with Remodulin. Infusion site reaction was defined as any local adverse event other than pain or bleeding/bruising at the infusion site and included symptoms such as erythema, induration or rash. Infusion site reactions were sometimes severe and could lead to discontinuation of treatment.

**Table 2: Percentages of subjects reporting subcutaneous infusion site adverse events**

|                                  | Reaction        |                 | Pain    |           |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|---------|-----------|
|                                  | Placebo         | Remodulin       | Placebo | Remodulin |
| Severe                           | 1               | 38              | 2       | 39        |
| Requiring narcotics <sup>a</sup> | NA <sup>b</sup> | NA <sup>b</sup> | 1       | 32        |
| Leading to discontinuation       | 0               | 3               | 0       | 7         |

<sup>a</sup> based on prescriptions for narcotics, not actual use

<sup>b</sup> medications used to treat infusion site pain were not distinguished from those used to treat site reactions

Other adverse events included diarrhea, jaw pain, edema, vasodilatation and nausea, and these are generally considered to be related to the pharmacologic effects of Remodulin, whether administered subcutaneously or intravenously.

#### Adverse Reactions during Chronic Dosing

Table 3 lists adverse reactions that occurred at a rate of at least 3% more frequent in patients treated with subcutaneous Remodulin than with placebo in controlled trials in PAH.

**Table 3: Adverse Reactions in Controlled 12-Week Studies of Subcutaneous Remodulin and at least 3% more frequent than on Placebo**

| <b>Adverse Reaction</b> | <b>Remodulin<br/>(N=236)<br/>Percent of Patients</b> | <b>Placebo<br/>(N=233)<br/>Percent of Patients</b> |
|-------------------------|--|--|
| Infusion Site Pain      | 85   | 27   |
| Infusion Site Reaction  | 83   | 27   |
| Headache                | 27   | 23   |
| Diarrhea                | 25   | 16   |
| Nausea                  | 22   | 18   |
| Rash                    | 14   | 11   |
| Jaw Pain                | 13   | 5  |
| Vasodilatation          | 11   | 5  |
| Edema                   | 9  | 3  |

Reported adverse reactions (at least 3% more frequent on drug than on placebo) are included with the exception of those too general to be informative, and those not plausibly attributable to the use of the drug, because they were associated with the condition being treated or are very common in the treated population.

While hypotension occurred in both groups, the event was experienced twice as frequently in the Remodulin group as compared to the placebo group (4% in Remodulin treatment group versus 2% in placebo-controlled group). As a potent vasodilator, hypotension is possible with the administration of Remodulin.

The safety of Remodulin was also studied in a long-term, open-label extension study in which 860 patients were dosed for a mean duration of 1.6 years, with a maximum exposure of 4.6 years. Twenty-nine (29%) percent achieved a dose of at least 40 ng/kg/min (max: 290 ng/kg/min). The safety profile during this chronic dosing study was similar to that observed in the 12-week placebo controlled study except for the following suspected adverse drug reactions (occurring in at least 3% of patients): anorexia, vomiting, infusion site infection, asthenia, and abdominal pain.

### **Adverse Events Attributable to the Drug Delivery System**

In controlled studies of Remodulin administered subcutaneously, there were no reports of infection related to the drug delivery system. There were 187 infusion system complications reported in 28% of patients (23% Remodulin, 33% placebo); 173 (93%) were pump related and 14 (7%) related to the infusion set. Eight of these patients (4 Remodulin, 4 Placebo) reported non-serious adverse events resulting from infusion system complications. Adverse events resulting from problems with the delivery systems were typically related to either symptoms of excess Remodulin (e.g., nausea) or return of PAH symptoms (e.g., dyspnea). These events were generally resolved by correcting the delivery system pump or infusion set problem such as replacing the syringe or battery, reprogramming the pump, or straightening a crimped infusion line. Adverse events resulting from problems with the delivery system did not lead to clinical instability or rapid deterioration. In addition to these adverse events due to the drug delivery system during subcutaneous administration, the following adverse events may be attributable to the IV mode of infusion including arm swelling, paresthesias, hematoma and pain [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

