

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trepulmix 1 mg/ml инфузионен разтвор  
Trepulmix 2,5 mg/ml инфузионен разтвор  
Trepulmix 5 mg/ml инфузионен разтвор  
Trepulmix 10 mg/ml инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Trepulmix 1 mg/ml инфузионен разтвор

Един ml от разтвора съдържа 1 mg трепростинил (treprostiniil) (като натриева сол).  
Всеки флакон от 10 ml от разтвора съдържа 10 mg трепростинил (като натриева сол).

#### *Помощни вещества с известно действие*

Всеки флакон от 10 ml съдържа 36,8 mg (1,60 mmol) натрий.

### Trepulmix 2,5 mg/ml инфузионен разтвор

Един ml от разтвора съдържа 2,5 mg трепростинил (treprostiniil) (като натриева сол).  
Всеки флакон от 10 ml от разтвора съдържа 25 mg трепростинил (като натриева сол).

#### *Помощни вещества с известно действие*

Всеки флакон от 10 ml съдържа 37,3 mg (1,62 mmol) натрий.

### Trepulmix 5 mg/ml инфузионен разтвор

Един ml от разтвора съдържа 5 mg трепростинил (treprostiniil) (като натриева сол).  
Всеки флакон от 10 ml от разтвора съдържа 50 mg трепростинил (като натриева сол).

#### *Помощни вещества с известно действие*

Всеки флакон от 10 ml съдържа 39,1 mg (1,70 mmol) натрий.

### Trepulmix 10 mg/ml инфузионен разтвор

Един ml от разтвора съдържа 10 mg трепростинил (treprostiniil) (като натриева сол).  
Всеки флакон от 10 ml от разтвора съдържа 100 mg трепростинил (като натриева сол).

#### *Помощни вещества с известно действие*

Всеки флакон от 10 ml съдържа 37,4 mg (1,63 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор, без съдържание на видими частици, с рН 6,0—7,2 и осмолалитет между 253 и 284 mOsm/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Trepulmix е показан за лечение на възрастни пациенти с функционален клас (ФК) III или IV по СЗО и:

- иноперабилна хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТБХ) или
- персистираща или рецидивираща ХТБХ след хирургично лечение за подобряване на физическия капацитет.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Trepulmix трябва да се започва и проследява единствено от лекари с опит в лечението на белодробна хипертония. Лечението трябва да се започне под строго лекарско наблюдение в болнично заведение, което да може да осигури интензивни грижи.

#### Дозировка

Препоръчителната начална скорост на инфузията е 1,25 ng/kg/min. Ако началната доза не се понесе добре, скоростта на инфузия трябва да бъде намалена до 0,625 ng/kg/min.

#### *Корекции на дозата*

Скоростта на инфузията трябва да се увеличава под лекарско наблюдение стъпаловидно с до 1,25 ng/kg/min на седмица през първите четири седмици на лечение и след това до 2,5 ng/kg/min на седмица.

Дозата трябва да се коригира индивидуално и под лекарско наблюдение, за да се постигне поддържаща доза, при която симптомите се подобряват и която е поносима за пациента.

По време на фазата на проследяване на клинично изпитване при пациенти с ХТБХ, средните дози, достигнати след 12 месеца, са 31 ng/kg/min, след 24 месеца 33 ng/kg/min, а след 48 месеца – 39 ng/kg/min. Съответните максимални дози, наблюдавани в клиничното изпитване, са съответно 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min и 50 ng/kg/min.

Внезапното преустановяване или внезапното голямо намаляване на дозата на трепростинил може да доведе до ребаунд на симптомите на хронична тромбоемболична белодробна хипертония. Ето защо се препоръчва да се избягва прекъсването на терапията с трепростинил и инфузията да се възобнови възможно най-бързо след внезапно случайно намаляване или прекъсване на дозата. Оптималната стратегия за повторно въвеждане на инфузията на трепростинил трябва да бъде определена за всеки отделен случай от квалифициран медицински персонал. В повечето случаи, след прекъсване за период до 4 часа, инфузията на трепростинил може да се възобнови като се използва същата дозировка; прекъсванията за период до 24 часа може да изискват намаляване на дозата до 50 % от последната доза с последващо възходящо титриране до клинично ефективната доза. При по-дълги периоди на прекъсване може да наложи дозата на трепростинил да се титрира повторно от още по-ниска скорост на инфузия. Във всеки случай повторното въвеждане на трепростинил трябва да бъде под лекарско наблюдение.

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

Началната доза на Trepulmix трябва да бъде намалена до 0,625 ng/kg/min, а стъпаловидното увеличаване на дозата трябва да се извършва внимателно (вж. точка 5.2). Стъпките на увеличаване на дозата може да бъдат намалени на 0,625 ng/kg/min, като окончателно решение

за стъпките на увеличаване на дозата се определя по преценка на наблюдаващия лекар. Обърнете внимание, че „Тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh)“ е посочено като противопоказание за употреба на трепростинил, вижте точка 4.3.

#### *Бъбречно увреждане*

Тъй като не са провеждани клинични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане, препоръките за лечение не са установени за пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като трепростинил и неговите метаболити се екскретират главно чрез уринарния тракт, се препоръчва повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречно увреждане, за да се предотвратят вредни последици, свързани с възможно увеличаване на системната експозиция.

#### *Старческа възраст*

Не са налични фармакокинетични данни от приложението на трепростинил при лица в старческа възраст. При лечение на такива пациенти се препоръчва повишено внимание поради наблюдавана при тази група по-висока честота на бъбречно и/или чернодробно увреждане.

#### *Пациенти със затлъстяване*

Лечението на пациенти със затлъстяване (с тегло  $\geq 30$  % над идеалното тегло) трябва да започне и да се повишава с дози, изчислени на базата на тяхното идеално тегло. За повече информация вижте точка 5.2.

#### *Педиатрична популация*

Няма съответна употреба на трепростинил при деца или юноши за показанието ХТБХ.

