

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trepulmix, 1 mg/ml infusioonilahus
Trepulmix, 2,5 mg/ml infusioonilahus
Trepulmix, 5 mg/ml infusioonilahus
Trepulmix, 10 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Trepulmix 1 mg/ml infusioonilahus

1 ml lahust sisaldab 1 mg treprostiniili (naatriumsoolana).
Üks 10 ml viaal sisaldab 10 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks 10 ml viaal sisaldab 36,8 mg (1,60 mmol) naatriumi.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusioonilahus

1 ml lahust sisaldab 2,5 mg treprostiniili (naatriumsoolana).
Üks 10 ml viaal sisaldab 25 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks 10 ml viaal sisaldab 37,3 mg (1,62 mmol) naatriumi.

Trepulmix 5 mg/ml infusioonilahus

1 ml lahust sisaldab 5 mg treprostiniili (naatriumsoolana).
Üks 10 ml viaal sisaldab 50 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks 10 ml viaal sisaldab 39,1 mg (1,70 mmol) naatriumi.

Trepulmix 10 mg/ml infusioonilahus

1 ml lahust sisaldab 10 mg treprostiniili (naatriumsoolana).
Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks 10 ml viaal sisaldab 37,4 mg (1,63 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge, värvitu või veidi kollakas lahus, milles ei ole nähtavaid osakesi, pH on 6,0...7,2 ja osmolaalsus on 253...284 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trepulmix on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on WHO III või IV funktsionaalses klassis

- mitteopereeritav krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon või
- püsiv või pärast kirurgilist ravi korduv krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon, et suurendada koormustaluvust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Trepulmixiga peab alustama ja jälgima pulmonaalhüpertensiooni ravis kogenud arst. Ravi tuleb alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all intensiivravivõimalusega haiglas.

Annustamine

Infusiooni soovitatav algkiirus on 1,25 ng/kg/min. Kui patsient talub seda algannust halvasti, tuleb infusioonikiirust vähendada väärtuseni 0,625 ng/kg/min.

Annuse kohandamine

Infusioonikiirust tohib meditsiinilise järelevalve all suurendada esimesel neljal ravinädalal kuni 1,25 ng/kg/min nädalas ja edaspidi kuni 2,5 ng/kg/min nädalas.

Annust tuleb kohandada individuaalselt ja meditsiinilise järelevalve all, et saavutada säilitusannus, mis vähendab sümptomeid ja mida patsient talub.

Kroonilise trombemboolilise pulmonaalhüpertensiooniga (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) patsientide kliinilise uuringu järelfaasis oli pärast 12 kuud keskmine annus 31 ng/kg/min, pärast 24 kuud 33 ng/kg/min ja pärast 48 kuud 39 ng/kg/min. Selles kliinilises uuringus täheldatud suurimad annused olid vastavalt 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min ja 50 ng/kg/min.

Treprostiniili kasutamise järsk katkestamine või annuse järsk oluline vähendamine võib põhjustada kroonilise trombemboolilise pulmonaalhüpertensiooni sümptomite taastekke. Sel põhjusel on soovitatav vältida treprostiniiliga ravi katkestamist ja pärast juhuslikku annuse järsku vähendamist või ravi katkestamist alustada uuesti infusiooni nii varsti kui võimalik. Treprostiniili infusiooni taasalustamise optimaalse strateegia peab määrama pädev meditsiinitöötaja igal üksikjuhul eraldi. Enamasti võib pärast kuni 4-tunnist katkestust alustada treprostiniili infusiooni sama annustamiskiirusega; kuni 24-tunnise katkestuse korral võib olla vaja vähendada treprostiniili annust kuni 50% võrreldes viimase annusega, suurendades seejärel annust uuesti kliiniliselt efektiivse annuseni. Pikema katkestusperioodi korral võib olla vaja suurendada treprostiniili annust veel väiksematest annustamiskiirustest alustades. Alati peab ravi treprostiniiliga taasalustama meditsiinilise järelevalve all.

Patsientide erirühmad

Maksapuudulikkus

Treprostiniili algannust peab vähendama väärtuseni 0,625 ng/kg/min ja annuseid tuleb suurendada ettevaatlikult (vt lõik 5.2). Annuse suurendamise astmeid võib vähendada väärtuseni 0,625 ng/kg/min, annuse suurendamise astmed otsustab lõplikult raviarst.

NB! Raske maksapuudulikkus (Childi-Pugh' klass C) on treprostiniili kasutamise vastunäidustus, vt lõik 4.3.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid tehtud ja seepärast puuduvad ka annustamissoovitused neerupuudulikkusega patsientidele. Treprostiniil ja selle metaboliidid erituvad organismist peamiselt uriini kaudu, seepärast on neerupuudulikkusega patsiente vaja ravida ettevaatlikult, et ennetada võimalikust süsteemse ekspositsiooni suurenemisest tingitud kahjulikke tagajärgi.

Eakad

Andmed treprostiniili farmakokineetika kohta eakatel ei ole kättesaadavad. Eakate patsientide ravimisel tuleb olla maksa- ja/või neerupuudulikkus suurema esinemissageduse tõttu ettevaatlik.

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel (kehamass $\geq 30\%$ suurem kui ideaalne kehamass) tuleb ravi alustada ja annuseid suurendada ideaalse kehamassi järgi arvatud annustega. Vt lisateavet lõigus 5.2.

Lapsed

CTEPHi näidustusel puudub treprostiniili asjakohane kasutus lastel ja noorukitel.

Manustamisviis

Trepulmix on ette nähtud subkutaanseks manustamiseks. Treprostiniili manustatakse lahjendamata kujul pidevinfusioonina subkutaanse kateetri kaudu ambulatoorse infusioonipumba abil.