## **6.2 Post-Marketing Experience**

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following events have been identified during post-approval use of Remodulin. Because they are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. The following events have been chosen for inclusion because of a combination of their seriousness, frequency of reporting, and potential connection to Remodulin. These events are thrombophlebitis associated with

peripheral intravenous infusion, thrombocytopenia, bone pain, pruritus, dizziness, arthralgia, myalgia/muscle spasm, and pain in extremity. In addition, generalized rashes, sometimes macular or papular in nature, and cellulitis have been infrequently reported.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<https://sideeffects.health.gov.il/>

## 7. DRUG INTERACTIONS

Pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction studies have been conducted with treprostinil administered subcutaneously (Remodulin) and orally (treprostinil diethanolamine).

### **Pharmacodynamics**

#### **7.1 Antihypertensive Agents or Other Vasodilators**

Concomitant administration of Remodulin with diuretics, antihypertensive agents or other vasodilators may increase the risk of symptomatic hypotension.

#### **7.2 Anticoagulants**

Since treprostinil inhibits platelet aggregation, there may be an increased risk of bleeding, particularly among patients receiving anticoagulants.

### **Pharmacokinetics**

Thus Remodulin is not expected to alter the pharmacokinetics of compounds metabolized by CYP enzymes.

#### **7.1 Effect of CYP2C8 Inhibitors and Inducers on Treprostinil**

Dose adjustment of treprostinil may be necessary when co-administered with CYP2C8 inducers or inhibitors. Human pharmacokinetic studies with an oral formulation of treprostinil (treprostinil diolamine) indicated that co-administration of the cytochrome P450 (CYP) 2C8 enzyme inhibitor gemfibrozil increases exposure (both  $C_{max}$  and AUC) to treprostinil. Co-administration of the CYP2C8 enzyme inducer rifampin decreases exposure to treprostinil. It has not been determined if the changes in exposure of treprostinil with inhibitors or inducers of CYP2C8 observed for the oral administration of treprostinil would be similar for treprostinil administered via the parenteral route [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## 8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### **8.1 Pregnancy**

#### **Risk Summary**



Limited case reports of treprostinil use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. However, there are risks to the mother and the fetus associated with pulmonary arterial hypertension (see *Clinical Considerations*). In animal studies, no adverse reproductive and developmental effects were seen in rats at about 123 and 48 times the human exposure based on  $C_{max}$  and AUC, respectively. In rabbits, external fetal and soft tissue malformations and skeletal malformations were observed at about 7 and 5 times the human exposure based on  $C_{max}$  and AUC, respectively (see *Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

### Clinical Considerations

#### Disease-associated maternal and embryo-fetal risk

Pulmonary arterial hypertension is associated with an increased risk of maternal and fetal mortality.

### Pregnancy Category B—

#### Data

Animal reproduction studies have been conducted with treprostinil via continuous subcutaneous administration and with treprostinil diolamine administered orally.

In pregnant rats, continuous subcutaneous infusions of treprostinil during organogenesis and late gestational development, at doses as high as 900 ng treprostinil/kg/min (about 117 times the starting human subcutaneous infusion rate, on a  $ng/m^2$  basis and about 16 times the average rate achieved in clinical trials), resulted in no evidence of harm to the fetus. In pregnant rabbits, effects of continuous subcutaneous infusions of treprostinil during organogenesis were limited to an increased incidence of fetal skeletal variations (bilateral full rib or right rudimentary rib on lumbar 1) associated with maternal toxicity (reduction in body weight and food consumption) at a dose of 150 ng treprostinil/kg/min (about 41 times the starting human subcutaneous infusion rate, on a  $ng/m^2$  basis, and 5 times the average rate used in clinical trials). In rats, continuous subcutaneous infusion of treprostinil from implantation to the end of lactation, at doses of up to 450 ng treprostinil/kg/min, did not affect the growth and development of offspring. In studies with orally administered treprostinil diolamine, no adverse effect doses for fetal viability/growth, fetal development (teratogenicity), and postnatal development were determined in rats. In pregnant rats, no evidence of harm to the fetus was observed following oral administration of treprostinil diolamine at the highest dose tested (20 mg/kg/day), which represents about 123 and 48 times the human exposure, when based on  $C_{max}$  and AUC of the average subcutaneous infusion rate achieved in clinical trials, respectively. In pregnant rabbits, external fetal and soft tissue malformations and fetal skeletal malformation occurred. The dose at which no adverse effects were seen (0.5 mg/kg/day) represents about 7 and 5 times the human exposure, when based on  $C_{max}$  and AUC of the average subcutaneous infusion rate achieved in clinical trials, respectively. No treprostinil treatment-related effects on labor and delivery were seen in animal studies. Animal reproduction studies are not always predictive of human response.

