

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trepulmix 1 mg/ml solution pour perfusion
Trepulmix 2,5 mg/ml solution pour perfusion
Trepulmix 5 mg/ml solution pour perfusion
Trepulmix 10 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trepulmix 1 mg/ml solution pour perfusion

Un millilitre de solution contient 1 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).
Chaque flacon de 10 ml de solution contient 10 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).

Excipients à effet notoire

Chaque flacon de 10 ml contient 36,8 mg (1,60 mmol) de sodium.

Trepulmix 2,5 mg/ml solution pour perfusion

Un millilitre de solution contient 2,5 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).
Chaque flacon de 10 ml de solution contient 25 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).

Excipients à effet notoire

Chaque flacon de 10 ml contient 37,3 mg (1,62 mmol) de sodium.

Trepulmix 5 mg/ml solution pour perfusion

Un millilitre de solution contient 5 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).
Chaque flacon de 10 ml de solution contient 50 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).

Excipients à effet notoire

Chaque flacon de 10 ml contient 39,1 mg (1,70 mmol) de sodium.

Trepulmix 10 mg/ml solution pour perfusion

Un millilitre de solution contient 10 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).
Chaque flacon de 10 ml de solution contient 100 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).

Excipients à effet notoire

Chaque flacon de 10 ml contient 37,4 mg (1,63 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide incolore à légèrement jaune, exempte de particules visibles avec un pH variant entre 6,0 et 7,2 et une osmolalité comprise entre 253 et 284 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trepulmix est indiqué dans le traitement des patients adultes, en classe fonctionnelle OMS III ou IV, présentant :

- une hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) inopérable;
- ou
- une HTP-TEC persistante ou récurrente après intervention chirurgicale, pour améliorer la capacité d'effort.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Trepulmix doit être instauré et surveillé uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hypertension pulmonaire. Le traitement sera instauré sous étroite surveillance médicale dans une structure médicale ayant la possibilité d'assurer des soins intensifs et de réanimation.

Posologie

Le débit de perfusion initial recommandé est de 1,25 ng/kg/min. Si cette dose initiale est mal tolérée, le débit de perfusion doit être réduit à 0,625 ng/kg/min.

Ajustement des doses

Le débit de perfusion doit être augmenté progressivement sous surveillance médicale par incréments allant jusqu'à 1,25 ng/kg/min par semaine pendant les quatre premières semaines de traitement, puis jusqu'à 2,5 ng/kg/min par semaine.

La dose sera ajustée individuellement et sous surveillance médicale afin d'obtenir une dose d'entretien qui améliore les symptômes et est tolérée par le patient.

Au cours de la phase de suivi d'un essai clinique conduit chez des patients présentant une HTP-TEC, les doses atteintes étaient en moyenne de 31 ng/kg/min après 12 mois, de 33 ng/kg/min après 24 mois et de 39 ng/kg/min après 48 mois. Les doses maximales observées lors de l'essai clinique étaient respectivement de 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min et 50 ng/kg/min.

Une interruption brutale ou une réduction importante soudaine du traitement par tréprostinil peuvent provoquer un effet rebond avec réapparition des symptômes de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique. Il est donc recommandé d'éviter l'interruption brutale du traitement par tréprostinil. En cas de réduction accidentelle de la dose ou d'interruption brutale, le traitement par tréprostinil devra être repris dès que possible suivant des modalités qui seront déterminées au cas par cas par un personnel médicalement qualifié. Dans la plupart des cas, après une interruption durant moins de 4 heures, le redémarrage de la perfusion de tréprostinil peut être effectué en utilisant le même dosage. Pour des interruptions durant jusqu'à 24 heures, la reprise du traitement peut nécessiter une réduction de la dose allant jusqu'à 50 % de la dose administrée le plus récemment suivie d'une augmentation progressive jusqu'à la dose cliniquement efficace. Des périodes d'interruption plus longues peuvent nécessiter une nouvelle titration de la dose de tréprostinil en démarrant la perfusion à un débit encore plus faible. Dans tous les cas, la réintroduction du tréprostinil doit être effectuée sous surveillance médicale.

