

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trepulmix 1 mg/ml infuzní roztok
Trepulmix 2,5 mg/ml infuzní roztok
Trepulmix 5 mg/ml infuzní roztok
Trepulmix 10 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Trepulmix 1 mg/ml infuzní roztok

Jeden ml roztoku obsahuje treprostnilum 1 mg (jako treprostnilum natricum).
Jedna 10 ml injekční lahvička roztoku obsahuje treprostnilum 10 mg (jako treprostnilum natricum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje 36,8 mg (1,60 mmol) sodíku.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzní roztok

Jeden ml roztoku obsahuje treprostnilum 2,5 mg (jako treprostnilum natricum).
Jedna 10 ml injekční lahvička roztoku obsahuje treprostnilum 25 mg (jako treprostnilum natricum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje 37,3 mg (1,62 mmol) sodíku.

Trepulmix 5 mg/ml infuzní roztok

Jeden ml roztoku obsahuje treprostnilum 5 mg (jako treprostnilum natricum).
Jedna 10 ml injekční lahvička roztoku obsahuje treprostnilum 50 mg (jako treprostnilum natricum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje 39,1 mg (1,70 mmol) sodíku.

Trepulmix 10 mg/ml infuzní roztok

Jeden ml roztoku obsahuje treprostnilum 10 mg (jako treprostnilum natricum).
Jedna 10 ml injekční lahvička roztoku obsahuje treprostnilum 100 mg (jako treprostnilum natricum).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje 37,4 mg (1,63 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic s hodnotou pH 6,0–7,2 a osmolalitou mezi 253 a 284 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trepulmix je indikován k léčbě dospělých pacientů s funkční třídou III nebo IV dle klasifikace WHO a:

- inoperabilní chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH) nebo
- perzistentní či rekurentní CTEPH po chirurgické léčbě ke zlepšení zátěžové kapacity.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Trepulmix mohou zahájit a kontrolovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou plicní hypertenze. Léčbu je třeba zahájit pod přísným lékařským dohledem v lékařském zařízení schopném poskytovat intenzivní péči.

Dávkování

Doporučená počáteční rychlost infuze je 1,25 ng/kg/min. Pokud je tato počáteční dávka špatně tolerována, rychlost infuze se sníží na 0,625 ng/kg/min.

Úpravy dávkování

Rychlost infuze se zvyšuje pod lékařským dohledem o nejvýše 1,25 ng/kg/min týdně po dobu prvních čtyř týdnů léčby a poté o nejvýše 2,5 ng/kg/min týdně.

Dávka se upravuje individuálně a pod lékařským dohledem, aby se dosáhlo udržovací dávky, při které se symptomy zlepšují a kterou pacient toleruje.

Ve fázi sledování v klinické studii u pacientů s CTEPH činily průměrné dávky dosažené po 12 měsících 31 ng/kg/min, po 24 měsících 33 ng/kg/min a po 48 měsících 39 ng/kg/min. Příslušné jednotlivé maximální dávky pozorované v klinické studii byly 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min a 50 ng/kg/min.

Náhlé vysazení či náhlé výrazné snížení dávky treprostinilu může způsobit obnovení symptomů chronické tromboembolické plicní hypertenze. Proto se doporučuje léčbu treprostinilem nepřerušovat a infuzi znovu zahájit co nejdříve po náhlém neúmyslném snížení dávky či přerušení podávání. Optimální strategii opakovaného zahájení infuze treprostinilu musí stanovit kvalifikovaný zdravotnický personál pro každý jednotlivý případ. Ve většině případů lze opakované zahájení infuze treprostinilu po přerušení na maximálně 4 hodiny provést při stejné rychlosti dávkování; při přerušení na maximálně 24 hodin však může být nutné dávkování snížit až na 50 % poslední dávky a následně ji postupně zvyšovat na klinicky účinnou dávku. Při přerušení na delší období může být nutné dávkování treprostinilu znovu titrovat z ještě nižších průtoků. V každém případě musí opětovné nasazení treprostinilu probíhat pod lékařským dohledem.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Počáteční dávka přípravku Trepulmix se má snížit na 0,625 ng/kg/min a postupné zvyšování dávky je třeba provádět opatrně (viz bod 5.2). Každé jednotlivé zvýšení dávky může být sníženo na 0,625 ng/kg/min, přičemž konečné rozhodnutí o zvýšení dávky závisí na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Nezapomeňte, že „těžká porucha funkce jater“ (třídy C podle Child Pughovy klasifikace) je uvedena jako kontraindikace použití treprostinilu, viz bod 4.3.

Porucha funkce ledvin

Jelikož u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné klinické studie, nejsou pro pacienty s poruchou funkce ledvin stanovena žádná léčebná doporučení. Protože se treprostinil a jeho metabolity vylučují převážně močí, doporučuje se postupovat při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin opatrně, aby nedošlo ke škodlivým následkům případné vyšší systémové expozice.

Starší pacienti

U starších osob nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o treprostinilu. Při léčbě starších pacientů se z důvodu vyšší incidence poruch funkce jater a/nebo ledvin doporučuje postupovat opatrně.

Obézní pacienti

U pacientů s obezitou (s tělesnou hmotností o ≥ 30 % více, než je ideální tělesná hmotnost) mají být počáteční dávka a její následné zvyšování vypočítány z ideální tělesné hmotnosti. Další informace viz bod 5.2.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících neexistuje pro indikaci CTEPH žádné relevantní použití treprostinilu.

Způsob podání

Přípravek Trepulmix je určen pro subkutánní podání. Podává se neředěný, a to kontinuální subkutánní infuzí pomocí subkutánního katétru s použitím ambulantní infuzní pumpy.