## **8.2 Lactation**

The effect of treprostinil sodium on labor and delivery in humans is unknown.

## **8.3 Nursing Mothers**

It is not known whether treprostinil is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. Many drugs are excreted in human milk.

### Risk Summary

There are no data on the presence of treprostinil in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.

#### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Clinical studies of Remodulin did not include sufficient numbers of patients aged  $\leq 16$  years to determine whether they respond differently from older patients.

#### 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of Remodulin did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

#### 8.6 Patients with Hepatic Insufficiency

Remodulin clearance is reduced in patients with hepatic insufficiency. In patients with mild or moderate hepatic insufficiency, decrease the initial dose of Remodulin to 0.625 ng/kg/min ideal body weight, and monitor closely. Remodulin has not been studied in patients with severe hepatic insufficiency [see *Dosage and Administration* (2.4), *Warnings and Precautions* (5.3) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

#### 8.7 Patients with Renal Impairment

No studies have been performed in patients with renal insufficiency. No dose adjustments are required specific advice about dosing in patients with renal impairment can be given. Treprostinil is not cleared by dialysis [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### 10. OVERDOSAGE

Signs and symptoms of overdose with Remodulin during clinical trials are extensions of its dose-limiting pharmacologic effects and include flushing, headache, hypotension, nausea, vomiting, and diarrhea. Most events were self-limiting and resolved with reduction or withholding of Remodulin.

In controlled clinical trials using an external infusion pump, seven patients received some level of overdose and in open-label follow-on treatment seven additional patients received an overdose; these occurrences resulted from accidental bolus administration of Remodulin, errors in pump programmed rate of administration, and prescription of an incorrect dose. In only two cases did excess delivery of Remodulin produce an event of substantial hemodynamic concern (hypotension, near-syncope).

One pediatric patient was accidentally administered 7.5 mg of Remodulin via a central venous catheter. Symptoms included flushing, headache, nausea, vomiting, hypotension and seizure-like activity with loss of consciousness lasting several minutes. The patient subsequently recovered.

### 11. DESCRIPTION

Remodulin (treprostinil) Injection is a sterile solution of treprostinil formulated for subcutaneous or intravenous administration. Remodulin is supplied in 20 mL multidose vials in three strengths, containing 50 mg, 100 mg or 200 mg (2.5 mg/mL, 5 mg/mL or 10 mg/mL ) of treprostinil. Each mL also contains 5.3 mg sodium chloride (except for the 10 mg/mL strength which contains 4.0

mg sodium chloride) , 3 mg metacresol, 6.3 mg sodium citrate, and water for injection. Sodium hydroxide and hydrochloric acid may be added to adjust pH between 6.0 and 7.2.

Treprostinil is chemically stable at room temperature and neutral pH.

Treprostinil is (1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3S)-3-hydroxyoctyl]-1H-benz[f]inden-5-yl]oxy]acetic acid. Treprostinil has a molecular weight of 390.52 and a molecular formula of C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>.

## **12. CLINICAL PHARMACOLOGY**

### **12.1 Mechanism of Action**

The major pharmacologic actions of treprostinil are direct vasodilation of pulmonary and systemic arterial vascular beds, and inhibition of platelet aggregation.

### **12.2 Pharmacodynamics**

In animals, the vasodilatory effects reduce right and left ventricular afterload and increase cardiac output and stroke volume. Other studies have shown that treprostinil causes a dose-related negative inotropic and lusitropic effect. No major effects on cardiac conduction have been observed.