Raviarst peab tagama, et patsient saaks täieliku väljaõppe ja oleks pädev kasutama valitud infusiooniseadet. Patsientidele tuleb õpetada, kuidas treprostiniili infusioonilahuse mahutit ette valmistada ning käsitseda infusioonilahuse manustamise voolikuid ja ühendusi. Patsiendile tuleb anda kirjalik juhend, kas pumba tootja juhend või juhend, mida ravi määranud arst on kohandanud patsiendile. Juhend peab kirjeldama ravimi normaalset manustamist ning ummistuste ja muude pumbatõrgete kõrvaldamist, samuti märkima, kuhu hädaolukorras pöörduda.

Et vältida ravimi manustamise katkestusi, peab manustamisvahendite juhusliku rikke korral olema patsiendil võimalik kasutada infusioonipumba ja subkutaanse seadme varukomplekti.

Lahjendamata Trepulmixi subkutaanse manustamise ambulatoorsel infusioonipumbal peavad olema järgmised omadused:

- see peab olema väike ja kerge;
- infusioonikiirust peab saama muuta kuni 0,002 ml/h astmetega;
- seade peab näitama tõrkeid (ummistus, aku tühenemine, programmeerimisviga, mootoritõrge);
- programmeeritud manustamiskiirus peab püsima täpsusega $\pm 6\%$;
- pumba käitab ülerrõhk (pidev või pulseeriv).

Mahuti peab olema polüpropüleenist või klaasist.

Patsiendid peavad saama pumba kasutamise ja programmeerimise, infusioonikomplekti ühendamise ja hoolduse põhjaliku väljaõppe.

Patsiendiga ühendatud infusioonivooliku läbipesemine võib tekitada juhusliku üleannustuse. Üleannustamise sümptomite ja ravi lisateave: vt käesoleva dokumendi lõik 4.9.

Trepulmixit turustatakse 1, 2,5, 5 ja 10 mg/ml kontsentratsioonis.

Subkutaansel infusioonil manustatakse lahendamata Trepulmixi subkutaanse infusiooni kiirusega (ml/h), mis on arvatud patsiendi annuse (ng/kg/min), kehamassi (kg) ja kasutatava viaali tugevuse (mg/ml) järgi. Kasutamise ajal võib üht lahjendamata Trepulmixi mahutit (süstalt) manustada temperatuuril 37 °C kuni 72 tunni jooksul. Subkutaanse infusiooni kiirus arvutatakse järgmise valemiga:

$$\text{Subkutaanse infusiooni kiirus (ml/h)} = \frac{\text{annus (ng/kg/min)} \times \text{kehamass (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Trepulmixi viaali tugevus (mg/ml)}}$$

* Teisendustegur $0,00006 = 60 \text{ min/h} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$.

Et vältida keerukast valemist tingitud arvutusvigu, tutvuge palun alljärgnevate annuse arvutamise tabelitega. Ravimi iga tugevuse kohta on olemas eraldi annuse arvutamise tabel.

Subkutaanse infusiooni annuse arvutamise näited:

1. näide

Patsient kaalub 60 kg ja tema soovitatav algannus on 1,25 ng/kg/min. Trepulmixi 1 mg/ml viaali kasutamisel arvutatakse infusioonikiirus nii:

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

2. näide

Patsient kaalub 65 kg ja tema soovitatav algannus on 40 ng/kg/min. Trepulmixi 5 mg/ml viaali kasutamisel arvutatakse infusioonikiirus nii:

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

Tabelis 1-1 on loetletud Trepulmixi 1 mg/ml tugevuse subkutaanse infusiooni kiirused patsiendi kehamassi järgi, kuni annuseni 42,5 ng/kg/min.

Tabel 1-1.

Subkutaanse pumba vajalik infusioonikiirus (ml/h), kui kasutatakse Trepulmixi tugevusega 1 mg/ml

		Patsiendi kehamass (kg)															
Annus (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	

Varjutus tähendab suurimat infusioonikiirust, mida on võimalik saavutada 3 ml süstlaga, mida vahetatakse iga kolme päeva tagant.

Tabelis 1-2 on loetletud Trepulmiksi 2,5 mg/ml tugevuse subkutaanse infusiooni kiirused patsiendi kehmassi järgi, kuni annuseni 42,5 ng/kg/min.

Tabel 1-2.

Subkutaanse pumba vajalik infusioonikiirus (ml/h), kui kasutatakse Trepulmiksi tugevusega 2,5 mg/ml

		Patsiendi kehmass (kg)															
Annus (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

Varjutus tähendab suurimat infusioonikiirust, mida on võimalik saavutada 3 ml süstlaga, mida vahetatakse iga kolme päeva tagant.

Tabelis 1-3 on loetletud Trepulmiksi 5 mg/ml tugevuse subkutaanse infusiooni kiirused patsiendi kehmassi järgi, kuni annuseni 80 ng/kg/min.

Tabel 1-3.

Subkutaanse pumba vajalik infusioonikiirus (ml/h), kui kasutatakse Trepulmiksi tugevusega 5 mg/ml

		Patsiendi kehmass (kg)													
Annus (ng/kg/min)		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

Varjutus tähendab suurimat infusioonikiirust, mida on võimalik saavutada 3 ml süstlaga, mida vahetatakse iga kolme päeva tagant.

Tabelis 1-4 on loetletud Trepulmixi 10 mg/ml tugevuse subkutaanse infusiooni kiirused patsiendi kehmassi järgi, kuni annuseni 155 ng/kg/min.

Tabel 1-4.