#### Начин на приложение

Трепultmix е предназначен за подкожно приложение. Прилага се неразреден чрез непрекъснатата инфузия чрез подкожен катетър с помощта на амбулаторна инфузионна помпа.

Медицинският специалист, отговорен за терапията, трябва да се увери, че пациентът е напълно обучен и компетентен да използва избраното устройство за инфузия. Всички пациенти трябва да бъдат обучени как да подготвят резервоара за инфузия на трепростинил и да обезвъздушават инфузионната система за доставяне на лекарството, както и по отношение на свързването на системата. На пациента трябва да се предоставят писмени указания от производителя на помпата или специално изготвени съвети от лекуващия лекар. Това включва необходимите обичайни действия за доставяне на лекарството, съвети как да се постъпва при оклузии и други сигнали на помпата, както и информация с кого да се свържат при спешен случай.

С цел да се избягва прекъсване на доставянето на лекарството, пациентът трябва да има достъп до резервна инфузионна помпа и комплекти за подкожна инфузия в случай на повреда на устройството за прилагане.

Амбулаторната инфузионна помпа за инфузия, използвана за подкожно приложение на неразреден Трепultmix, трябва да бъде:

- малка и лека,
- с възможност за коригиране на скоростта на инфузия на стъпки от 0,002 ml/h или по-малко,
- снабдена със сигнализация за оклузия, изтощена батерия, програмна грешка и неизправност на мотора,
- с точност до +/- 6 % от програмираната скорост на доставяне
- задвижвана от положително налягане (непрекъснато или пулсиращо).

Резервоарът трябва да бъде изработен от полипропилен или стъкло.

Пациентите трябва да бъдат добре обучени как да използват и програмират помпата, както и по отношение на свързването на инфузионния комплект и грижата за него.

Промиването на инфузионната система, докато е свързана с пациента, може да доведе до случайно предозиране. За повече информация относно симптомите и лечението на предозиране вижте точка 4.9 от настоящия документ.

Trepulmix се предлага в концентрации от 1, 2,5, 5 и 10 mg/ml.

При подкожна инфузия Trepulmix се прилага без допълнително разреждане със скорост на инфузията (ml/h), изчислена въз основа на дозата (ng/kg/min) и теглото (kg) на пациента и използваната концентрация на флакона (mg/ml) Trepulmix. При прилагане на един резервоар (спринцовка) неразреден Trepulmix, той може да бъде приложен в рамките на 72 часа при 37°C. Скоростта на подкожната инфузия се изчислява по следната формула:

$$\text{Скорост на подкожна инфузия (ml/h)} = \frac{\text{Доза (ng/kg/min)} \times \text{Тегло (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Концентрация на флакон Trepulmix (mg/ml)}}$$

\*Коефициент на конверсия  $0,00006 = 60 \text{ min/час} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

За да се избегнат грешки в изчисленията поради сложността на формулата, направете справка с таблиците за изчисляване на дозата по-долу. За всяка концентрация на лекарствения продукт има таблица за изчисляване на една доза.

Примерни изчисления за *подкожна инфузия*:

Пример 1:

За човек с тегло 60 kg, с препоръчителна начална доза 1,25 ng/kg/min, при използване на флакон Trepulmix с концентрация 1 mg/ml, скоростта на инфузия се изчислява както следва:

$$\text{Скорост на подкожна инфузия (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Пример 2:

За човек с тегло 65 kg, с доза 40 ng/kg/min, при използване на флакон Trepulmix с концентрация 5 mg/ml, скоростта на инфузия се изчислява, както следва:

$$\text{Скорост на подкожна инфузия (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

В таблица 1-1 са дадени насоки за скорости на подкожна инфузия Trepulmix 1 mg/ml при пациенти с различно телесно тегло, съответстващи на дози до 42,5 ng/kg/min.

**Таблица 1-1:**

**Настройване на скоростта на инфузия на подкожна помпа (ml/h) за Trepulmix 1 mg/ml**

**Тегло на пациента (kg)**

Доза (ng/kg/min)	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

В застрихованите области се посочва най-високата скорост на инфузия, която може да бъде приложена чрез спринцовка от 3 ml на всеки три дни.

В таблица 1-2 са дадени насоки за скорости на подкожно инфузиране на Trepulmix 2,5 mg/ml при пациенти с различно телесно тегло, съответстващи на дози до 42,5 ng/kg/min.

**Таблица 1-2:**

**Настройване на скоростта на инфузия на подкожна помпа (ml/h) за Trepulmix 2,5 mg/ml**

**Тегло на пациента (kg)**

Доза (ng/kg/min)	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

В зашрихованите области се посочва най-високата скорост на инфузия, която може да бъде приложена чрез спринцовка от 3 ml на всеки три дни.

В таблица 1-3 се дават насоки за скорости на подкожно инфузиране на Trepulmix 5 mg/ml при пациенти с различно телесно тегло, съответстващи на дози до 80 ng/kg/min.

**Таблица 1-3:**

**Настройване на скоростта на инфузия на подкожна помпа (ml/h) за Trepulmix 5 mg/ml**

Доза (ng/kg/min)	Тегло на пациента (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

В зашрихованите области се посочва най-високата скорост на инфузия, която може да бъде приложена чрез спринцовка от 3 ml на всеки три дни.

В таблица 1-4 се дават насоки за скорости на подкожно инфузиране на Trepulmix 10 mg/ml при пациенти с различно телесно тегло, съответстващи на дози до 155 ng/kg/min.