Treprostinil produces vasodilation and tachycardia. Single doses of treprostinil up to 84 mcg by inhalation produce modest and short-lasting effects on QTc, but this is apt to be an artifact of the rapidly changing heart rate. Treprostinil administered by the subcutaneous or intravenous routes has the potential to generate concentrations many-fold greater than those generated via the inhaled route; the effect on the QTc interval when treprostinil is administered parenterally has not been established.

### **12.3 Pharmacokinetics**

The pharmacokinetics of continuous subcutaneous Remodulin are linear over the dose range of 2.5 to 125 ng/kg/min (corresponding to plasma concentrations of about 260 pg/mL to 18,250 pg/mL) and can be described by a two-compartment model. Dose proportionality at infusion rates greater than 125 ng/kg/min has not been studied.

Subcutaneous and intravenous administration of Remodulin demonstrated bioequivalence at steady state at a dose of 10 ng/kg/min.

#### **Absorption**

Remodulin is relatively rapidly and completely absorbed after subcutaneous infusion, with an absolute bioavailability approximating 100%. Steady-state concentrations occurred in approximately 10 hours. Concentrations in patients treated with an average dose of 9.3 ng/kg/min were approximately 2,000 ng/L.

#### **Distribution**

The volume of distribution of the drug in the central compartment is approximately 14L/70 kg ideal body weight. Remodulin at *in vitro* concentrations well above what is clinically relevant was 91% bound to human plasma protein.

#### **Metabolism and Excretion**

Treprostinil is substantially metabolized by the liver, primarily by CYP2C8. In a study conducted in healthy volunteers using [<sup>14</sup>C] treprostinil, 79% and 13% of the subcutaneous dose was recovered in the urine and feces, respectively, over 10 days. Only 4% was excreted as unchanged treprostinil in the urine. Five metabolites were detected in the urine, ranging from 10% to 16% and representing 64% of the dose administered. Four of the metabolites are products of oxidation of the 3-hydroxyoctyl side chain and one is a glucuroconjugated derivative (treprostinil glucuronide). The identified metabolites do not appear to have activity.

The elimination of treprostinil (following subcutaneous administration) is biphasic, with a terminal elimination half-life of approximately 4 hours using a two compartment model. Systemic clearance is approximately 30 L/hour for a 70 kg person.

Based on *in vitro* studies treprostinil does not inhibit or induce major CYP enzymes.

## **Specific Populations**

### ***Hepatic Insufficiency***

In patients with portopulmonary hypertension and mild (n=4) or moderate (n=5) hepatic insufficiency, Remodulin at a subcutaneous dose of 10 ng/kg/min for 150 minutes had a C<sub>max</sub> that was 2-fold and 4-fold, respectively, and an AUC<sub>0-∞</sub> that was 3-fold and 5-fold, respectively, values observed in healthy subjects. Clearance in patients with hepatic insufficiency was reduced by up to 80% compared to healthy adults.

### ***Renal Impairment***

No studies have been performed in patients with renal insufficiency, so no specific advice about dosing in such patients can be given. Although only 4% of the administered dose is excreted unchanged in the urine, the five identified metabolites are all excreted in the urine.

In patients with severe renal impairment requiring dialysis (n=8), administration of a single 1 mg dose of orally administered treprostinil pre- and post-dialysis resulted in an AUC<sub>0-inf</sub> that was not significantly altered compared to healthy subjects.

## **Drug Interaction Studies**

### ***Effect of CYP2C8 Inhibitors and Inducers on Treprostinil***

Co-administration of an oral formulation of treprostinil (treprostinil diolamine) with gemfibrozil (600 mg twice a day), a CYP2C8 enzyme inhibitor, doubles the AUC and C<sub>max</sub> of treprostinil in healthy adults. Co-administration of an oral formulation of treprostinil (treprostinil diolamine) with rifampin (600 mg/day), a CYP2C8 enzyme inducer, decreases AUC of treprostinil by 22%.

### ***Effect of Treprostinil on Cytochrome P450 Enzymes***

*In vitro* studies of human hepatic microsomes showed that treprostinil does not inhibit cytochrome P450 (CYP) isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A. Additionally, treprostinil does not induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A isoenzymes.