Subkutaanse pumba vajalik infusioonikiirus (ml/h), kui kasutatakse Trepulmixi tugevusega 10 mg/ml

		Patsiendi kehmass (kg)													
Annus (ng/kg/min)		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	

Varjutus tähendab suurimat infusioonikiirust, mida on võimalik saavutada 3 ml süstlaga, mida vahetatakse iga kolme päeva tagant.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõiguse 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Pulmonaalne veno-oklusiivne haigus.
- Vasakpoolne raske kompenseerimata südamepuudulikkus.
- Raske maksapuudulikkus (Childi-Pugh' klass C).
- Aktiivne seedetrakti haavand, koljusisene verejooks, seedetrakti vigastus või muu seedetrakti verejooks.
- Kaasasündinud või omandatud südame klapihäired kliiniliselt oluliste südamelihase funktsiooni häiretega, mis ei ole seotud pulmonaalhüpertensiooniga.
- Südame raske isheemiatõbi või ebastabiilne stenokardia.
- Südamelihase infarkt viimase 6 kuu jooksul.
- Rasked südame rütmihäired.
- Tserebrovaskulaarsündmused (nt peaaegu transitoorse isheemia atakk, insult) viimase 3 kuu jooksul.
- Samaaegne manustamine koos teiste prostanoididega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine ravi

Treprostiniiliga ravi alustamist otsustades tuleb arvestada, et väga tõenäoliselt on pidevinfusiooni vajadus pikaajaline. Seega tuleb hoolikalt kaalutleda, kas patsient talub püsikateetrit ja infusiooniseadet ning suudab seda õigesti käsitseda. Ravi eest vastutav kliiniline rühm peab tagama, et patsient saab täieliku väljaõppe ja on pädev valitud infusiooniseadet kasutama (vt lõik 4.2).

Treprostiniil on tugevatoimeline pulmonaalne ja süsteemne vasodilataator. Kui patsiendi süsteemne arteriaalne vererõhk on madal, võib ravi treprostiniiliga suurendada süsteemse hüpotensiooni riski. Ravi ei ole soovitatav patsientidele, kelle süstoolne arteriaalne vererõhk on alla 85 mmHg.

Ravimiannuse iga muutmise ajal on soovitatav jälgida süsteemset vererõhku ja südamegevust koos korraldusega lõpetada infusioon, kui tekivad hüpotensiooni sümptomid või kui süstoolne vererõhk on 85 mmHg või vähem.

Kui patsiendil tekib treprostiniiliga ravi ajal kopsuturse, tuleb kaaluda samaaegse pulmonaalse veno-oklusiivse haiguse võimalust. Sellisel juhul tuleb ravi lõpetada, sest pulmonaalne veno-oklusiivne haigus on treprostiniiliga ravi vastunäidustus (vt lõik 4.3).

Soovitatav on olla ettevaatlik olukordades, kus treprostiniil võib trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise kaudu suurendada verejooksu riski (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Ravi katkestamine

Treprostiniili kasutamise järsk katkestamine või annuse järsk oluline vähendamine võib tekitada pulmonaalhüpertensiooni taastumist (vt lõik 4.2).

Patsientide erirühmad

Maksa- ja neerupuudulikkusega patsientidele tuleb annus määrata ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Treprostiniil ja selle metaboliidid erituvad organismist peamiselt uriini kaudu, seepärast on neerupuudulikkusega patsiente vaja ravida ettevaatlikult, et ennetada võimalikust süsteemse ekspositsiooni suurenemisest tingitud kahjulikke tagajärgi (vt lõik 4.2).

Naatriumisisaldus

Trepulmix 1 mg/ml, infusioonilahus

Ravim sisaldab 36,8 mg naatriumi ühe 1 mg/ml tugevusega 10 ml viaali kohta, mis on võrdne 1,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Trepulmix 2,5 mg/ml, infusioonilahus

Ravim sisaldab 37,3 mg naatriumi ühe 2,5 mg/ml tugevusega 10 ml viaali kohta, mis on võrdne 1,9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Trepulmix 5 mg/ml, infusioonilahus

Ravim sisaldab 39,1 mg naatriumi ühe 5 mg/ml tugevusega 10 ml viaali kohta, on võrdne 2,0%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Trepulmix 10 mg/ml, infusioonilahus

Ravim sisaldab 37,4 mg naatriumi ühe 10 mg/ml tugevusega 10 ml viaali kohta, on võrdne 1,9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Seda peavad arvestama patsiendid, kes on kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil.

Kaasuv ravi

Tsütokroom P450 (CYP2C8) ensüümi inhibiitorite (nt gemfibrosiili) samaaegsel manustamisel võib treprostiniili ekspositsioon suurened (C_{max} ja AUC). Suurema ekspositsiooni korral on tõenäoline, et sagenevad treprostiniili manustamisega seotud kõrvalnähud. Sel põhjusel tuleb kaalutleda annuse vähendamist (vt lõik 4.5).

CYP2C8 ensüümi indutseerijate (nt rifampitsiini) samaaegsel manustamisel võib treprostiniili ekspositsioon väheneda. Väiksema ekspositsiooni korral on tõenäoline, et väheneb kliiniline efektiivsus. Sel põhjusel tuleb kaalutleda treprostiniili annuse suurendamist (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne manustamine koos diureetikumide, antihüpertensiivsete ainete või teiste vasodilataatoritega

Samaaegne manustamine koos diureetikumide, antihüpertensiivsete ainete või teiste vasodilataatoritega suurendab süsteemse hüpotensiooni tekke riski.

Samaaegne manustamine koos trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite, sealhulgas MSPVA-de ja antikoagulantidega

Treprostiniil võib inhibeerida trombotsüütide funktsiooni. Samaaegne manustamine koos trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite, sealhulgas MSPVA-de, lämmastikoksiidi doonorite või antikoagulantidega, võib suurendada verejooksu riski. Antikoagulante võtvaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Antikoagulante kasutavad patsiendid ei tohi samal ajal kasutada teisi trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid.

Samaaegne manustamine koos tsütokroom P450 (CYP2C8) ensüümi induktorite/inhibiitoritega

Gemfibrosiil ja muud CYP2C8 inhibiitorid

Inimeste suukaudse treprostiniildiolamiini kasutamise farmakokineetika uuringutes selgus, et tsütokroom P450 (CYP2C8) ensüümi inhibiitori gemfibrosiili samaaegsel kasutamisel treprostiniili ekspositsioon (C_{max} ja AUC) kahekordistus. Kui pärast tiitrimisperioodi lisatakse patsiendi ravile või eemaldatakse sellest CYP2C8 inhibiitor (nt gemfibrosiil, trimetoprim ja deferasiroks), tuleb kaalutleda treprostiniili annuse kohandamist.