**Таблица 1-4:**

**Настройване на скоростта на инфузия на подкожна помпа (ml/h) за Trepulmix 10 mg/ml**

Доза (ng/kg/min)	Тегло на пациента (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

В застрихованите области се посочва най-високата скорост на инфузия, която може да бъде приложена чрез спринцовка от 3 ml на всеки три дни.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Белодробна венозна оклузивна болест
- Тежка декомпенсирана левостранна сърдечна недостатъчност
- Тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh)
- Активна стомашно-чревна язва, вътречерепен кръвоизлив, травматично стомашно-чревно увреждане или други стомашно-чревни кръвоизливи
- Вродени или придобити клапни дефекти с клинично значимо нарушение на миокардната функция, несвързани с белодробната хипертония
- Тежка исхемична болест на сърцето или нестабилна стенокардия
- Миокарден инфаркт през последните шест месеца
- Тежки аритмии
- Мозъчносъдови събития (например транзиторна исхемична атака, инсулт) през последните три месеца
- Едновременно приложение с други протаноиди.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Обща терапия

При вземане на решение за започване на терапия с трепростинил трябва да се има предвид високата вероятност непрекъснатата инфузия да се поддържа за продължителен период. Ето защо трябва внимателно да се обсъди възможността пациентът да приеме и да носи отговорност за постоянен катетър и инфузионно устройство. Клиничният екип, отговорен за терапията, трябва да се увери, че пациентът е напълно обучен и компетентен да използва избраното инфузионно устройство (вж. точка 4.2).

Трепростинил е мощен белодробен и системен вазодилатор. При лица с ниско системно артериално налягане лечението с трепростинил може да увеличи риска от системна хипотония. Лечението не се препоръчва при пациенти със систолично артериално налягане под 85 mmHg. Препоръчва се да се следи системното кръвно налягане и сърдечната честота по време на всяка промяна на дозата с инструкции за спиране на инфузията, ако бъдат развити симптоми на хипотония или се установи систолично кръвно налягане 85 mmHg или по-ниско.

Ако пациентът развие белодробен оток, докато се лекува с трепростинил, трябва да се обмисли възможността за съпътстваща белодробна венооклузивна болест. Лечението трябва да бъде спряно, тъй като белодробната венооклузивна болест е противопоказание за терапия с трепростинил (вж. точка 4.3).

Препоръчва се повишено внимание в ситуации, при които трепростинил може да увеличи риска от кървене чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация (вж. точки 4.5 и 4.8).



### Преустановяване

Внезапното преустановяване или внезапното голямо намаляване на дозата на трепростинил може да доведе до ребаунд на белодробната хипертония (вж. точка 4.2.).

### Специални популации

Дозите при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане трябва да се определят с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Тъй като трепростинил и неговите метаболити се екскретират главно чрез уринарния тракт, се препоръчва повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречно увреждане, за да се предотвратят вредни последици, свързани с възможно увеличаване на системната експозиция (вж. точка 4.2).

### Съдържание на натрий

#### *Trepulmix 1 mg/ml инфузионен разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 36,8 mg натрий на флакон от 10 ml с концентрация 1 mg/ml, които са еквивалентни на 1,8 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

#### *Trepulmix 2,5 mg/ml инфузионен разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 37,3 mg натрий на флакон от 10 ml с концентрация 2,5 mg/ml, които са еквивалентни на 1,9 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

#### *Trepulmix 5 mg/ml инфузионен разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 39,1 mg натрий на флакон от 10 ml с концентрация 5 mg/ml, които са еквивалентни на 2,0 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

#### *Trepulmix 10 mg/ml инфузионен разтвор*

Този лекарствен продукт съдържа 37,4 mg натрий на флакон от 10 ml с концентрация 10 mg/ml, които са еквивалентни на 1,9 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

### Съпътстващи лекарствени продукти

Съпътстващото приложение на инхибитори на цитохром Р450 (СYP2С8) изоензимите (като гемфиброзил) може да доведе до повишена експозиция (както  $C_{max}$ , така и АUC) на трепростинил. При повишена експозиция има вероятност за по-висока честота на нежелани събития, свързани с прилагането на трепростинил. Поради това трябва да се обмисли намаляване на дозата (вж. точка 4.5).

Съпътстващото приложение на индуктори на СYP2С8 изоензимите (например рифампицин) може да доведе до намалена експозиция на трепростинил. При намалена експозиция е вероятно да се получи намалена клинична ефективност. Поради това трябва да се обмисли увеличаване на дозата на трепростинил (вж. точка 4.5).

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Едновременно приложение с диуретици, антихипертензивни средства или други вазодилататори

Съпътстващото приложение на трепростинил с диуретици, антихипертензивни средства или други вазодилататори увеличава риска от системна хипотония.

### Едновременно приложение с инхибитори на тромбоцитната агрегацията, включително НСПВС и антикоагуланти

Трепростинил може да инхибира тромбоцитната функция. Съпътстващото приложение на трепростинил с инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително НСПВС, донори на азотен оксид или антикоагуланти, може да увеличи риска от кървене. Пациентите, приемащи антикоагуланти, трябва да се наблюдават внимателно. Едновременната употреба на други тромбоцитни инхибитори трябва да се избягва при пациенти, приемащи антикоагуланти.

### Едновременно приложение с индуктори/инхибитори на цитохром Р450 (СУР2С8) изоензимите

#### *Гемфиброзил и други инхибитори на СУР2С8*

Фармакокинетичните проучвания при хора с трепростинил диоламин за перорално приложение показват, че съпътстващото приложение на гемфиброзил (инхибитор на цитохром Р450 (СУР2С8) ензима) удвоява експозицията (както  $C_{max}$ , така и АUC) на трепростинил. В случай че инхибитор на СУР2С8 (например гемфиброзил, триметоприм и деферазирокс) е или не е добавен към лечението на пациента след фазата на титриране, трябва да се обмисли корекция на дозата на трепростинил.

#### *Рифампицин и други индуктори на СУР2С8*

Фармакокинетичните проучвания при хора с трепростинил диоламин за перорално приложение показват, че съпътстващото приложение на рифампицин (индуктор на ензима СУР2С8) води до намалена (с около 20 %) експозиция на трепростинил. В случай че рифампицин е или не е добавен към лечението на пациента след фазата на титриране, трябва да се обмисли корекция на дозата на трепростинил.

Други индуктори на СУР2С8 (например фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и жълт кантарион) също могат да доведат до намалена експозиция на трепростинил. В случай че инхибитор на СУР2С8 е или не е добавен към лечението на пациента след фазата на титриране, трябва да се обмисли корекция на дозата на трепростинил.