Zdravotnický pracovník zodpovědný za léčbu musí zajistit, aby byl pacient plně proškolen a schopen používat vybrané infuzní zařízení. Všichni pacienti musí být proškoleni, aby si uměli připravit zásobník s infuzí treprostinilu a naplnit a připojit infuzní hadičku. Pacientovi musí být předány písemné pokyny od výrobce pumpy nebo individuální doporučení předepisujícího lékaře. Zahrnuje to potřebné úkony při normálním podávání léku, doporučení, co dělat při ucpání a dalších závadách pumpy, a údaje, koho kontaktovat v případě naléhavé situace.

Aby nedošlo k přerušení podávání léku, musí mít pacient přístup k náhradní infuzní pumpě a subkutánním infuzním setům pro případ, že by u používaného zařízení došlo k závadě.

Ambulantní infuzní pumpa použitá pro podávání neředěného přípravku Trepulmix subkutánně musí být:

- malá a lehká,
- schopna upravovat rychlost infuze po 0,002 ml/h nebo méně,
- vybavena výstražnou signalizací ucpání, nedostatečně nabitě baterie, chyby v naprogramování a chybné funkce motoru,
- přesná v rozmezí ± 6 % naprogramované rychlosti podávání,
- poháněna přetlakem (nepřetržitým nebo pulzačním).

Zásobník musí být vyroben z polypropylenu nebo skla.

Pacienti musí být řádně proškoleni v používání a programování pumpy a v připojení a údržbě infuzní soupravy.

Proplachování infuzní hadičky, která je připojena k pacientovi, může vést k náhodnému předávkování. Podrobnější informace o symptomech a léčbě předávkování viz bod 4.9 tohoto dokumentu.

Přípravek Trepulmix se dodává v koncentracích 1; 2,5; 5 a 10 mg/ml.

Pro subkutánní infuzi se Trepulmix podává bez dalšího naředění vypočtenou rychlostí subkutánní infuze (ml/h) založené na dávce (ng/kg/min), tělesné hmotnosti pacienta (kg) a síle použitého přípravku Trepulmix v injekční lahvičce (mg/ml). Při použití může být jeden zásobník (injekční stříkačka) neředěného přípravku Trepulmix podáván až po dobu 72 hodin při teplotě 37 °C. Rychlost subkutánní infuze se vypočítá pomocí následujícího vzorce:

$$\text{Rychlost subkutánní infuze (ml/h)} = \frac{\text{Dávka (ng/kg/min)} \times \text{Hmotnost (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Síla přípravku Trepulmix v injekční lahvičce (mg/ml)}}$$

*Konverzní faktor 0,00006 = 60 min/h x 0,000001 mg/ng

Aby nedošlo k chybám při výpočtu vzhledem ke složitému vzorci, je třeba zkontrolovat vypočtenou dávku s níže uvedenými tabulkami. Pro každou sílu léčivého přípravku je uvedena jedna tabulka s výpočtem dávky.

Příklady výpočtů pro subkutánní infuze jsou následující:

Příklad 1:

U osoby o tělesné hmotnosti 60 kg při doporučené počáteční dávce 1,25 ng/kg/min při použití síly přípravku Trepulmix 1 mg/ml se infuzní rychlost vypočítá následovně:

$$\text{Rychlost subkutánní infuze (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Příklad 2:

U osoby o tělesné hmotnosti 65 kg při dávce 40 ng/kg/min při použití síly přípravku Trepulmix 5 mg/ml se infuzní rychlost vypočítá následovně:

$$\text{Rychlost subkutánní infuze (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

V tabulce 1-1 jsou uvedeny pokyny pro rychlosti podávání subkutánní infuze přípravku Trepulmix 1 mg/ml u pacientů s různou tělesnou hmotností odpovídající dávkám až do 42,5 ng/kg/min.

Tabulka 1-1:

Nastavení rychlosti infuze u subkutánní pumpy (v ml/h) pro přípravek Trepulmix 1 mg/ml

Dávka (ng/kg/min)	Tělesná hmotnost pacienta (v kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	0,034	0,037	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,050	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,095	0,100	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,086	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143

25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,216	0,228	0,240
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255

Stínované oblasti označují nejvyšší rychlost infuze, která je možná pomocí 3ml injekční stříkačky vyměňované po třech dnech.

V tabulce 1-2 jsou uvedeny pokyny pro rychlosti podávání subkutánní infuze přípravku Trepulmix 2,5 mg/ml u pacientů s různou tělesnou hmotností odpovídající dávkám až do 42,5 ng/kg/min.

Tabulka 1-2:

Nastavení rychlosti infuze u subkutánní pumpy (v ml/h) pro přípravek Trepulmix 2,5 mg/ml

Dávka (ng/kg/min)	Tělesná hmotnost pacienta (v kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
6,25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
7,5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
8,75	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
10	0,006	0,007	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
11,25	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
12,5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
13,75	0,008	0,010	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
15	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
16,25	0,010	0,012	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
17,5	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
18,75	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
20	0,012	0,014	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
21,25	0,013	0,015	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
22,5	0,014	0,016	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
23,75	0,014	0,017	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
25	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
27,5	0,017	0,020	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
30	0,018	0,022	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
32,5	0,020	0,023	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
35	0,021	0,025	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
37,5	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
40	0,024	0,029	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096
42,5	0,026	0,031	0,036	0,041	0,046	0,051	0,056	0,061	0,066	0,071	0,077	0,082	0,087	0,092	0,097	0,102

Stínované oblasti označují nejvyšší rychlost infuze, která je možná pomocí 3ml injekční stříkačky vyměňované po třech dnech.

V tabulce 1-3 jsou uvedeny pokyny pro rychlosti podávání subkutánní infuze přípravku Trepulmix 5 mg/ml u pacientů s různou tělesnou hmotností odpovídající dávkám až do 80 ng/kg/min.

Tabulka 1-3:

Nastavení rychlosti infuze u subkutánní pumpy (v ml/h) pro přípravek Trepulmix 5 mg/ml

Dávka (ng/kg/min)	Tělesná hmotnost pacienta (v 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

Stínované oblasti označují nejvyšší rychlost infuze, která je možná pomocí 3ml injekční stříkačky vyměňované po třech dnech.