Rifampitsiin ja muud CYP2C8 indutseerijad

Inimeste suukaudse treprostiniildiolamiini farmakokineetika uuringutel selgus, et CYP2C8 ensüümi indutseerija rifampitsiini samaaegsel kasutamisel treprostiniili ekspositsioon vähenes (ligikaudu 20% võrra). Kui pärast tiitrimisperioodi lisatakse patsiendi raviskeemile või eemaldatakse sellest rifampitsiin, tuleb kaalutleda treprostiniili annuse kohandamist.

Ka muud CYP2C8 indutseerijad (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja naistepuna) võivad treprostiniili ekspositsiooni vähendada. Kui pärast tiitrimisperioodi lisatakse patsiendi raviskeemile või eemaldatakse sellest CYP2C8 induktor, tuleb kaalutleda treprostiniili annuse kohandamist.

Samaaegne manustamine koos bosentaaniga

Bosentaani (250 mg/d) ja treprostiniildiolamiini (suukaudne annus 2 mg/d) inimeste farmakokineetika uuringus ei täheldatud treprostiniili ja bosentaani farmakokineetilisi koostoimeid.

Samaaegne manustamine koos sildenafiliga

Sildenafil (60 mg/d) ja treprostiniildiolamiini (suukaudne annus 2 mg/d) inimeste farmakokineetika uuringus ei täheldatud treprostiniili ja sildenafili farmakokineetilisi koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Treprostiniili kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomuuringutest ei ole saadud piisavalt andmeid toime kohta rasedusele (vt lõik 5.3). Treprostiniili tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui potentsiaalne kasulikkus emale on suurem kui potentsiaalne risk lootele.

Rasestumisvõimelised naised

Treprostiniiliga ravi ajal ei ole soovitatav rasestuda.

Imetamine

Ei ole teada, kas treprostiniil eritub inimese rinnapiima. Treprostiniili kasutavatele imetavatele naistele tuleb soovitada imetamine katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Treprostiniil mõjutab ravi alustamisel ja annuse kohandamisel kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Sel ajal võivad tekkida sellised kõrvalnähud nagu sümptomaatiline süsteemne hüpertensioon või peapööritus, mis võivad halvendada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Peale lokaalsete toimete, mis tulenevad treprostiniili subkutaanses manustamisest (nt infusioonikoha valu ja infusioonikoha reaktsioon), on treprostiniili kõrvaltoimed seotud prostatsükliinide farmakoloogiliste omadustega.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA eelsterminina MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud järgmiste kategooriatena: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Peapööritus	Sage
Silma kahjustused	Silmalau turse	Aeg-ajalt
Südame häired	Vasodilatatsioon	Väga sage
	Hüpotensioon	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	Düspepsia	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage
	Kihelus	Aeg-ajalt
	Eksanteem	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lõualuvalu	Väga sage
	Lihasevalu, liigesevalu	Sage
	Jäsemevalu	Sage
	Seljavalu	Aeg-ajalt
	Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Infusioonikoha valu, infusioonikoha reaktsioon, verejooks või hematoom
	Turse	Sage
	Õhetus	Sage
	Isutus	Aeg-ajalt
	Väsimus	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Verejooksud

Trombotsüütide agregatsioonile avalduvate toimete tõttu võib treprostiniil suurendada verejooksuriski, mida tõendab pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud ninaverejooksu ja seedetrakti verejooksu (sh seedetrakti verejooks, päraaku verejooks, igemete verejooks ja veriroe) suurenenud esinemissagedus.

Kliinilises praktikas täheldatud kõrvaltoimed

Lisaks kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimetele pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel on treprostiniili müügiloajärgsel kasutamisel muudel näidustustel tuvastatud järgmised kõrvaltoimed. Nendest on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis ja seepärast ei saa hinnata nende esinemissagedust. Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest: infusioonikoha infektsioon, abstsessi teke subkutaanse infusiooni kohas, trombotsütoopenia ja luuvähi.

Lisaks on harva teatatud generaliseerunud löövetest, mis mõnikord on olnud makulaarsed või papuloossed, ja tselluliidist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#))* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Treprostiniili üleannustamise sümptomid on õhetus, peavalu, hüpotensioon, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Patsiendid, kellel tekivad üleannustamise sümptomid, peavad pärast oma arstiga konsulteerimist olenevalt sümptomite raskusest kohe vähendama treprostiniili annust, kuni üleannustamise sümptomid mööduvad. Annustamist peab jätkama ettevaatlikult arsti järelevalve all ja patsiente tuleb kõrvaltoimete taastekke suhtes hoolikalt jälgida.

Antidooti ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin

ATC-kood: B01AC21

Toimemehhanism

Treprostiniil on prostatsükliini analoog.

Treprostiniilil on vahetu vasodilatoorne toime pulmonaalsele ja süsteemsele arteriaalsele vereringele ning samuti inhibeerib treprostiniil trombotsüütide agregatsiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud mitmekeskuselises kontrolliga kliinilises uuringus osales kokku 105 täiskasvanud mees- (53,3%) ja naispatsienti (46,7%), kellel oli mitteopereeritav CTEPH või püsiv või pärast pulmonaalset endarterektoomiat taastekkinud CTEPH (18...88 a, keskmine 64 a). Patsientidel pidi olema raske CTEPH, mis oli määratletud kui 6 minuti kõnnitesti (*six-minute walk test*, 6 MWT) vabalt läbitud kaugus 150...400 m, ja Maailma Terviseorganisatsiooni / New Yorgi Südameassotsiatsiooni (WHO/NYHA) III või IV funktsionaalne klass. Patsiendid jagati kahte treprostiniili ravirühma: 53 patsienti suure annuse ja 52 patsienti väikese annuse rühma, keda raviti subkutaanse infusiooniga kokku 24 nädalat järgmiselt: suure annuse rühmas manustati patsientidele infusioonipumba abil subkutaanne annus, mida suurendati esimese 12 nädala jooksul annuselt ligikaudu 1 ng/kg/min sihtannuseni ligikaudu 30 ng/kg/min, millele järgnes 12 nädalat stabiilse annuse manustamist; väikese annuse rühmas oli sihtannus ligikaudu 3 ng/kg/min ja annustuskeem sama.