### Едновременно приложение с бозентан

При фармакокинетично проучване при хора, при което бозентан (250 mg/ден) и трепростинил диоламин (перорална доза от 2 mg/ден) са приложени едновременно, не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между трепростинил и бозентан.

### Едновременно приложение със силденафил

При фармакокинетично проучване при хора, при което силденафил (60 mg/ден) и трепростинил диоламин (перорална доза от 2 mg/ден) са приложени едновременно, не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между трепростинил и силденафил.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на трепростинил при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността (вж. точка 5.3). Трепростинил трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

### Жени с детероден потенциал

По време на лечението с трепростинил се препоръчва контрацепция.

## Кърмене

Не е известно дали трепростинил се екскретира в кърмата. Кърмещите жени, приемащи трепростинил, трябва да бъдат посъветвани да преустановят кърменето.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Трепростинил повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини в началото на лечението или при коригирането на дозите. Това може да бъде придружено от нежелани реакции, например симптоматична системна хипотония или замаяност, които могат да влошат способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

В допълнение към локалните ефекти в скор на прилагането на трепростинил чрез подкожна инфузия, например болка и реакция на мястото на инфузия, нежеланите реакции при трепростинил са свързани с фармакологичните свойства на простаглицлините.

#### Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са представени като предпочитани термини по MedDRA по системно-органната класификация на MedDRA. Честотата на нежеланите реакции по-долу е изразена съгласно следните категории: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); много редки ( $< 1/10,000$ ).

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Замаяност	Чести
Нарушения на очите	Оток на клепача	Нечести
Сърдечни нарушения	Вазодилатация	Много чести
	Хипотония	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Гадене	Много чести
	Диспепсия	Нечести
	Повръщане	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Чести
	Пруритус	Нечести
	Екзантема	Нечести
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в челюстта	Много чести
	Миалгия , артралгия	Чести
	Болка в крайниците	Чести
	Болка в гърба	Нечести

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инфузия, реакция на мястото на инфузия, кървене или хематом	Много чести
	Оток	Чести
	Зачервяване	Чести
	Понижен апетит	Нечести
	Умора	Нечести

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Случаи на кървене*

Поради ефектите си върху тромбоцитната агрегация, трепростинил може да увеличи риска от кървене, като е наблюдавана повишена честота на епистаксис и гастроинтестинално (ГИ) кървене (включително ГИ кръвоизлив, ректален кръвоизлив, гингивален кръвоизлив и мелена) при контролирани клинични изпитвания при БАХ.

##### Събития, наблюдавани по време на клиничната практика

В допълнение към нежеланите реакции, съобщени от клинични изпитвания при пациенти с БАХ, са установени следните събития при използване на трепростинил при други показания след разрешаване за употреба. Тъй като те са съобщени доброволно от популация с неопределен размер, не могат да се направят оценки на честотата. Съобщени са следните събития: инфекция на мястото на инфузията, образуване на абсцес на мястото на подкожната инфузия, тромбоцитопения и болка в костите.

Освен това нечесто се съобщава за генерализирани обриви, понякога макулозни или папулозни, както и за целулит.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Симптомите на предозиране с трепростинил включват зачервяване, главоболие, хипотония, гадене, повръщане и диария. Пациентите, които развият симптоми на предозиране, трябва, след консултация със своя лекар, незабавно да намалят дозата си трепростинил в зависимост от тежестта на симптомите, докато симптомите на предозиране отзвучат. Приложението трябва да бъде възобновено с повишено внимание под лекарски контрол и пациентите да се наблюдават внимателно за рецидив на нежеланите симптоми.

Няма известен антидот.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, инхибитори на тромбоцитната агрегация с изключение на хепарин  
АТС код: B01AC21

### Механизъм на действие

Трепростинил е аналог на простаглицин.

Той оказва пряк вазодилатиращ ефект върху белодробната и системната артериална циркулация и инхибира тромбоцитната агрегация.

### Клинична ефикасност и безопасност

В рандомизирано, многоцентрово, контролирано клинично изпитване са лекувани общо 105 възрастни пациенти, мъже (53,3 %) и жени (46,7 %), с иноперабилна ХТБХ или персистираща или рецидивираща ХТБХ след белодробна ендартеректомия (на възраст между 18 и 88 години, средна възраст 64 години). Пациентите е трябвало да имат ХТБХ, класифицирана като тежка, определена чрез 6-минутен тест с ходене (6MWT) между 150 m и 400 m, и функционален клас III или IV според класификацията на Световната здравна организация/Нюйоркската кардиологична асоциация (World Health Organization, WHO/New York Heart Association, NYHA). Разделени са в две групи на лечение с трепростинил (53 пациенти с висока доза и 52 пациенти с ниска доза, лекувани с подкожна инфузия в продължение на общо 24 седмици), както следва. В групата с висока доза, пациентите са получавали доза подкожно чрез инфузионна помпа, която е увеличена от приблизително 1 до таргетна доза около 30 ng/kg/min през първите 12 седмици, след което в продължение на 12 седмици перфузията продължава с установената доза; в групата с ниска доза, таргетната доза е била приблизително 3 ng/kg/min, като е следвана същата схема.