V tabulce 1-4 jsou uvedeny pokyny pro rychlosti podávání subkutánní infuze přípravku Trepulmix 10 mg/ml u pacientů s různou tělesnou hmotností odpovídající dávkám až do 155 ng/kg/min.

Tabulka 1-4:

Nastavení rychlosti infuze u subkutánní pumpy (v ml/h) pro přípravek Trepulmix 10 mg/ml

Dávka (ng/kg/min)	Tělesná hmotnost pacienta (v 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

Stínované oblasti označují nejvyšší rychlost infuze pomocí 3ml injekční stříkačky vyměňované po třech dnech.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Plicní vaskulární choroba.
- Těžké nekompenzované selhání levé srdeční komory.
- Těžká porucha funkce jater (třídy C podle Child Pughovy klasifikace).
- Aktivní gastrointestinální vředová choroba, nitrolební krvácení, gastrointestinální poranění či jiné gastrointestinální krvácení.
- Vrozené nebo získané chlopenní vady s klinicky relevantní dysfunkcí myokardu, která nesouvisí s plicní hypertenzí.
- Těžká ischemická choroba srdeční nebo nestabilní angina pectoris.
- Infarkt myokardu v uplynulých šesti měsících.
- Těžké arytmie.
- Cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda) v uplynulých třech měsících.
- Současné podávání s jinými prostanoidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba obecně

Při rozhodování o zahájení léčby treprostinilem je třeba vzít v úvahu vysokou pravděpodobnost, že kontinuální infuze bude nutné podávat dlouhodobě. Proto je nutné pečlivě posoudit pacientovu schopnost tolerovat dlouhodobě zavedený katétr a starat se o něj a o infuzní soupravu. Klinický tým zodpovědný za léčbu musí zajistit, aby byl pacient plně proškolen a schopen používat vybrané infuzní zařízení (viz bod 4.2).

Treprostinil je silný plicní a systémový vazodilatátor. U subjektů s nízkým systémovým arteriálním tlakem může léčba treprostinilem zvýšit nebezpečí systémové hypotenze. Léčba se nedoporučuje u pacientů se systolickým arteriálním tlakem nižším než 85 mmHg.

Při všech změnách dávkování se doporučuje monitorovat systémový krevní tlak a srdeční frekvenci a pacienta je třeba instruovat, aby ukončil podávání infuze, pokud u něj dojde k symptomům hypotenze nebo pokud zjistí krevní tlak 85 mmHg nebo nižší.

Pokud vznikne u pacienta v průběhu léčby treprostinilem plicní edém, je třeba zvážit možnost současné plicní venookluzivní nemoci. Léčbu je třeba ukončit, neboť plicní venookluzivní nemoc je kontraindikací pro léčbu treprostinilem (viz bod 4.3).

Opatrnost se doporučuje v situacích, kdy může treprostinil zvýšit riziko krvácení inhibicí agregace trombocytů (viz body 4.5 a 4.8).

Vysazení

Náhlé vysazení či náhlé výrazné snížení dávky treprostinilu může způsobit obnovení plicní hypertenze (viz bod 4.2).

Zvláštní skupiny pacientů

Pacientům s poruchou funkce jater a ledvin musí být dávka stanovena opatrně (viz bod 4.2).

Protože se treprostinil a jeho metabolity vylučují převážně močí, doporučuje se postupovat při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin opatrně, aby nedošlo ke škodlivým následkům souvisejícím s možnou vyšší systémovou expozicí (viz bod 4.2).

Obsah sodíku

Trepulmix 1 mg/ml infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 36,8 mg sodíku v 10 ml injekční lahvičce o síle 1 mg/ml, což odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,3 mg sodíku v 10 ml injekční lahvičce o síle 2,5 mg/ml, což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Trepulmix 5 mg/ml infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 39,1 mg sodíku v 10 ml injekční lahvičce o síle 5 mg/ml, což odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Trepulmix 10 mg/ml infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,4 mg sodíku v 10 ml injekční lahvičce o síle 10 mg/ml, což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

To je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku.

Souběžně podávané léčivé přípravky

Souběžné podávání inhibitorů enzymu cytochromu P450 (CYP2C8) (jako je gemfibrozil) může vést k vyšší expozici treprostinilu (jak C_{max} , tak AUC). S vyšší expozicí je pravděpodobná i vyšší incidence nežádoucích účinků souvisejících s podáváním treprostinilu. Proto má být zváženo snížení dávky (viz bod 4.5).

Souběžné podávání induktorů enzymu CYP2C8 (například rifampicinu) může vést k nižší expozici treprostinilu. Při nižší expozici je pravděpodobné, že se klinická účinnost sníží. Proto je třeba zvážit zvýšení dávky treprostinilu (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání s diuretiky, antihypertenzivy nebo jinými vazodilatátory

Souběžné podávání treprostinilu s diuretiky, antihypertenzivy nebo jinými vazodilatátory zvyšuje riziko systémové hypotenze.

Souběžné podávání s inhibitory agregace trombocytů, včetně NSAID a antikoagulancii

Treprostinil může inhibovat funkci trombocytů. Souběžné podávání treprostinilu s inhibitory agregace trombocytů, včetně NSAID, donorů oxidu dusnatého nebo antikoagulancii může zvýšit riziko krvácení. Pacienty užívající antikoagulancia je třeba pečlivě sledovat. Pacienti užívající antikoagulancia nesmí současně užívat jiné inhibitory agregace trombocytů.

Souběžné podávání s induktory/inhibitory enzymu cytochromu P450 (CYP2C8)

Gemfibrozil a jiné inhibitory CYP2C8

Farmakokinetické studie u lidí s perorálně podávaným treprostinilem diolaminem ukázaly, že souběžné podávání inhibitoru enzymu cytochromu P450 (CYP2C8) gemfibrozilu zdvojnásobuje expozici treprostinilu (jak C_{max} , tak AUC). Je-li po fázi titrace do pacientovy léčby přidán nebo z ní odebrán inhibitor CYP2C8 (např. gemfibrozil, trimethoprim a deferasirox), je třeba zvážit úpravu dávky treprostinilu.