Esmane efektiivsuse analüüs põhines 6 minuti kõnnitesti andmete algtaseme ja 24 nädala järgse tulemuse individuaalsel erinevusel. Treprostiniil parandas 6 minuti kõnnitesti läbitud kaugust (6 MWT, 6 minuti kõnnitesti algtase vs. pärast 24-nädalast ravi) keskmiselt 45,43 m suure annuse rühmas ja 3,83 m väikese annuse rühmas ($p < 0,05$, ANCOVA). Uurimuslikes teisestest efektiivsusnäitajates (väike vs. suur annus) täheldati pärast 24-nädalast ravi New Yorgi Südameassotsiatsiooni (*New York Heart Association*, NYHA) funktsionaalse klassi, hemodünaamika näitajate (kopsuveresoonte keskmine

takistus, keskmine kopsuarterirõhk, südame keskmine väljutusmaht ja keskmine südameindeks) ja pro-BNP (aju natriureetilise peptiidi väärtuse) mediaanväärtuse olulist paranemist suure annuse rühmas. Kummaski uuringurühmas ei erinenud oluliselt nende patsientide arv, kellel esines kliiniline halvenemine, mis oli määratletud kui 6 minuti kõnnitesti läbitud kauguse vähenemine 20% algtasemega võrreldes, NYHA funktsionaalse klassi halvenemine ja/või hospitaliseerimine CTEPH tõttu koos täiendava pulmonaalhüpertensiooni eriravi vajadusega. Treprostiini suure annuse rühmas ei esinenud Borgi düspnoe skoori (mõõdetud 6 minuti kõnnitesti ajal) ega summeeritud elukvaliteedi skoori olulisi muutusi, hinnatuna Minnesota südamepuudulikkusega elamise küsimustiku alusel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Inimestel saabub püsikontsentratsioon plasmas tavaliselt 15...18 tundi pärast treprostiini subkutaanse või intravenoosse infusiooni algust. Infusioonikiiruse 2,5...125 ng/kg/min korral on treprostiini püsikontsentratsioon manustatud annusega proportsionaalne.

Subkutaanse manustamise järel oli keskmine näiv eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast üle 6-tunniseid infusioone 1,32...1,42 h, pärast üle 72-tunniseid infusioone 4,61 h ja pärast vähemalt 3-nädalasi infusioone 2,93 h. Treprostiini keskmine jaotusruumala oli 1,11...1,22 l/kg ja plasmakliirens 586,2...646,9 ml/kg/h. Rasvumise korral (KMI > 30 kg/m²) on kliirens aeglasem.

7-päevases kroonilise farmakokineetika uuringus (14 tervet vabatahtlikku, kellele manustati subkutaanse infusiooniga treprostiini annuses 2,5...15 ng/kg/min) saavutati treprostiini püsikontsentratsiooni maksimumväärtus kaks korda (kell 1.00 ja 10.00) ja miinimumväärtus kaks korda (kell 7.00 ja 16.00). Maksimaalsed kontsentratsioonid olid ligikaudu 20%...30% suuremad kui minimaalsed.

Eritumine

Tervete vabatahtlike uuringus, milles kasutati [¹⁴C]-radiomärgistatud treprostiini, eritus 224 tunni jooksul subkutaanselt manustatud radiomärgistatud annusest uriiniga 78,6% ja roojaga 13,4%. Ei täheldatud ühtki ainsat peamist metaboliiti. Uriinis leiti viis metaboliiti, igaüks manustatud annusest 10,2%...15,5%. Nende viie metaboliidi osakaal kokku oli 64,4%. Kolm metaboliiti on 3-hüdroksüoktül-kõrvalahela oksüdatsiooni saadused, üks on glükurokonjugeeritud saadus (treprostiiniglükuroniid) ja üks on tuvastamata. Ainult 3,7% annusest sisaldus uriinis muutumatu toimeainena.

In vitro uuringul tõendati, et treprostiinil ei inhibeeri inimese maksa mikrosomaalseid tsütokroom P450 isoensüüme (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A).

Treprostiini manustamise järel ei täheldatud ka maksa mikrosomaalsete valkude indutseerimist, tsütokroom (CYP) P450 kogusisalduse muutust ega toimet isoensüümide CYP1A, CYP2B ja CYP3A aktiivsusele.

Maksapuudulikkus

Portopulmonaalse hüpertensiooni ja kerge (n = 4) või mõõduka (n = 5) maksapuudulikkusega patsientidel suurenes treprostiini subkutaanse annuse 10 ng/kg/min manustamisel 150 minuti jooksul AUC_{0-24 h} tervete inimestega võrreldes vastavalt 260% ja 510%. Maksapuudulikkusega patsientidel vähenes kliirens võrreldes tervete täiskasvanutega kuni 80% võrra (vt lõik 4.2).

Eakad

Uuringute koondandmete mitmemõõtmelises analüüsis selgus, et vähemalt 65-aastaste vanuserühma patsientidel vähenes treprostiini plasmakliirens veidi. Samas käsitles enamik publikatsioone terveid vabatahtlikke või pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) patsiente. CTEPH-ga patsiente kirjeldati harva. Ükski publikatsioon ei eritlenud patsiente vanuse järgi. Et ainult mõni uuring esitas farmakokineetika parameetreid, kuid ükski ei teinud seda koos CTEPH-näidustusega, puudub teave treprostiini farmakokineetika kohta eakatel patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilistes uuringutes ei ole ilmnenud kahjulikku toimet inimesele.