### ***Effect of Other Drugs on Treprostinil***

Human pharmacokinetic studies with an oral formulation of treprostinil (treprostinil diolamine) indicated that co-administration of the cytochrome P450 (CYP) 2C8 enzyme inhibitor gemfibrozil increases exposure (both C<sub>max</sub> and AUC) to treprostinil. Co-administration of the CYP2C8 enzyme inducer rifampin decreases exposure to treprostinil.

Drug interaction studies have been carried out with treprostinil (oral or subcutaneous) co-administered with acetaminophen (4 g/day), esomeprazole (40 mg/day), bosentan (250 mg/day), sildenafil (60 mg/day), warfarin (25 mg/day), and fluconazole (200 mg/day), respectively, in healthy volunteers. These studies did not show a clinically significant effect on the pharmacokinetics of treprostinil. Treprostinil does not affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics of warfarin. The pharmacokinetics of R- and S- warfarin and the INR in healthy subjects given a single 25 mg dose of warfarin were unaffected by continuous subcutaneous infusion of treprostinil at an infusion rate of 10 ng/kg/min.

## 13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of treprostinil. A two-year rat carcinogenicity study was performed with treprostinil inhalation at target doses of 5.26, 10.6, and 34.1 mcg/kg/day. There was no evidence for carcinogenic potential associated with treprostinil inhalation in rats at systemic exposure levels up to about 34 and 1 times the human exposure, when based on  $C_{max}$  and AUC of the average subcutaneous infusion rate achieved in clinical trials, respectively. *In vitro* and *in vivo* genetic toxicology studies did not demonstrate any mutagenic or clastogenic effects of treprostinil. Treprostinil sodium did not affect fertility or mating performance of male or female rats given continuous subcutaneous (sc) infusions at rates of up to 450 ng treprostinil/kg/min [about 59 times the recommended starting human sc infusion rate (1.25 ng/kg/min) and 8 times the average rate (9.3 ng/kg/min) achieved in clinical trials, on a ng/m<sup>2</sup> basis]. In this study, males were dosed from 10 weeks prior to mating and through the 2-week mating period. Females were dosed from 2 weeks prior to mating until gestational day 6.

Treprostinil diolamine did not demonstrate any carcinogenic effects in mouse or rat carcinogenicity studies. Oral administration of treprostinil diolamine to Tg.rasH2 mice at 0, 5, 10 and 20 mg/kg/day in males and 0, 3, 7.5 and 15 mg/kg/day in females daily for 26 weeks did not significantly increase the incidence of tumors. The exposures, when based on AUC, obtained at the highest dose levels used in males and females are about 7- and 15-fold, respectively, the human exposure of the average subcutaneous infusion rate achieved in clinical trials. Oral administration of treprostinil diolamine to Sprague Dawley rats at 0, 1, 3 and 10 mg/kg/day daily for 104 weeks did not significantly increase the incidence of tumors. The exposures obtained at the highest dose levels used in males and females are about 18- and 26-fold, respectively, the human exposure of the average subcutaneous infusion rate achieved in clinical trials.

Treprostinil diolamine was tested *in vivo* in a rat micronucleus assay and did not induce an increased incidence of micronucleated polychromatic erythrocytes.

## 14. CLINICAL STUDIES

### 14.1 Clinical Trials in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)

Two 12-week, multicenter, randomized, double-blind studies compared continuous subcutaneous infusion of Remodulin to placebo in a total of 470 patients with NYHA Class II (11%), III (81%), or IV (7%) PAH. PAH was idiopathic/heritable in 58% of patients, associated with connective tissue diseases in 19%, and the result of congenital systemic-to-pulmonary shunts in 23%. The mean age was 45 (range 9 to 75 years). About 81% were female and 84% were Caucasian. Pulmonary hypertension had been diagnosed for a mean of 3.8 years. The primary endpoint of the studies was change in 6-minute walking distance, a standard measure of exercise capacity. There were many assessments of symptoms related to heart failure, but local discomfort and pain associated

with Remodulin may have substantially unblinded those assessments. The 6-minute walking distance and an associated subjective measurement of shortness of breath during the walk (Borg dyspnea score) were administered by a person not participating in other aspects of the study. Remodulin was administered as a subcutaneous infusion, described in Section 2, DOSAGE AND ADMINISTRATION, and the dose averaged 9.3 ng/kg/min at Week 12. Few subjects received doses greater than 40 ng/kg/min. Background therapy, determined by the investigators, could include anticoagulants, oral vasodilators, diuretics, digoxin, and oxygen but not an endothelin receptor antagonist or epoprostenol. The two studies were identical in design and conducted simultaneously, and the results were analyzed both pooled and individually.