Rifampicin a jiné induktory CYP2C8

Farmakokinetické studie u lidí s perorálně podávaným treprostinilem diolaminem ukázaly, že souběžné podávání induktoru enzymu CYP2C8 rifampicinu snižuje expozici treprostinilu (o přibližně 20 %). Je-li po fázi titrace do pacientovy léčby přidán nebo z ní odebrán rifampicin, je třeba zvážit úpravu dávky treprostinilu.

Expozici treprostinilu mohou snižovat také jiné induktory CYP2C8 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a třezalka). Je-li po fázi titrace do pacientovy léčby přidán nebo z ní odebrán inhibitor CYP2C8, je třeba zvážit úpravu dávky treprostinilu.

Souběžné podávání s bosentanem

Ve farmakokinetické studii u lidí, při níž byl souběžně podáván bosentan (250 mg/den) a treprostinil diolamin (perorální dávka 2 mg/den), nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi treprostinilem a bosentanem.

Souběžné podávání se sildenafilem

Ve farmakokinetické studii u lidí, při níž byl souběžně podáván sildenafil (60 mg/den) a treprostinil diolamin (perorální dávka 2 mg/denně), nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi treprostinilem a sildenafilem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání treprostinilu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Pokud jde o účinky na graviditu, jsou studie na zvířatech nedostatečné (viz bod 5.3). Treprostinil má být podáván

v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch pro matku ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Ženy ve fertilním věku

V průběhu léčby treprostinilem se doporučuje používání antikoncepce.

Kojení

Není známo, zda se treprostinil vylučuje do mateřského mléka. Kojícím ženám, kterým je podáván treprostinil, je třeba doporučit, aby přestaly kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při zahájení léčby nebo úpravách dávkování má treprostinil malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může to být doprovázeno nežádoucími účinky, jako jsou symptomatická systémová hypotenze nebo závrať, což může zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Kromě lokálních účinků vyplývajících z podávání treprostinilu subkutánní infuzí, jako jsou bolest a reakce v místě infuze, souvisí nežádoucí účinky treprostinilu s farmakologickými vlastnostmi prostacyklinů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny s použitím termínů MedDRA podle tříd orgánových systémů MedDRA. Incidence níže uvedených nežádoucích účinků je vyjádřena podle těchto kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Incidence
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	velmi časté
	závrať	časté
Poruchy oka	otok víček	méně časté
Srdeční poruchy	vazodilatace	velmi časté
	hypotenze	časté
Gastrointestinální poruchy	průjem	velmi časté
	nauzea	velmi časté
	dyspepsie	méně časté
	zvracení	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka	časté
	pruritus	méně časté
	exantém	méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	bolest čelisti	velmi časté
	myalgie, artralgie	časté
	bolest končetin	časté
	bolest zad	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	bolest v místě infuze, reakce v místě infuze, krvácení nebo hematoma	velmi časté
	edém	časté
	zarudnutí	časté
	snížená chuť k jídlu	méně časté
	únava	méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Případy krvácení

Vzhledem k ovlivnění agregace trombocytů může treprostinil zvyšovat riziko krvácení, jak bylo pozorováno podle zvýšené incidence epistaxe a gastrointestinálního krvácení (včetně gastrointestinálního krvácení, krvácení z konečníku, z dásní a melény) v kontrolovaných klinických studiích plicní arteriální hypertenze (PAH).

Příhody pozorované v klinické praxi:

Vedle nežádoucích účinků hlášených z klinických studií u pacientů s PAH byly při používání treprostinilu po registraci v jiných indikacích zjištěny následující příhody. Protože jsou hlášeny dobrovolně z populace o neznámé velikosti, nelze odhadnout frekvenci jejich výskytu. Hlášeny byly tyto příhody: infekce v místě infuze, vznik podkožního abscesu v místě infuze, trombocytopenie a bolest kostí.

Kromě toho byly s nevelkou frekvencí hlášeny generalizovaná vyrážka, někdy makulární nebo papulární povahy, a celulitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).*

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování treprostinilem zahrnují zarudnutí, bolest hlavy, hypotenzi, nauzeu, zvracení a průjem. Pacienti, kteří pocítují příznaky předávkování, mají po konzultaci se svým lékařem okamžitě snížit svou dávku treprostinilu podle závažnosti příznaků, dokud příznaky předávkování nevymizí. Podávání se má opatrně znovu zahájit pod lékařskou kontrolou a pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se u nich nežádoucí příznaky znovu neprojeví.

Není známo žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antikoagulancia, antitrombotika, antiagregancia kromě heparinu
ATC kód: B01AC21

Mechanismus účinku

Treprostinil je analog prostacyklinu.

Má přímý vazodilatační účinek na plicní a systémový arteriální oběh a potlačuje agregaci trombocytů.

Klinická účinnost a bezpečnost

V randomizované, multicentrické, kontrolované klinické studii bylo léčeno celkem 105 dospělých pacientů (53,3 % mužů a 46,7 % žen) s inoperabilní chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH) nebo perzistentní či rekurentní CTEPH po plicní endarterektomii (ve věku 18–88 let, průměrný věk 64 let). Pacienti museli mít CTEPH klasifikovanou jako těžkou podle šestiminutového testu chůze bez povzbuzování (6 MWT) mezi 150 a 400 metry a funkční třídu III nebo IV podle klasifikace WHO/NYHA. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin léčených treprostinilem (53 pacientů léčených vysokou dávkou a 52 pacientů léčených nízkou dávkou podávanou subkutánní infuzí po dobu celkem 24 týdnů) následovně. Ve skupině s vysokou dávkou byla pacientům podávána subkutánní dávka infuzní pumpou. Dávka se zvyšovala ze zhruba 1 ng/kg/min na cílovou dávku přibližně 30 ng/kg/min

v prvních 12 týdnech, poté následovalo 12 týdnů stabilní perfuze; ve skupině s nízkou dávkou byla cílová dávka přibližně 3 ng/kg/min podávána podle stejného režimu.