Populations spécifiques

Insuffisance hépatique

La dose d'initiation de Trepulmix sera réduite à 0,625 ng/kg/min et les augmentations progressives doivent être effectuées avec prudence (voir rubrique 5.2) en pouvant réduire les paliers à 0,625 ng/kg/min. Les modalités d'augmentation progressive de la dose sont laissées à l'appréciation du médecin supervisant le traitement.

L'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) est une contre-indication à l'utilisation du tréprostinil, voir rubrique 4.3.

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale. En conséquence, les recommandations de traitement ne sont pas établies pour les patients présentant une insuffisance rénale. Compte tenu de l'élimination principalement par voie urinaire du tréprostinil et de ses métabolites, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique.

Patients âgés

Aucune donnée pharmacocinétique concernant l'administration de tréprostinil chez les patients âgés n'est disponible. La prudence est requise chez ces patients du fait d'une incidence plus élevée d'insuffisance hépatique et/ou rénale.

Patients obèses

Le traitement des patients obèses (poids \geq 30 % au-dessus du poids idéal) le traitement sera initié et augmenté en utilisant des doses calculées en fonction de leur poids idéal. Voir la rubrique 5.2 pour plus de détails.

Population pédiatrique

Il n'y a pas de justification à l'utilisation du tréprostinil chez les enfants et les adolescents dans l'indication d'HTP-TEC.

Mode d'administration

Trepulmix est administré non dilué en perfusion continue sous-cutanée à l'aide d'un cathéter sous-cutané et d'une pompe à perfusion ambulatoire.

L'équipe soignante doit s'assurer que le patient est parfaitement formé et compétent pour utiliser le dispositif de perfusion choisi. Tous les patients doivent être formés à la préparation du réservoir de perfusion et à l'amorçage de la tubulure de la perfusion et des connecteurs. Des instructions écrites, soit du fabricant de la pompe, soit sous forme de conseils spécialement adaptés du médecin prescripteur, doivent être mis à la disposition du patient. Elles comprennent notamment l'information concernant la description des manipulations pour l'administration du médicament, la gestion des occlusions de la tubulure et autres alarmes de la pompe, ainsi que les coordonnées des personnes à contacter en cas d'urgence.

Afin d'éviter les interruptions dans l'administration du médicament, le patient doit avoir accès à une pompe à perfusion de secours et à des kits de perfusion sous-cutanée de rechange en cas de dysfonctionnement accidentel de l'équipement.

La pompe à perfusion ambulatoire utilisée pour administrer Trepulmix non dilué par voie sous-cutanée doit :

- être petite et légère;
- permettre un ajustement des débits de perfusion par incréments de 0,002 ml/h ou moins;
- être équipée d'alarmes en cas d'occlusion, de batterie faible, d'erreur de programmation et de dysfonctionnement du moteur;
- avoir un degré de précision de 6 % sur le volume de distribution programmé;
- être entraînée par pression positive (continue ou pulsée).

Le réservoir doit être en polypropylène ou en verre.

Les patients doivent être parfaitement formés à l'utilisation et à la programmation de la pompe, ainsi qu'au raccordement et à l'entretien du dispositif de perfusion.

Le rinçage de la ligne de perfusion lorsqu'elle est reliée au patient peut entraîner un surdosage accidentel. Pour plus d'informations sur les symptômes et le traitement d'un surdosage, voir rubrique 4.9 ci-dessous.

Trepulmix est disponible aux concentrations de 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, et 10 mg/ml.