## Hemodynamic Effects

As shown in Table 4, chronic therapy with Remodulin resulted in small hemodynamic changes consistent with pulmonary and systemic vasodilation.

**Table 4: Hemodynamics during Chronic Administration of Remodulin in Patients with PAH in 12-Week Studies**

| Hemodynamic Parameter             | Baseline              |                     | Mean change from baseline at Week 12 |                     |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|
|                                   | Remodulin (N=204-231) | Placebo (N=215-235) | Remodulin (N=163-199)                | Placebo (N=182-215) |
| CI (L/min/m <sup>2</sup> )        | 2.4 ± 0.88            | 2.2 ± 0.74          | +0.12 ± 0.58*                        | -0.06 ± 0.55        |
| PAPm (mmHg)                       | 62 ± 17.6             | 60 ± 14.8           | -2.3 ± 7.3*                          | +0.7 ± 8.5          |
| RAPm (mmHg)                       | 10 ± 5.7              | 10 ± 5.9            | -0.5 ± 5.0*                          | +1.4 ± 4.8          |
| PVRI (mmHg/L/min/m <sup>2</sup> ) | 26 ± 13               | 25 ± 13             | -3.5 ± 8.2*                          | +1.2 ± 7.9          |
| SVRI (mmHg/L/min/m <sup>2</sup> ) | 38 ± 15               | 39 ± 15             | -3.5 ± 12*                           | -0.80 ± 12          |
| SvO <sub>2</sub> (%)              | 62 ± 100              | 60 ± 11             | +2.0 ± 10*                           | -1.4 ± 8.8          |
| SAPm (mmHg)                       | 90 ± 14               | 91 ± 14             | -1.7 ± 12                            | -1.0 ± 13           |
| HR (bpm)                          | 82 ± 13               | 82 ± 15             | -0.5 ± 11                            | -0.8 ± 11           |

\*Denotes statistically significant difference between Remodulin and placebo, p<0.05.

CI = cardiac index; PAPm = mean pulmonary arterial pressure; PVRI = pulmonary vascular resistance indexed; RAPm = mean right atrial pressure; SAPm = mean systemic arterial pressure; SVRI = systemic vascular resistance indexed; SvO<sub>2</sub> = mixed venous oxygen saturation; HR = heart rate.

## Clinical Effects

The effect of Remodulin on 6-minute walk, the primary endpoint of the 12-week studies, was small and did not achieve conventional levels of statistical significance. For the combined populations, the median change from baseline on Remodulin was 10 meters and the median change from baseline on placebo was 0 meters from a baseline of approximately 345 meters. Although it was not the primary endpoint of the study, the Borg dyspnea score was significantly improved by Remodulin during the 6-minute walk, and Remodulin also had a significant effect,