Primární analýza účinnosti byla založena na individuálním rozdílu mezi údaji šestiminutového testu chůze na začátku a po 24 týdnech. Treprostinil zlepšil vzdálenost po šesti minutách chůze (6 MWT, šestiminutový test chůze: výchozí hodnota v porovnání se stavem po 24 týdnech léčby) o průměrnou hodnotu 45,43 m ve skupině léčené vysokou dávkou oproti 3,83 m ve skupině léčené nízkou dávkou ($p < 0,05$, ANCOVA). Měření explorační sekundární účinnosti (nízká dávka v porovnání s vysokou dávkou) po 24 týdnech léčby ukázala významné zlepšení funkční třídy dle New York Heart Association (NYHA), hemodynamických parametrů (průměrná plicní vaskulární rezistence, průměrný plicní arteriální tlak, průměrný srdeční výdej a průměrný srdeční index) a medián hodnoty pro-BNP (hodnoty mozkového natriuretického peptidu) ve prospěch skupiny s vysokou dávkou. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly mezi těmito dvěma testovanými skupinami, pokud jde o počet pacientů vykazujících „klinické zhoršení“, definované jako snížení 6 MWD o 20 % ve srovnání s výchozími hodnotami, zhoršení funkční třídy NYHA a/nebo hospitalizace v důsledku CTEPH s nutností další specifické léčby plicní hypertenze. Vysoké dávky treprostinilu neprokázaly žádné významné změny skóre dušnosti podle Borga (měřeno během 6 MWT) nebo souhrnného skóre kvality života posuzované podle dotazníku Minnesota Living with Heart Failure.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

U lidí je dosaženo rovnovážné plazmatické koncentrace za 15–18 hodin po zahájení buď subkutánní nebo intravenózní infuze treprostinilu. Rovnovážná plazmatická koncentrace treprostinilu je závislá na dávce při rychlostech infuze od 2,5 až do 125 ng/kg/min.

Průměrný zdánlivý poločas eliminace po subkutánní infuzi v délce trvání nad 6 hodin, činil od 1,32 do 1,42 hodiny, 4,61 hodiny po infuzi delší než 72 hodin a 2,93 hodiny po infuzi trvající alespoň tři týdny. Průměrný distribuční objem u treprostinilu se pohyboval od 1,11 do 1,22 l/kg a plazmatická clearance se pohybovala od 586,2 do 646,9 ml/kg/hod. Clearance je nižší u obézních subjektů ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$).

V sedmidenní farmakokinetické studii chronického podávání 14 zdravým dobrovolníkům s dávkami treprostinilu od 2,5 do 15 ng/kg/min podávanými subkutánní infuzí dosáhly rovnovážné koncentrace treprostinilu v plazmě dvakrát maximální úrovně (v 1:00 hod. a v 10:00 hod.) a dvakrát minimální úrovně (v 7:00 hod. a v 16:00 hod.). Maximální koncentrace byly cca o 20–30 % vyšší než minimální koncentrace.

Eliminace

Ve studii provedené se zdravými dobrovolníky s použitím [^{14}C] radioaktivního treprostinilu bylo v období 224 hodin vyloučeno 78,6 %, resp. 13,4 % subkutánně podané radioaktivní dávky močí a stolicí. Nebyl pozorován žádný jednotlivý významný metabolit. Pět metabolitů bylo zjištěno v moči, v rozmezí od 10,2 % do 15,5 % podané dávky. Těchto pět metabolitů představovalo celkem 64,4 %. Tři jsou produkty oxidace postranního řetězce 3-hydroxyoktylu, jeden je glukurokonjugovaný derivát (glukuronid treprostinilu) a jeden není identifikován. Pouze 3,7 % dávky bylo vyloučeno močí jako nezměněný původní lék.

Studie *in vitro* neprokázala žádný inhibiční potenciál treprostinilu na izoenzymy mikrozomálního cytochromu lidských jater P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A).

Navíc podání treprostinilu nemělo žádný indukující účinek na jaterní mikrozomální protein, celkový obsah cytochromu (CYP) P450 nebo na aktivitu izoenzymů CYP1A, CYP2B a CYP3A.

Porucha funkce jater

U pacientů s portopulmonální hypertenzí a lehkou ($n=4$) nebo středně těžkou ($n=5$) poruchou funkce jater měl treprostinil při subkutánní dávce 10 ng/kg/min po dobu 150 minut AUC_{0-24h} , která byla zvýšená

o 260 %, resp. 510 % ve srovnání se zdravými subjekty. Clearance u pacientů s poruchou funkce jater se snížila až o 80 % ve srovnání se zdravými dospělými (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Ve společné analýze studií s více proměnnými bylo u skupiny pacientů ve věku nad 65 let zaznamenáno malé snížení plazmatické clearance treprostinilu. Většina publikací se však týkala buď zdravých dobrovolníků nebo pacientů s PAH. Pacientům s CTEPH se publikace věnovaly jen výjimečně a žádná nezahrnovala stratifikaci podle věku. Jelikož farmakokinetické parametry zkoumalo jen málo studií a žádná se nezabývala jak indikací CTEPH, tak farmakokinetickými údaji, nejsou u starších pacientů k dispozici žádné farmakokinetické údaje o treprostinilu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Při 13týdenních a 26týdenních studiích vyvolaly kontinuální subkutánní infuze sodné soli treprostinilu reakce v místě infuze u potkanů a psů (edém/erytém, zduřeniny/otoky, bolest/citlivost na dotek). Těžké klinické účinky (hypoaktivita, zvracení, řídká stolice a edém v místě infuze) a úhyn (spojený s intestinální intususcepcí a prolapsem konečníku) byly pozorovány u psů, kterým bylo podáno ≥ 300 ng/kg/min. U těchto zvířat byly naměřeny průměrné rovnovážné hladiny treprostinilu v plazmě 7,85 ng/ml. Takových plazmatických hladin lze dosáhnout u lidí léčených infuzemi treprostinilu při dávce > 50 ng/kg/min.