Първичният анализ за ефикасност се основава на индивидуалната разлика между данните от 6MWT на изходно ниво и след 24 седмици. Трепростинил подобрява изминатото за 6 минути разстояние (6MWD, 6-минутен тест с ходене: изходно ниво спрямо 24 седмици лечение) със средно 45,43 m в групата с висока доза в сравнение с 3,83 m в групата с ниска доза ( $p < 0,05$ , ANCOVA). Експлораторните вторични измерители за ефикасност (ниска спрямо висока) след 24 седмици лечение показват значителни подобрения в класа според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA), хемодинамичните параметри (средно белодробно съдово съпротивление, средно белодробно артериално налягане, среден сърдечен дебит и среден сърдечен индекс) и медиана на рго-BNP (стойности на мозъчен натриуретичен пептид (В-тип)) в полза на групата с висока доза. Не са наблюдавани значителни разлики между двете изследвани групи по отношение на броя на пациентите, показали „клинично влошаване“, определено като намаление на 6MWD с 20 % в сравнение с изходното ниво, влошаване на функционалния клас по NYHA и/или хоспитализация поради ХТБХ с необходимост от допълнително лечение, специфично за белодробна хипертония. В групата с висока доза трепростинил не са наблюдавани значителни промени според скалата на Borg за диспнея (измервания по време на 6MWT) или сумирания скор за качество на живота, оценено по въпросника Minnesota Living with Heart Failure.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Разпределение

При хора плазмени концентрации в стационарно състояние обикновено се постигат в рамките на 15 до 18 часа след започване на подкожна или интравенозна инфузия на трепростинил.

Плазмените концентрации на трепростинил в стационарно състояние са пропорционални на дозата при скорост на инфузия от 2,5 до 125 ng/kg/min.

Средният привиден елиминационен полуживот след подкожно приложение варира от 1,32 до 1,42 часа след инфузии над 6 часа, 4,61 часа след инфузии над 72 часа и 2,93 часа след инфузии с продължителност най-малко три седмици. Средният обем на разпределение на трепростинил варира от 1,11 до 1,22 l/kg, а плазменият клирънс варира от 586,2 до 646,9 ml/kg/h. Клирънсът е по-нисък при пациенти със затлъстяване (ИТМ > 30 kg/m<sup>2</sup>).

В седемдневно хронофармакокинетично проучване при 14 здрави доброволци с дози трепростинил, вариращи от 2,5 до 15 ng/kg/min, приложени чрез подкожна инфузия, плазмените концентрации в стационарно състояние на трепростинил достигат пикови нива два пъти (съответно в 1 ч. и 10 ч.) и най-ниски нива два пъти (съответно в 7 ч. и 16 ч.). Пиковите концентрации са приблизително 20 % до 30 % по-високи от най-ниските концентрации.

#### Елиминиране

В проучване, проведено върху здрави доброволци, с използване на [<sup>14</sup>C] радиоактивен трепростинил, 78,6 % и 13,4 % от подкожно приложената радиоактивна доза се откриват съответно в урината и фекалиите в рамките на период от 224 часа. Не е наблюдаван нито един основен метаболит. Пет метаболита са открити в урината, вариращи от 10,2 % до 15,5 % от приложената доза. Тези пет метаболита представляват общо 64,4 %. Три са продукти на окисление на 3-хидроксилоктиловата странична верига, един е глюкуроконогирано производно (трепростинил глюкуронид), а един е неидентифициран. Само 3,7 % от дозата се открива в урината като непроменено лекарствено вещество.

В изследване *in vitro* не се доказва инхибиторен потенциал на трепростинил спрямо човешките чернодробни микрозомални цитохром P450 изоензими (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A).

Освен това прилагането на трепростинил няма индуциращ ефект върху чернодробния микрозомен протеин, общото съдържание на цитохром (CYP) P450 или върху активността на изоензимите CYP1A, CYP2B и CYP3A.

#### Чернодробна недостатъчност

При пациенти с портопулмонална хипертония и лека (n=4) или умерена (n=5) чернодробна недостатъчност, прилагането на трепростинил подкожно с доза 10 ng/kg/min за 150 минути е довело до AUC<sub>0-24 h</sub>, която е повишена съответно с 260 % и 510 % в сравнение със здрави лица. Клирънсът при пациенти с чернодробна недостатъчност е понижен с до 80 % в сравнение със здрави възрастни (вж. точка 4.2).

#### Пациенти в старческа възраст

В мултивариантен анализ на сборни проучвания, пациентите в групата ≥65 години имат слабо намаление на плазмения клирънс на трепростинил. В повечето публикации обаче са включени здрави доброволци или пациенти с БАХ. Пациенти с ХТБХ се описват рядко. В нито една публикация не е направена стратификация по възраст. Само малък брой проучвания съобщават РК показатели, а нито едно не съобщава показание ХТБХ заедно с РК данни, затова липсва информацията относно фармакокинетиката на трепростинил при пациенти в старческа възраст.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

В проучванията от 13 и 26 седмици непрекъснатите подкожни инфузии на трепростинил натрий предизвикват реакции на мястото на инфузия при плъхове и кучета (оток/еритема, образувания/отоци, болка/чувствителност на допир). При кучета са наблюдавани тежки клинични ефекти (хипоактивност, повръщане, кашави изпражнения и оток на мястото на инфузия) и смърт (свързана с чревни инвагинации и ректален пролапс) при животни, при които са приложени дози ≥300 ng/kg/min. При тези животни са измерени средни плазмени нива на трепростинил в стационарно състояние 7,85 ng/ml. Плазмени нива от този порядък могат да бъдат постигнати при хора, лекувани с инфузии на трепростинил при > 50 ng/kg/min.

Тъй като в репродуктивните проучвания при плъхове за нито една изпитана доза не е доказана непрекъснато достатъчна експозиция на трепростинил, тези проучвания може да са недостатъчни по отношение на възможните ефекти върху фертилитета, пренаталното и постнаталното развитие.

Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за оценка на канцерогенния потенциал на трепростинил.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев цитрат  
Хлороводородна киселина  
Метакрезол  
Натриев хидроксид  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

3 години

#### След първо отваряне

30 дни

#### По време на прилагане чрез непрекъснатата подкожна инфузия

Доказана е химична, физична и микробиологична стабилност при употреба на един контейнер (спринцовка) с неразреден Trepulmix, прилаган подкожно, в продължение на 72 h при 37 °C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За времето и условията на съхранение вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Trepulmix 1 mg/ml инфузионен разтвор: флакон от безцветно стъкло тип I от 10 ml, запечатан с гумена запушалка с тefлоново покритие и жълта капачка.

Trepulmix 2,5 mg/ml инфузионен разтвор: флакон от безцветно стъкло тип I от 10 ml, запечатан с гумена запушалка с тefлоново покритие и синя капачка.