13- ja 26-nädalastes uuringutes põhjustasid naatriumtreprostiniili subkutaansed pidevinfusioonid rottidel ja koertel infusioonikoha reaktsioone (turse/erütem, massid/tursed, valu/puuetundlikkus). Koertel tekkisid annuste ≥ 300 ng/kg/min manustamisel rasked kliinilised reaktsioonid (hüpoaktiivsus, oksendamine, kõhulahtisus ja infusioonikoha turse) ja surm (seoses soole invaginatsiooni ja rektaalprolapsiga). Nendel loomadest mõõdeti treprostiniili keskmiseks püsikontsentratsiooni plasmatasemeks 7,85 ng/ml. Selline kontsentratsioon plasmas võib tekkida inimesel, keda ravitakse treprostiniili infusiooniga kiirusel > 50 ng/kg/min.

Et reproduktsiooniuuringutes rottidega ei tõestatud treprostiniili piisavalt püsivat ekspositsiooni ühegi testitud annuse korral, võivad need uuringud olla ebapiisavad, et otsustada, kas esineb toimeid fertiilsusele, lootele ja sünnijärgsele arengule.

Treprostiniili kartsinogeense toime hindamiseks ei ole tehtud pikaajalisi uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraat
Soolhape
Metakresool
Naatriumhüdrokksiid
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal:

3 aastat

Pärast esmakordset avamist:

30 päeva

Kasutamisel subkutaaneks pidevinfusiooniks:

Lahjendamata Trepulmiksi ühe mahuti (süstla) subkutaanse manustamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 72 tunni jooksul temperatuuril kuni 37 °C .

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Trepulmix 1 mg/ml infusioonilahus 10 ml I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud tefloniga kaetud kummist punnkorgi ja kollase eemaldatava kattega.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusioonilahus 10 ml I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud tefloniga kaetud kummist punnkorgi ja sinise eemaldatava kattega.

Trepulmix 5 mg/ml infusioonilahus 10 ml I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud tefloniga kaetud kummist punnkorgi ja rohelise eemaldatava kattega.

Trepulmix 10 mg/ml infusioonilahus 10 ml I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud tefloniga kaetud kummist punnkorgi ja punase eemaldatava kattega.

Igas karbis on üks viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luksenburg

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03. aprill 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Austria

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARTONGKARP – 1 mg/ml****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trepulmix 1 mg/ml infusioonilahus
treprostiinil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahust sisaldab 1 mg treprostiinili (naatriumtreprostiinilina).
Üks 10 ml viaal sisaldab 10 mg treprostiinili (naatriumtreprostiinilina).

3. ABIAINED

Naatriumtsitraat, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid, soolhape, metakresool ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus
Kartongkarp sisaldab 1 viaali.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitamise eritingimused puuduvad.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksenburg

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1419/001

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT – 1 mg/ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trepulmix 1 mg/ml infusioonilahus
treprostiinil
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg/10 ml

6. MUU

SciPharm (logo)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARTONGKARP – 2,5 mg/ml****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trepulmix 2,5 mg/ml infusioonilahus

treprostiinil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahust sisaldab 2,5 mg treprostiinili (naatriumtreprostiinilina).

Üks 10 ml viaal sisaldab 25 mg treprostiinili (naatriumtreprostiinilina).

3. ABIAINED

Naatriumsitraat, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid, soolhape, metakresool ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

Kartongkarp sisaldab 1 viaali.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitamise eritingimused puuduvad.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1419/002

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

<Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.>

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT – 2,5 mg/ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trepulmix 2,5 mg/ml infusioonilahus

treprostiniil

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

25 mg/10 ml

6. MUU

SciPharm (logo)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARTONGKARP – 5 mg/ml****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trepulmix 5 mg/ml infusioonilahus

treprostiniil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahust sisaldab 5 mg treprostiniili (naatriumtreprostiniilina).

Üks 10 ml viaal sisaldab 50 mg treprostiniili (naatriumtreprostiniilina).

3. ABIAINED

Naatriumtsitraat, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid, soolhape, metakresool ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

Kartongkarp sisaldab 1 viaali.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitamise eritingimused puuduvad.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1419/003

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

<Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.>

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT – 5 mg/ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trepulmix 5 mg/ml infusioonilahus

treprostiinil

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg/10 ml

6. MUU

SciPharm (logo)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARTONGKARP – 10 mg/ml****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trepulmix 10 mg/ml infusioonilahus

treprostiinil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahust sisaldab 10 mg treprostiinili (naatriumtreprostiinilina).

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg treprostiinili (naatriumtreprostiinilina).

3. ABIAINED

Naatriumtsitraat, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid, soolhape, metakresool ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

Kartongkarp sisaldab 1 viaali.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitamise eritingimused puuduvad.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1419/004

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

<Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.>

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT – 10 mg/ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trepulmix 10 mg/ml infusioonilahus

treprostiniil

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/10 ml

6. MUU

SciPharm (logo)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Trepulmix 1 mg/ml infusioonilahus
Trepulmix 2,5 mg/ml infusioonilahus
Trepulmix 5 mg/ml infusioonilahus
Trepulmix 10 mg/ml infusioonilahus

treprostiniil

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Trepulmix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trepulmixi kasutamist
3. Kuidas Trepulmixi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trepulmixi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Trepulmix ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Trepulmix

Trepulmixi toimeaine on treprostiniil.

Treprostiniil kuulub ravimite rühma, mille toime sarnaneb organismis looduslikult esinevate ainete prostatsükliinide toimega. Prostatsükliinid on hormoonitaolised ained, mis alandavad vererõhku veresooni lõõgastades, mis põhjustab nende laienemise ja väheneb verevoolu takistus. Prostatsükliinid võivad ka takistada vere hüübimist.

Mille ravimiseks Trepulmixi kasutatakse

Trepulmixiga ravitakse täiskasvanud patsiente, kellel on mitteopereeritav krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon või püsiv või pärast kirurgilist ravi korduv pulmonaalhüpertensioon (WHO III või IV funktsionaalse klassi raskusega), et suurendada koormustaluvust ja vähendada haiguse sümptomeid. Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon on seisund, kui vererõhk südant ja kopsu ühendavates veresoontes on liiga kõrge, mis põhjustab raskendatud hingamist, peapööritust, väsimust, minestamist, südamepekslemist või südame rütmihäireid, kuiva köha, rindkerevalu ja hüppeliigese- või sääreturset.