Jelikož nebyla prokázána trvale dostatečná expozice treprostinilu v jakékoli dávce testované při reprodukčních studiích u potkanů, nemusí tyto studie postačovat ke zjištění možného vlivu na fertilitu a na prenatalní a postnatalní vývoj.

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie na zvířatech, které by vyhodnotily kancerogenní potenciál treprostinilu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Kyselina chlorovodíková
Metakresol
Hydroxid sodný
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky

Po prvním otevření
30 dnů

V průběhu použití při kontinuálním subkutánním podání

Chemická, fyzikální a mikrobiální stabilita při použití jednoho zásobníku (injekční stříkačky) neředěného přípravku Trepulmix podávaného subkutánně byla prokázána po dobu 72 hodin při 37 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Doby a podmínky uchovávání při použití jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Trepulmix 1 mg/ml infuzní roztok: 10 ml injekční lahvička z čirého skla třídy I uzavřená pryžovou zátkou s teflonovým povlakem a opatřená žlutým víčkem.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzní roztok: 10 ml injekční lahvička z čirého skla třídy I uzavřená pryžovou zátkou s teflonovým povlakem a opatřená modrým víčkem.

Trepulmix 5 mg/ml infuzní roztok: 10 ml injekční lahvička z čirého skla třídy I uzavřená pryžovou zátkou s teflonovým povlakem a opatřená zeleným víčkem.

Trepulmix 10 mg/ml infuzní roztok: 10 ml injekční lahvička z čirého skla třídy I uzavřená pryžovou zátkou s teflonovým povlakem a opatřená červeným víčkem.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 4. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Amomed Pharma GmbH
Storchengasse 1
1150 Vídeň
Rakousko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 1 mg/ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trepulmix 1 mg/ml infuzní roztok

treprostinilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje treprostinilum 1 mg (jako treprostinilum natriicum).

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje treprostinilum 10 mg (jako treprostinilum natriicum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát natrium-citrátu, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakresol a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

Obsahuje 1 injekční lahvičku.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Lucembursko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1419/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE – 1 mg/ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trepulmix 1 mg/ml infuzní roztok
treprostinilum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 mg / 10 ml

6. JINÉ

SciPharm (Logo)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 2,5 mg/ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzní roztok

treprostinilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje treprostinilum 2,5 mg (jako treprostinilum natrium).

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje treprostinilum 25 mg (jako treprostinilum natrium).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát natrium-citrátu, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakresol a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

Obsahuje 1 injekční lahvičku.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Lucembursko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1419/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

<Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.>

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE – 2,5 mg/ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzní roztok

treprostinilum

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

25 mg / 10 ml

6. JINÉ

SciPharm (Logo)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 5 mg/ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trepulmix 5 mg/ml infuzní roztok

treprostinilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje treprostinilum 5 mg (jako treprostinilum natriicum).

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje treprostinilum 50 mg (jako treprostinilum natriicum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát natrium-citrátu, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakresol a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

Obsahuje 1 injekční lahvičku.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Lucembursko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1419/003

13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

<Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.>

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE – 5 mg/ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trepulmix 5 mg/ml infuzní roztok

treprostinilum

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg / 10 ml

6. JINÉ

SciPharm (Logo)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 10 mg/ml

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trepulmix 10 mg/ml infuzní roztok

treprostinilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje treprostinilum 10 mg (jako treprostinilum natriicum).

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje treprostinilum 100 mg (jako treprostinilum natriicum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát natrium-citrátu, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakresol a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

Obsahuje 1 injekční lahvičku.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Lucembursko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1419/004

13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

<Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.>

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE – 10 mg/ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trepulmix 10 mg/ml infuzní roztok

treprostinilum

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg / 10 ml

6. JINÉ

SciPharm (Logo)

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Trepulmix 1 mg/ml infuzní roztok
Trepulmix 2,5 mg/ml infuzní roztok
Trepulmix 5 mg/ml infuzní roztok
Trepulmix 10 mg/ml infuzní roztok

treprostinilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Trepulmix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trepulmix používat
3. Jak se přípravek Trepulmix používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trepulmix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Trepulmix a k čemu se používá

Co je přípravek Trepulmix

Léčivou látkou přípravku Trepulmix je treprostinilum.

Treprostinil patří do skupiny léčivých přípravků, které působí podobným způsobem jako přirozeně se vyskytující prostacykliny. Prostacykliny jsou látky podobné hormonům, které snižují krevní tlak uvolňováním stěn krevních cév; způsobují jejich rozšíření, což usnadňuje průtok krve. Prostacykliny mohou rovněž bránit tvorbě krevních sraženin.

K čemu se přípravek Trepulmix používá

Přípravek Trepulmix se používá k léčbě dospělých pacientů s neoperovatelnou chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH) nebo přetrvávající či opakující se CTEPH po chirurgické léčbě (závažnost klasifikována jako funkční třída III nebo IV dle WHO) ke zlepšení zátěžové kapacity a příznaků onemocnění. Chronická tromboembolická plicní hypertenze je stav, při kterém máte v cévách mezi srdcem a plicemi příliš vysoký krevní tlak, což způsobuje dušnost, závratě, únavu, mdloby, bušení srdce nebo abnormální srdeční tep, suchý kašel, bolest na hrudi a otok kotníků nebo nohou.