Trepulmix 5 mg/ml инфузионен разтвор: флакон от безцветно стъкло тип I от 10 ml, запечатан с гумена запушалка с тefлоново покритие и зелена капачка.

Trepulmix 10 mg/ml инфузионен разтвор: флакон от безцветно стъкло тип I от 10 ml, запечатан с гумена запушалка с тefлоново покритие и червена капачка.

Всяка кутия съдържа един флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Люксембург

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1419/001  
EU/1/19/1419/002  
EU/1/19/1419/003  
EU/1/19/1419/004

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 3 април 2020 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя (ите), отговорен за освобождаване на партиди

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienna

Австрия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ – 1 mg/ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trepulmix 1 mg/ml инфузионен разтвор  
трепростинил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml от инфузионния разтвор съдържа 1 mg трепростинил (като натриева сол).  
Всеки флакон от 10 ml съдържа 10 mg трепростинил (като натриева сол).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

натриев цитрат, натриев хлорид, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, метакрезол и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор Съдържа 1 флакон.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Няма специални условия на съхранение.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Merttert  
Люксембург

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1419/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – 1 mg/ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Trepulmix 1 mg/ml инфузионен разтвор  
трепростинил  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

10 mg/10 ml

**6. ДРУГО**

SciPharm (Logo)

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ – 2,5 mg/ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trepulmix 2,5 mg/ml инфузионен разтвор  
трепростинил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml от инфузионния разтвор съдържа 2,5 mg треппростинил (като натриева сол).

Всеки флакон от 10 ml съдържа 25 mg треппростинил (като натриева сол).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

натриев цитрат, натриев хлорид, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, метакрезол и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор Съдържа 1 флакон.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Няма специални условия на съхранение.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Merttert  
Люксембург

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1419/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

<Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.>

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – 2,5 mg/ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Trepulmix 2,5 mg/ml инфузионен разтвор  
трепростинил  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

25 mg/10 ml

**6. ДРУГО**

SciPharm (Logo)

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ – 5 mg/ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trepulmix 5 mg/ml инфузионен разтвор  
трепростинил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml от инфузионния разтвор съдържа 5 mg трепростинил (като натриева сол).

Всеки флакон от 10 ml съдържа 50 mg трепростинил (като натриева сол).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

натриев цитрат, натриев хлорид, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, метакрезол и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор Съдържа 1 флакон.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Няма специални условия на съхранение.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Люксембург

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1419/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

<Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.>

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – 5 mg/ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Trepulmix 5 mg/ml инфузионен разтвор  
трепростинил  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

50 mg/10 ml

**6. ДРУГО**

SciPharm (Logo)

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ – 10 mg/ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Trepulmix 10 mg/ml инфузионен разтвор  
трепростинил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml от инфузионния разтвор съдържа 10 mg трепростинил (като натриева сол).

Всеки флакон от 10 ml съдържа 100 mg трепростинил (като натриева сол).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

натриев цитрат, натриев хлорид, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, метакрезол и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор Съдържа 1 флакон.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Няма специални условия на съхранение.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Merttert  
Люксембург

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1419/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

<Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.>

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – 10 mg/ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Trepulmix 10 mg/ml инфузионен разтвор  
трепростинил  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

100 mg/10 ml

**6. ДРУГО**

SciPharm (Logo)



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Trepulmix 1 mg/ml инфузионен разтвор**  
**Trepulmix 2,5 mg/ml инфузионен разтвор**  
**Trepulmix 5 mg/ml инфузионен разтвор**  
**Trepulmix 10 mg/ml инфузионен разтвор**

трепростинил (treprostinil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Trepulmix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Trepulmix
3. Как да използвате Trepulmix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Trepulmix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Trepulmix и за какво се използва

#### Какво представлява Trepulmix

Активното вещество на Trepulmix е трепростинил.

Трепростинил принадлежи към група лекарства, които действат по начин, подобен на естествените простаглицлини. Простаглицлините са хормоноподобни вещества, които понижават кръвното налягане като отпускат кръвоносните съдове, предизвиквайки тяхното разширяване, което позволява на кръвта да тече по-лесно. Простаглицлините също могат да оказват влияние за предотвратяване на съсирването на кръвта.

#### За какво се използва Trepulmix

Trepulmix се използва за лечение на възрастни пациенти с неподлежаща на операция хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТБХ) или упорита или повторна ХТБХ след хирургично лечение (класифицирана по тежест с функционален клас (ФК) III или IV по СЗО), за подобряване на физическия капацитет и симптомите на заболяването. Хроничната тромбоемболична белодробна хипертония е заболяване, при което кръвното Ви налягане е твърде високо в кръвоносните съдове между сърцето и белите дробове, което причинява задух, замаяност, умора, припадъци, сърцебиене или нарушен сърдечен ритъм, суха кашлица, болка в гърдите и оток на глезените или краката.

#### Как действа Trepulmix

Trepulmix понижава кръвното налягане в белодробната артерия като подобрява притока на кръв и намалява натоварването на сърцето. Подобреният приток на кръв води до увеличаване на доставката на кислород в организма и намаляване на натоварването на сърцето, което води до по-ефективното му функциониране. Trepulmix подобрява

симптомите, свързани с ХТБХ, и физическите способности при пациенти, чиято активност е ограничена.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Trepulmix

### Не използвайте Trepulmix

- ако сте алергични към трепростинил или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако Ви е поставена диагноза „белодробна венозна оклузивна болест“. Това е заболяване, при което кръвоносните съдове, които пренасят кръв през белите Ви дробове, се подуват и се запушват, което води до по-високо налягане в кръвоносните съдове между сърцето и белите дробове.
- ако имате тежко чернодробно заболяване
- ако имате проблем със сърцето, например:
  - сърдечен удар (миокарден инфаркт) през последните шест месеца
  - тежки промени в сърдечната честота
  - тежка исхемична болест на сърцето или нестабилна стенокардия
  - имате диагноза за сърдечен дефект, като например увредена сърдечна клапа, която кара сърцето да работи неефективно
  - заболяване на сърцето, което не се лекува или не е под внимателно медицинско наблюдение
- ако сте изложени на конкретен висок риск от кървене – например активни язви на стомаха, наранявания или други кръвоизливи
- ако сте прекарвали инсулт през последните 3 месеца или друго прекъсване на кръвоснабдяването на мозъка