Kuidas Trepulmix toimib

Trepulmix alandab kopsuarterite vererõhku, soodustades verevoolu ja vähendades südame koormust. Suurem verevool suurendab organismi hapnikuvarustust ja vähendab südame koormust, tõhustades südamentalitlust. Ravim leevendab vähese aktiivsusega patsientidel pulmonaalhüpertensiooniga kaasnevaid sümptomeid ja suurendab koormustaluvust.

2. Mida on vaja teada enne Trepulmixi kasutamist

Trepulmixi ei tohi kasutada

- kui olete treprostiniili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- kui teil on diagnoositud pulmonaalne veno-oklusiivne haigus – see on haigus, mille korral kopsude veresooned tursuvad ja ummistuvad, põhjustades kõrgemat vererõhku südame ja kopsude vahelistes veresoontes;
- kui teil on raske maksahaigus;
- kui teil on südameprobleem, näiteks
 - südamelihase infarkt viimase 6 kuu jooksul;
 - südame löögisageduse olulised muutused;
 - südame raske isheemiatõbi või ebastabiilne stenokardia;
 - diagnoositud südamerike, näiteks südameklapi rike, mis halvendab südametalitust;
 - mis tahes südamehaigus, mida ei ravita või mis ei ole arsti hoolika järelevalve all;
- kui teil on konkreetne suurenenud verejooksurisk, näiteks aktiivne maohaavand, vigastused või muud veritsushäired;
- kui teil on olnud viimase 3 kuu jooksul insult või muu aju verevarustuse katkemine.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Trepulmixi kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on mis tahes maksahaigus;
- kui teil on neeruhaigus;
- kui teile on öeldud, et olete rasvunud (KMI üle 30 kg/m²);
- kui olete vähese naatriumisaldusega dieedil.

Ravi ajal Trepulmixiga öelge oma arstile:

- kui teie vererõhk langeb (hüpotensioon);
- kui teil on kiiresti süvenevad hingamisraskused või püsiv kõha (see võib olla seotud verepaisuga kopsudes või astma või muu haigusega), **pöörduge otsekohe oma arsti poole**;
- kui teil esineb liigne verejooks, sest treprostiniil võib selle riski suurendada, takistades vere hüübimist.

Lapsed ja noorukid

Trepulmixi ei tohi kasutada lastel ega noorukitel.

Muud ravimid ja Trepulmix

Teatage oma arstile, kui te võtate/kasutate, olete hiljuti võtnud/kasutanud või kavatsete võtta/kasutada mis tahes muid ravimeid. Teatage oma arstile, kui kasutate järgmisi ravimeid:

- **kõrgvererõhuravimid** (antihüpertensiivsed ravimid või muud vasodilataatorid);
- **urineerimise** sagedust suurendavad ravimid (diureetikumid), sealhulgas furosemiid;
- **vere hüübimist** takistavad ravimid (antikoagulandid), näiteks varfariin, hepariin või lämmastikoksiidil põhinevad ravimid;
- mittesteroidsed põletikuvastased ained (**MSPVA-d**) (nt atsetüülsalitsüülhape, ibuprofeen);
- ravimid, mis võivad Trepulmixi toimet suurendada või vähendada (nt gemfibrosiil, rifampitsiin, trimetoprim, deferasiroks, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, naistepuna), sest arstil võib olla vaja teie Trepulmixi annust kohandada.

Rasedus ja imetamine

Trepulmixi ei ole soovitatav kasutada, kui olete rase, kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase, välja arvatud juhul, kui teie arst peab seda hädavajalikuks. Selle ravimi ohutust rasedatel ei ole tõestatud.

Ravi ajal Trepulmixiga on tungivalt soovitatav kasutada rasestumisvastaseid vahendeid.

Trepulmixi ei ole soovitatav kasutada imetamise ajal, välja arvatud juhul, kui teie arst peab seda hädavajalikuks. Teil on soovitatav imetamine lõpetada, kui teile määratakse ravi Trepulmixiga, sest ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Trepulmix võib põhjustada vererõhu langust koos peapöörituse või minestamisega. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega kasutage masinaid ja küsige oma arstilt nõu.

Trepulmix sisaldab naatriumi

Teatage oma arstile, kui olete piiratud naatriumisaldusega dieedil. Arst arvestab seda.

Trepulmix 1 mg/ml, infusioonilahus

See ravim sisaldab 36,8 mg naatriumi (keedusoola peamine komponent) igas viaalis. See on võrdne 1,8%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Trepulmix 2,5 mg/ml, infusioonilahus

See ravim sisaldab 37,3 mg naatriumi (keedusoola peamine komponent) igas viaalis. See on võrdne 1,9%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Trepulmix 5 mg/ml, infusioonilahus

See ravim sisaldab 39,1 mg naatriumi (keedusoola peamine komponent) igas viaalis. See on võrdne 2,0%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Trepulmix 10 mg/ml, infusioonilahus

See ravim sisaldab 37,4 mg naatriumi (keedusoola peamine komponent) igas viaalis. See on võrdne 1,9%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Trepulmixi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Trepulmixi manustatakse lahjendamata kujul subkutaanse (nahaaluse) infusioonina kõhule või reiele paigaldatud väikese vooliku (kanüüli) kaudu.

Trepulmixi surub läbi kanüüli väike kaasaskantav pump.

Arst ütleb teile enne haiglast või kliinikust lahkumist, kuidas Trepulmixi ette valmistada ja mis kiirusega peab pump treprostiniili manustama. Teile tuleb anda ka teave pumba õigeks kasutamiseks ja selgitada, mida teha, kui pump läheb rikki. Teave peab sisaldama ka seda, kelle poole pöörduda hädaolukorras.