Jak přípravek Trepulmix působí

Přípravek Trepulmix snižuje krevní tlak v plicní tepně tím, že zlepšuje průtok krve a snižuje objem práce, kterou srdce vykonává. Usnadnění průtoku krve vede ke zlepšení zásobování organismu kyslíkem a snižuje srdeční námahu, takže srdce funguje účinněji. Přípravek Trepulmix zlepšuje příznaky související s CTEPH a schopnost vykonávat fyzickou námahu u pacientů, jejichž rozsah fyzické aktivity je omezen.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trepulmix používat

Nepoužívejte přípravek Trepulmix:

- jestliže jste alergický(á) na treprostinil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže u Vás bylo diagnostikováno onemocnění nazývané „plicní venookluzivní choroba“. To je onemocnění, při kterém dochází k otoku a ucpání cév, které vedou krev plicemi, s následným zvýšením tlaku v cévách mezi srdcem a plicemi,
- jestliže trpíte závažným jaterním onemocněním,
- jestliže máte srdeční potíže, například:
 - infarkt myokardu (srdeční infarkt) v uplynulých šesti měsících,
 - závažné změny srdečního rytmu,
 - těžkou ischemickou chorobu srdeční nebo nestabilní anginu pectoris,
 - diagnostikovanou srdeční vadu, jako například vadu srdeční chlopně, která vede k nedostatečnému výkonu Vašeho srdce,
 - jakékoli srdeční onemocnění, které není léčeno nebo pečlivě sledováno lékařem,
- jestliže u Vás existuje specifické vysoké riziko krvácení – například aktivní žaludeční vředy, poranění nebo jiné krvácivé stavy,
- jestliže jste v uplynulých 3 měsících prodělal(a) cévní mozkovou příhodu nebo jakoukoli jinou příhodu s přerušením krevního zásobování mozku.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Trepulmix se poraďte se svým lékařem:

- jestliže trpíte jakýmkoli onemocněním jater,
- jestliže trpíte onemocněním ledvin,
- jestliže Vám bylo sděleno, že jste z lékařského hlediska obézní (BMI vyšší než 30 kg/m²),
- jestliže máte dodržovat dietu s nízkým obsahem sodíku.

Během léčby přípravkem Trepulmix informujte svého lékaře:

- jestliže Vám klesá krevní tlak (hypotenze),
- jestliže máte náhlé dýchací obtíže nebo přetrvávající kašel (což může souviset s městnáním v plicích, astmatem nebo jiným onemocněním), **ihned se obraťte na svého lékaře**,
- jestliže trpíte nadměrným krvácením, protože treprostinil může zvyšovat riziko krvácení tím, že brání srážení krve.

Děti a dospívající

Přípravek Trepulmix se u dětí a dospívajících nesmí používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Trepulmix

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Upozorněte svého lékaře, pokud užíváte:

- léky používané k léčbě **vysokého krevního tlaku** (antihypertenziva nebo jiná vazodilatancia),
- léky používané ke zvýšení **vylučování moče** (diuretika) včetně furosemidu,
- léky proti **krevní srážlivosti** (antikoagulancia), jako jsou warfarin, heparin nebo přípravky na bázi oxidu dusnatého,
- jakékoli nesteroidní protizánětlivé léky (**NSAID**) (např. kyselinu acetylsalicylovou, ibuprofen),
- léky, které mohou zvyšovat nebo snižovat účinek přípravku Trepulmix (např. gemfibrozil, rifampicin, trimethoprim, deferasirox, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka), neboť Váš lékař možná bude muset Vaši dávku přípravku Trepulmix upravit.

Těhotenství a kojení

Přípravek Trepulmix se nedoporučuje, pokud jste těhotná, těhotenství plánujete nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná, pokud to Váš lékař nepovažuje za nezbytné. Bezpečnost tohoto léčivého přípravku při použití během těhotenství nebyla stanovena.

V průběhu léčby přípravkem Trepulmix se důrazně doporučuje používání antikoncepce.

Používání přípravku Trepulmix se nedoporučuje během kojení, pokud to Váš lékař nepovažuje za nezbytné. Pokud Vám byl předepsán přípravek Trepulmix, doporučuje se přerušit kojení, neboť není známo, zda tento přípravek přechází do mateřského mléka.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Trepulmix může vyvolávat nízký krevní tlak se závratěmi nebo mdlobami. V takovém případě neřídte motorová vozidla ani neobsluhujte stroje a požádejte o radu svého lékaře.

Přípravek Trepulmix obsahuje sodík

Informujte svého lékaře, pokud máte dietu s kontrolovaným příjmem sodíku. Vezme to v úvahu.

Trepulmix 1 mg/ml infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 36,8 mg sodíku (hlavní složky kuchyňské/stolní soli) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku pro dospělého.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,3 mg sodíku (hlavní složky kuchyňské/stolní soli) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku pro dospělého.

Trepulmix 5 mg/ml infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 39,1 mg sodíku (hlavní složky kuchyňské/stolní soli) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,0 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku pro dospělého.

Trepulmix 10 mg/ml infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,4 mg sodíku (hlavní složky kuchyňské/stolní soli) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku pro dospělého.

3. Jak se přípravek Trepulmix používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Trepulmix se podává neředěný kontinuální subkutánní infuzí (pod kůží) malou hadičkou (kanylou), která je zavedena na břicho nebo na stehně;

Přípravek Trepulmix se podává hadičkami pomocí přenosné pumpy.

Než opustíte nemocnici či kliniku, lékař Vám sdělí, jak se přípravek Trepulmix připravuje a jakou rychlostí Vám má pumpa treprostinil podávat. Dále Vás informuje o správném použití pumpy a o tom, co máte udělat, když pumpa přestane fungovat. Budete také informován(a), na koho se máte obrátit v případě naléhavé situace.

Proplachování infuzní hadičky během připojení může způsobit náhodné předávkování.

Dospělí pacienti

Přípravek Trepulmix se dodává jako infuzní roztok o koncentraci 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml nebo 10 mg/ml. Lékař Vám stanoví vhodnou rychlost infuze a vhodnou dávku podle Vašeho stavu.