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да използвате Trepulmix, ако:

- страдате от чернодробно заболяване
- страдате от бъбречно заболяване
- са Ви информирали, че имате медицинско затлъстяване (ИТМ по-висок от 30 kg/m<sup>2</sup>)
- сте на диета с ниско съдържание на натрий

По време на лечението с Trepulmix кажете на Вашия лекар:

- ако кръвното Ви налягане се понижи (хипотония)
- ако имате бързо засилване на задух или упорита кашлица (това може да е свързано със запушване в белите дробове или астма, или друго заболяване), **незабавно се консултирайте с Вашия лекар**
- ако имате прекомерно кървене, тъй като трепростинил може да повиши риска от кървене като възпрепятства съсирването на кръвта Ви

### Деца и юноши

Trepulmix не трябва да се използва при деца и юноши.

### Други лекарства и Trepulmix

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате/използвате, наскоро сте приемали/използвали или е възможно да приемете/използвате други лекарства. Кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- лекарства за лечение на **високо кръвно налягане** (антихипертензивни лекарства или други вазодилататори)
- лекарства, използвани за обезводняване (диуретици), включително фуросемид
- лекарства за **разреждане на кръвта** (антикоагуланти) като варфарин, хепарин или продукти на базата на азотен оксид
- всякакви нестероидни противовъзпалителни (**НСПВ**) лекарства (например ацетилсалицилова киселина, ибупрофен)

- лекарства, които могат да засилят или отслабят ефектите на Trepulmix (например гемфиброзил, рифампицин, триметоприм, деферазирокс, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион), тъй като може да се наложи Вашият лекар да коригира дозировката на Trepulmix.

### **Бременност и кърмене**

Trepulmix не се препоръчва, ако сте бременна, планирате бременност или мислите, че може да сте бременна, освен ако Вашият лекар не счита прилагането му за крайно необходимо. Безопасността на това лекарство за употреба по време на бременност не е установена.

По време на лечението с Trepulmix силно се препоръчва използване на методи за контрацепция.

Trepulmix не се препоръчва за употреба при кърмене, освен ако Вашият лекар не счита прилагането му за крайно необходимо. Препоръчва се да прекратите кърменето, ако Ви е предписан Trepulmix, тъй като не е известно дали това лекарство преминава в кърмата.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Trepulmix може да предизвика ниско кръвно налягане със замаяност или припадък. В такъв случай не шофирайте и не работете с машини и попитайте Вашия лекар за съвет.

### **Trepulmix съдържа натрий**

Кажете на Вашия лекар, ако сте на диета с контролиран прием на натрий. Вашият лекар ще го вземе под внимание.

#### Trepulmix 1 mg/ml инфузионен разтвор

Това лекарство съдържа 36,8 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,8% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

#### Trepulmix 2,5 mg/ml инфузионен разтвор

Това лекарство съдържа 37,3 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,9% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

#### Trepulmix 5 mg/ml инфузионен разтвор

Това лекарство съдържа 39,1x mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 2,0% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

#### Trepulmix 10 mg/ml инфузионен разтвор

Това лекарство съдържа 37,4 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,9% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

## **3. Как да използвате Trepulmix**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Trepulmix се прилага неразреден като непрекъсната подкожна инфузия (под кожата) през малка тръбичка (канюла), която се намира в корема или бедрото Ви;

Trepulmix се изтласква през тръбичката от преносима помпа.

Преди да излезете от болницата или клиниката, Вашият лекар ще Ви каже как да пригответе Trepulmix и с каква скорост помпата трябва да Ви доставя трепростинил. Трябва да Ви бъде предоставена също така информация за това как да използвате помпата правилно и какво да направите, ако спре да работи. Трябва да бъде информирани също така към кого да се обърнете при спешни случаи.

Промиването на инфузионната система, докато е свързана, може да доведе до случайно предозирание.

#### Възрастни пациенти

Trepulmix се предлага като инфузионен разтвор с концентрация 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml или 10 mg/ml. Вашият лекар ще определи скоростта на инфузия и дозата, подходящи за Вашето състояние.

#### Пациенти в старческа възраст

При тези пациенти не е необходимо специално коригиране на дозата.

#### Пациенти с чернодробно или бъбречно заболяване

Вашият лекар ще определи скоростта на инфузия и дозата, подходящи за Вашето състояние.

#### Скорост на инфузията

Скоростта на инфузията може да се намалява или повишава индивидуално само под **лекарско наблюдение**.

Целта на коригирането на скоростта на инфузията е да се установи ефективна поддържаща скорост, която подобрява симптомите на ХТБХ, като в същото време се свеждат до минимум всички нежелани реакции.

Ако симптомите Ви се засилят или имате нужда от пълна почивка, или сте ограничени в движенията си до леглото или стола, или ако някоя физическа активност Ви причинява дискомфорт и симптомите Ви се появяват в покой, не увеличавайте дозата си без консултация с лекар. Trepulmix може вече да не е достатъчен за лечение на Вашето заболяване и може да се наложи друго лечение.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Trepulmix**

Ако случайно предозирате Trepulmix, можете да почувствате гадене, повръщане, диария, ниско кръвно налягане (замаяност, световъртеж или припадък), зачервяване на кожата и/или главоболие.

Ако някой от тези ефекти стане тежък, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или в болницата. Вашият лекар може да намали или преустанови инфузията, докато симптомите Ви изчезнат. Впоследствие Trepulmix инфузионен разтвор ще бъде отново въведен с доза, препоръчана от Вашия лекар.