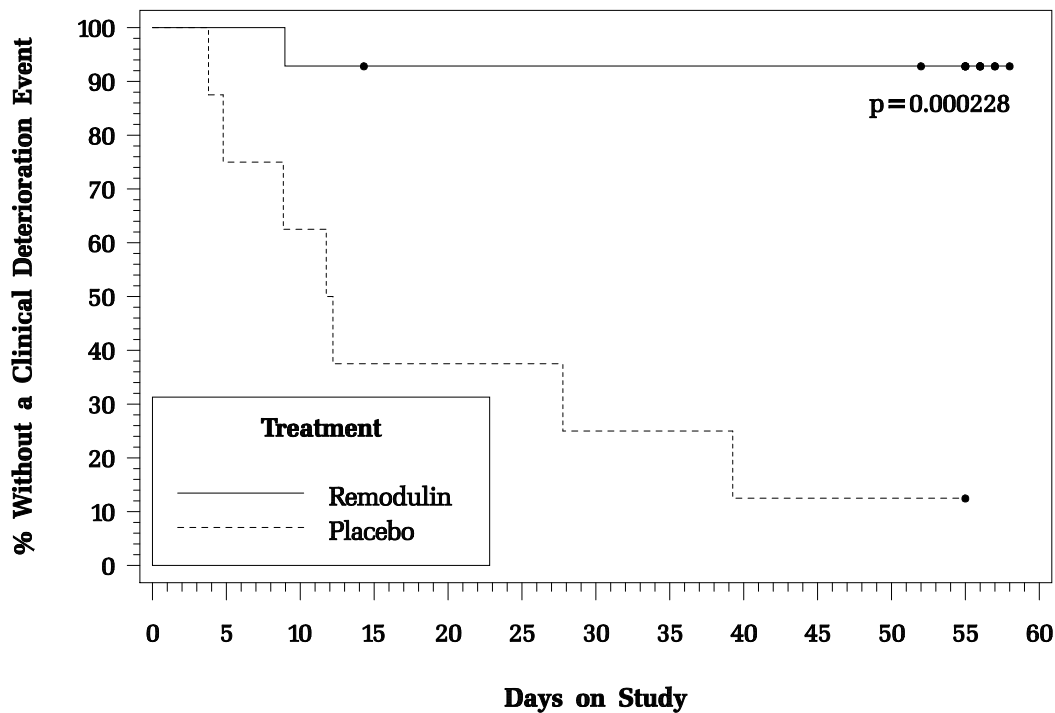
compared with placebo, on an assessment that combined walking distance with the Borg dyspnea score. Remodulin also consistently improved indices of dyspnea, fatigue and signs and symptoms of pulmonary hypertension, but these indices were difficult to interpret in the context of incomplete blinding to treatment assignment resulting from infusion site symptoms.

#### 14.2 Flolan-To-Remodulin Transition Study

In an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, patients on stable doses of Flolan were randomly withdrawn from Flolan to placebo or Remodulin. Fourteen Remodulin and 8 placebo patients completed the study. The primary endpoint of the study was the time to clinical deterioration, defined as either an increase in Flolan dose, hospitalization due to PAH, or death. No patients died during the study.

During the study period, Remodulin effectively prevented clinical deterioration in patients transitioning from Flolan therapy compared to placebo (Figure 1). Thirteen of 14 patients in the Remodulin arm were able to transition from Flolan successfully, compared to only 1 of 8 patients in the placebo arm ( $p=0.0002$ ).

**Figure 1: Time to Clinical Deterioration for PAH Patients Transitioned from Flolan to Remodulin or Placebo in an 8-Week Study**



#### 16. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

Remodulin is supplied in 20 mL multidose vials containing 50, 100 or 200 mg of treprostinil at concentrations of 2.5 mg/mL, 5 mg/mL and 10 mg/mL treprostinil, respectively, as sterile solutions in water for injection, individually packaged in cartons.

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

Unopened vials of Remodulin are stable until the date indicated when stored below 25 °C.

Shelf life after first opening – A single vial of Remodulin should be used for no more than 30 days after the initial introduction into the vial, but no later than the expiry date.

During use, a single reservoir (syringe) of undiluted Remodulin can be administered up to 72 hours at 37°C.

Shelf life after dilution – 48 hours

Diluted Remodulin has been shown to be stable at ambient temperature for up to 48 hours at concentrations as low as 0.004 mg/mL (4,000 ng/mL).

Can be diluted for intravenous infusion with Sterile Water for Injection or 0.9% Sodium Chloride Injection.

20-mL vial containing 50 mg treprostinil (2.5 mg treprostinil per mL), carton of 1.

20-mL vial containing 100 mg treprostinil (5 mg treprostinil per mL), carton of 1.

20-mL vial containing 200 mg treprostinil (10 mg treprostinil per mL), carton of 1.

**Manufacturer:** United Therapeutics Corp., USA.

**Registration Holder:** Rafa Laboratories Ltd. P.O.Box 405, Jerusalem 9100301

**Registration Numbers:** Remodulin 2.5 mg/mL: 126 57 30563

Remodulin 5 mg/mL: 126 56 30562

Remodulin 10 mg/mL: 135 55 31251

Revised in July 2020