Starší pacienti

U těchto pacientů není nutná žádná zvláštní úprava dávkování.

Pacienti s onemocněním jater nebo ledvin

Lékař Vám stanoví vhodnou rychlost infuze a vhodnou dávku podle Vašeho stavu.

Rychlost infuze

Rychlost infuze lze snižovat nebo zvyšovat individuálně pouze pod **lékařským dohledem**.

Cílem úpravy rychlosti infuze je určit efektivní udržovací rychlost, která zlepšuje příznaky CTEPH, při minimalizaci případných nežádoucích účinků.

Pokud se Vám příznaky zhoršují nebo pokud potřebujete naprostý klid nebo jste upoután(a) na lůžko či křeslo nebo pokud Vám jakákoli fyzická aktivita způsobuje nepříjemné stavy a Vaše příznaky se projevují v klidu, nezvyšujte si dávku bez rady s lékařem. Přípravek Trepulmix již nemusí na léčbu Vašeho onemocnění dostačovat a může být nutná jiná léčba.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Trepulmix, než jste měl(a)

V případě náhodného předávkování přípravkem Trepulmix se může objevit pocit na zvracení, zvracení, průjem, nízký krevní tlak (závratě, točení hlavy nebo mdloby), návaly horka spojené se zrudnutím kůže a/nebo bolest hlavy.

Bude-li některý z těchto účinků závažný, spojte se okamžitě se svým lékařem či nemocnicí. Lékař může snížit rychlost infuze nebo infuzi přerušit, dokud příznaky nevyjmizí. Přípravek Trepulmix ve formě infuzního roztoku lze poté opakovaně nasadit v dávce doporučené Vaším lékařem.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Trepulmix

Přípravek Trepulmix používejte vždy podle pokynů svého lékaře nebo nemocničního specialisty. Přípravek Trepulmix nepřestávejte používat, dokud Vám to nedoporučí Váš lékař.

Rychlé vysazení nebo náhlé snížení dávky přípravku Trepulmix může způsobit návrat plicní arteriální hypertenze a může dojít k rychlému a závažnému zhoršení Vašeho zdravotního stavu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- rozšíření cév
- bolest v okolí místa vpichu
- reakce v okolí místa vpichu
- krvácení nebo vznik modřiny v okolí místa vpichu
- bolest hlavy
- pocit na zvracení
- průjem
- bolest čelisti

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- závratě
- točení hlavy nebo mdloby z důvodu nízkého krevního tlaku
- kožní vyrážka
- bolest svalů
- bolest kloubů
- otoky chodidel, kotníků, nohou nebo zadržování tekutin
- návaly horka
- bolest rukou a/nebo nohou

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- oteklá víčka (otok víček)
- poruchy trávení
- zvracení
- svědění kůže
- vyrážka
- bolest zad
- snížená chuť k jídlu
- únava

Jiné možné nežádoucí účinky pozorované u pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH)

- krvácivé epizody, jako jsou: krvácení z nosu, vykašlávání krve, krev v moči, krvácení z dásní, krev ve stolici

Jiné možné nežádoucí účinky pozorované v klinické praxi:

- infekce v místě vpichu
- absces (hnisavé ložisko) v místě vpichu
- pokles počtu krevních destiček v krvi (trombocytopenie)
- bolest kostí
- kožní vyrážka se změnou barvy nebo tvorbou bulek
- infekce podkožní tkáň

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního [systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#).^{*} Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Trepulmix uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování

Injekční lahvička přípravku Trepulmix se musí spotřebovat nebo zlikvidovat během 30 dnů po prvním otevření.

Během kontinuální subkutánní infuze se musí jednorázový zásobník (injekční stříkačka) neředěného přípravku Trepulmix spotřebovat do 72 hodin.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození injekční lahvičky, změny barvy nebo jiné známky zhoršené kvality.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Trepulmix obsahuje

- Léčivou látkou je treprostinilum.

Trepulmix 1 mg/ml infuzní roztok

Jeden ml roztoku obsahuje treprostinilum 1 mg (jako treprostinilum natriicum).

Jedna 10 ml injekční lahvička roztoku obsahuje 10 mg treprostinilum (jako treprostinilum natriicum).

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzní roztok

Jeden ml roztoku obsahuje treprostinilum 2,5 mg (jako treprostinilum natriicum).

Jedna 10 ml injekční lahvička roztoku obsahuje 25 mg treprostinilum (jako treprostinilum natriicum).

Trepulmix 5 mg/ml infuzní roztok

Jeden ml roztoku obsahuje treprostinilum 5 mg (jako treprostinilum natriicum).

Jedna 10 ml injekční lahvička roztoku obsahuje 50 mg treprostinilum (jako treprostinilum natriicum).

Trepulmix 10 mg/ml infuzní roztok

Jeden ml roztoku obsahuje treprostinilum 10 mg (jako treprostinilum natriicum).

Jedna 10 ml injekční lahvička roztoku obsahuje 100 mg treprostinilum (jako treprostinilum natriicum).

Dalšími složkami jsou:

Dihydrát natrium-citrátu, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakresol a voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek Trepulmix obsahuje sodík“.

Jak přípravek Trepulmix vypadá a co obsahuje toto balení

Trepulmix je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok, který se dodává v 10 ml průhledné skleněné injekční lahvičce uzavřené pryžovou zátkou a barevným víčkem:

Trepulmix 1 mg/ml infuzní roztok

Trepulmix 1 mg/ml infuzní roztok má žluté pryžové víčko.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzní roztok

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzní roztok má modré pryžové víčko.

Trepulmix 5 mg/ml infuzní roztok

Trepulmix 5 mg/ml infuzní roztok má zelené pryžové víčko.

Trepulmix 10 mg/ml infuzní roztok

Trepulmix 10 mg/ml infuzní roztok má červené pryžové víčko.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Lucembursko

Výrobce

Amomed Pharma GmbH
Storchengasse 1
1150 Vídeň
Rakousko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.