Patsiendiga ühendatud infusioonivooliku läbipesemine võib põhjustada juhusliku üleannustamise.

Täiskasvanud patsiendid

Trepulmixi turustatakse 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml või 10 mg/ml infusioonilahusena. Arst määrab teie seisundi jaoks asjakohase infusiooni kiiruse ja annuse.

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik.

Maksa- või neeruhaigusega patsiendid

Arst määrab teie seisundi jaoks asjakohase infusiooni kiiruse ja annuse.

Infusiooni kiirus

Infusiooni kiirust võib individuaalselt vähendada või suurendada üksnes **meditsiinilise järelevalve all**.

Infusiooni kiiruse kohandamise eesmärk on leida efektiivne säilitusravi kiirus, millega ravim leevendab kroonilise trombemboolilise pulmonaalhüpertensiooni sümptomeid, kuid tekitab kõrvaltoimeid minimaalselt.

Kui teie sümptomid süvenevad või kui vajate täielikku puhkust või peate olema voodis või toolis või kui mis tahes kehaline tegevus tekitab ebamugavust ja sümptomid tekivad ka puhkeolekus, ärge suurendage annust ilma arstiga nõu pidamata. Trepulmix ei pruugi olla enam teie haiguse ravimiseks piisav ja te võite vajada muud ravi.

Kui te kasutate Trepulmixi rohkem, kui ette nähtud

Kui te manustate kogemata Trepulmixi üleannuse, võivad teil tekkida iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, madal vererõhk (peapööritus, uimasus või minestamine), nahaõhetus ja/või peavalud.

Kui mõni neist sümptomitest muutub raskeks, peate pöörduma otsekohe oma arsti poole või haiglasse. Teie arst võib infusioonikiirust vähendada või ravimi kasutamise katkestada, kuni teie sümptomid on kadunud. Seejärel jätkatakse Trepulmixi infusioonilahuse manustamist teie arsti soovitatud annusega.

Kui te lõpetate Trepulmixi kasutamise

Kasutage Trepulmixi alati vastavalt oma arsti või haigla eriarsti juhistele. Ärge lõpetage Trepulmixi kasutamist, enne kui arst on teile seda öelnud.

Trepulmixi kasutamise järsk lõpetamine või annuse järsk vähendamine võib põhjustada pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni taastekkimise, mis võib teie seisundit kiiresti ja raskelt süvendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- veresoonte laienemine
- infusioonikoha valu
- infusioonikoha reaktsioon
- infusioonikoha verejooks või verevalum
- peavalud
- iiveldus
- kõhulahtisus
- lõualuuvalu

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- peapööritus
- uimasus või minestamine madala vererõhu tõttu
- nahalööbed
- naha sügelus või punetus
- lihasevalu
- liigesevalu
- jalalaba-, pahkluu-, sääreturse või vedelikupeetus
- kuumahood
- jäsemevalu

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- silmalau turse
- seedehäired
- oksendamine
- nahasügelus
- eksanteem
- seljavalu
- isutus

- väsimus

Muud võimalikud kõrvaltoimed, mida on täheldatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) patsientidel

- veritsusepisoodid, näiteks ninaverejooksud, vere kõhimine, vere leidumine uriinis, igemete veritsemine, vere esinemine roojas.

Muud kliinilises praktikas täheldatud võimalikud kõrvaltoimed

- infusioonikoha infektsioon
- infusioonikoha abstsess
- vere hüübimist põhjustavate rakkude (trombotsüütide ehk vereliistakute) sisalduse vähenemine veres (trombotsütopeenia)
- luuvalu
- nahalööbed värvimuutuste või kühmudega
- nahaalne koeinfektsioon (tselluliit)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku [teavitussüsteemi](#) ([vt V lisa](#))* kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Trepulmixi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast esmakordset Trepulmixi viaali avamist tuleb ravim ära kasutada või hävitada 30 päeva jooksul.

Üks lahjendamata Trepulmixi mahuti (süstal) tuleb subkutaanseks pidevinfusiooniks ära kasutada 72 tunni jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et viaal on kahjustatud, lahuse värvus on muutunud või märkate muid riknemise tunnuseid.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Trepulmix sisaldab

Toimeaine on treprostiniil.

Trepulmix 1 mg/ml infusioonilahus

1 ml lahust sisaldab 1 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Üks 10 ml viaal sisaldab 10 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Trepulmix 2,5 mg/ml infusioonilahus

1 ml lahust sisaldab 2,5 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Üks 10 ml viaal sisaldab 25 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Trepulmix 5 mg/ml infusioonilahus

1 ml lahust sisaldab 5 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Üks 10 ml viaal sisaldab 50 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Trepulmix 10 mg/ml infusioonilahus

1 ml lahust sisaldab 10 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg treprostiniili (naatriumsoolana).

Teised koostisosad:

naatriumtsitraat, naatriumkloriid, naatriumhüdrosiid, soolhape, metakresool ja süstevesi. Vt lõik 2, „Trepulmix sisaldab naatriumi“.

Kuidas Trepulmix välja näeb ja pakendi sisu

Trepulmix on selge värvitu või veidi kollakas lahus, mida turustatakse läbipaistvas 10 ml klaasviaalis, mis on suletud kummist punnkorgi ja erinevat värvi eemaldatava kattega.

Trepulmix 1 mg/ml, infusioonilahus

Trepulmixi 1 mg/ml infusioonilahusel on kollase kattega kummikork.

Trepulmix 2,5 mg/ml, infusioonilahus

Trepulmixi 2,5 mg/ml infusioonilahusel on sinise kattega kummikork.

Trepulmix 5 mg/ml, infusioonilahus

Trepulmixi 5 mg/ml infusioonilahusel on rohelise kattega kummikork.

Trepulmix 10 mg/ml, infusioonilahus

Trepulmixi 10 mg/ml infusioonilahusel on punase kattega kummikork.

Igas karbis on üks viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

Tootja

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud .

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.