#### **Ако сте спрели да използвате Trepulmix**

Винаги използвайте Trepulmix според указанията на Вашия лекар или болничен специалист. Не спирайте употребата на Trepulmix, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал да го направите.

Рязкото преустановяване или внезапното намаляване на дозата на Trepulmix може да доведе до връщане на симптомите на белодробна артериална хипертония с евентуално бързо и тежко влошаване на състоянието Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- разширяване на кръвоносните съдове
- болка около мястото на инфузия
- реакция около мястото на инфузия
- кръвене или синини около мястото на инфузия
- главоболие
- гадене
- диария
- болка в челюстта

##### Чести (възможно е да засегнат до 1 на 10 души)

- замаяност
- световъртеж или припадък, дължащи се на ниско кръвно налягане
- кожни обриви
- болка в мускулите (миалгия)
- ставни болки (артралгия)
- подуване на стъпалата, глезените, краката или задържане на течности
- горещи вълни
- болка в ръцете и/или краката
- 

##### Нечести (възможно е да засегнат до 1 на 100 души)

- подуване на клепачите (едем на клепачите)
- лошо храносмилане
- повръщане
- сърбеж по кожата
- екзантема
- болки в гърба
- намален апетит
- умора

##### Други възможни нежелани реакции, наблюдавани при пациенти с белодробна артериална хипертония (БАХ):

- епизоди на кръвене като: кръвоизлив от носа, изкашляне на кръв, кръв в урината, кръвене от венците, кръв във фекалиите

##### Други възможни нежелани реакции, наблюдавани по време на клиничната практика:

- инфекция на мястото на инфузия
- абсцес на мястото на инфузия
- намаляване на клетките, които подпомагат кръвосъсирването (тромбоцити), в кръвта (тромбоцитопения)
- болка в костите
- кожни обриви с промяна в цвета или надигнати бучки
- инфекция на тъканите под кожата (целулит)

## **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Trepulmix**

**Да се съхранява на място, недостъпно за деца.**

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхраняване.

Флаконът с Trepulmix трябва да се използва или изхвърли в рамките на 30 дни след първото отваряне.

По време на непрекъснатата подкожна инфузия един резервоар (спринцовка) с неразреден Trepulmix трябва да се използва в рамките на 72 часа.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някаква повреда на флакона, промяна в цвета или други признаци на влошено качество.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Trepulmix**

- Активното вещество е трепростинил.

#### Trepulmix 1 mg/ml инфузионен разтвор

Всеки ml от разтвора съдържа 1 mg трепростинил (като натриева сол).

Всеки 10 ml от разтвора съдържа 10 mg трепростинил (като натриева сол).

#### Trepulmix 2,5 mg/ml инфузионен разтвор

Всеки ml от разтвора съдържа 2,5 mg трепростинил (като натриева сол)

Всеки 10 ml от разтвора съдържа 25 mg трепростинил (като натриева сол).

#### Trepulmix 5 mg/ml инфузионен разтвор

Всеки ml от разтвора съдържа 5 mg трепростинил (като натриева сол).

Всеки 10 ml от разтвора съдържа 50 mg трепростинил (като натриева сол).

#### Trepulmix 10 mg/ml инфузионен разтвор

Всеки ml от разтвора съдържа 10 mg трепростинил (като натриева сол).

Всеки 10 ml от разтвора съдържа 100 mg трепростинил (като натриева сол).

- Останалите съставки са: натриев цитрат, натриев хлорид, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, метакрезол и вода за инжекции (вижте точка 2 „Trepulmix съдържа натрий“).

#### **Как изглежда Trepulmix и какво съдържа опаковката**

Trepulmix е бистър, безцветен до бледожълт разтвор, опакован във флакон от безцветно стъкло от 10 ml, затворен с гумена запушалка и капачка, която е с различен цвят за различните концентрации:

##### Trepulmix 1 mg/ml инфузионен разтвор

Trepulmix 1 mg/ml инфузионен разтвор има жълта гумена капачка.

##### Trepulmix 2,5 mg/ml инфузионен разтвор

Trepulmix 2,5 mg/ml инфузионен разтвор има синя гумена капачка.

##### Trepulmix 5 mg/ml инфузионен разтвор

Trepulmix 5 mg/ml инфузионен разтвор има зелена гумена капачка.

##### Trepulmix 10 mg/ml инфузионен разтвор

Trepulmix 10 mg/ml инфузионен разтвор има червена гумена капачка.

Всяка кутия съдържа един флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Люксембург

#### **Производител**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Vienna  
Австрия



За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tél/Tel: +43 1 5037244

**България**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Австрия)  
Тел.: + 43 1 5037244

**Česká republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakousko)  
Tel: + 43 1 5037244

**Danmark**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østrig)  
Tlf: + 43 1 5037244

**Deutschland**

AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH  
Tel: + 49 89 99 740 7600

**Eesti**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Ελλάδα**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)  
Τηλ: + 43 1 5037244

**España**

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.  
Tel: +34 91 395 40 84

**France**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Autriche)  
Tél: + 43 1 5037244

**Hrvatska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Ireland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Ísland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austurríki)  
Sími: + 43 1 5037244

**Italia**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Lietuva**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Luxembourg/Luxemburg**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tél/Tel: + 43 1 5037244

**Magyarország**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Ausztia)  
Tel.: + 43 1 5037244

**Malta**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (L-Awstrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Nederland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Oostenrijk)  
Tel: + 43 1 5037244

**Norge**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østerrike)  
Tlf: + 43 1 5037244

**Österreich**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 5037244

**Polska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel.: + 43 1 5037244

**Portugal**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**România**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Slovenija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Avstrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakúsko)  
Tel: + 43 1 5037244

**Suomi/Finland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta)  
Puh/Tel: + 43 1 5037244

**Κύπρος**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)  
Τηλ: + 43 1 5037244

**Sverige**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Österrike)  
Tel: + 43 1 5037244

**Latvija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)  
Tel: + 43 1 5037244

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)  
Tel: + 43 1 5037244

**Дата на последно преразглеждане на листовката .**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.