Pour la perfusion sous-cutanée, Trepulmix est administré sans autre dilution avec un débit sous-cutané calculé (ml/h) en fonction de la dose (ng/kg/min), du poids (kg) et de la concentration (mg/ml) du flacon de Trepulmix utilisé. Pendant l'utilisation, un seul réservoir (seringue) de Trepulmix non dilué peut être administré jusqu'à 72 heures à 37 °C. Le débit de perfusion sous-cutanée est calculé à l'aide de la formule suivante:

$$\text{Débit de perfusion sous-cutanée (ml/h)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Poids (kg)} \times 0,00006 *}{\text{Concentration du flacon de Trepulmix (mg/ml)}}$$

* Facteur de conversion de 0,00006 = 60 min/heure x 0,000001 mg/ng

Pour éviter des erreurs de calcul dues à la complexité de la formule, consulter les tableaux ci-dessous qui présentent les débits en fonction de la dose et du poids du patient pour chacune des concentrations de flacon disponible.

Exemples de calculs du débit de **perfusion sous-cutanée**:

Exemple 1:

Pour une personne de 60 kg à la dose initiale recommandée de 1,25 ng/kg/min en utilisant la concentration de 1 mg/ml du flacon de Trepulmix, le débit de perfusion serait calculé comme suit:

$$\text{Débit de perfusion sous-cutanée (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Exemple 2:

Pour une personne de 65 kg à la dose de 40 ng/kg/min, en utilisant la concentration de 5 mg/ml du flacon de Trepulmix, le débit de perfusion serait calculé comme suit:

$$\text{Débit de perfusion sous-cutanée (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

Le tableau 1-1 ci-dessous présente les débits de perfusion sous-cutanée de Trepulmix 1 mg/ml en fonction du poids corporel pour des doses allant jusqu'à 42,5 ng/kg/min.

Tableau 1-1:**Réglage du débit de perfusion de la pompe sous-cutanée (ml/h) pour Trepulmix 1 mg/ml**

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (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

Les zones grisées indiquent le taux de perfusion le plus élevé possible en changeant la seringue de 3 ml tous les trois jours.

Le tableau 1-2 ci-dessous présente les débits de perfusion sous-cutanée de Trepulmix 2,5 mg/ml en fonction du poids corporel pour des doses allant jusqu'à 42,5 ng/kg/min.

Tableau 1-2:**Réglage du débit de perfusion de la pompe sous-cutanée (ml/h) pour Trepulmix 2,5 mg/ml**

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (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

Les zones grisées indiquent le taux de perfusion le plus élevé possible avec un changement de seringue de 3 ml tous les trois jours.

Le tableau 1-3 ci-dessous présente les débits de perfusion sous-cutanée de Trepulmix 5 mg/ml en fonction du poids corporel pour des doses allant jusqu'à 80 ng/kg/min.

Tableau 1-3:

Réglage du débit de perfusion de la pompe sous-cutanée (ml/h) pour Trepulmix 5 mg/ml

		Poids du patient (kg)													
Dose (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

Les zones grisées indiquent le taux de perfusion le plus élevé possible avec un changement de seringue de 3 ml tous les trois jours.

Le tableau 1-4 ci-dessous présente les débits de perfusion sous-cutanée de Trepulmix 10 mg/ml en fonction du poids corporel pour des doses allant jusqu'à 155 ng/kg/min.

Tableau 1-4:

Réglage du débit de perfusion de la pompe sous-cutanée (ml/h) pour Trepulmix 10 mg/ml

		Poids du patient (kg)													
Dose (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

Les zones grisées indiquent le taux de perfusion le plus élevé possible en changeant la seringue de 3 ml tous les trois jours.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie veino-occlusive pulmonaire
- Insuffisance cardiaque gauche décompensée sévère
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh)
- Ulcère gastro-intestinal évolutif, hémorragie intracrânienne, lésion gastro-intestinale ou autre saignement gastro-intestinal
- Anomalie valvulaire congénitale ou acquise avec altération de la fonction myocardique cliniquement significative non liés à l'hypertension pulmonaire
- Coronaropathie sévère ou angor instable
- Infarctus du myocarde au cours des six derniers mois
- Arythmies sévères
- Troubles cérébrovasculaires (ex. accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) au cours des trois derniers mois
- Administration concomitante d'autres prostanoides

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cas général

La décision d'initier un traitement par le tréprostinil doit tenir compte de la forte probabilité de poursuite de la perfusion continue pendant une période prolongée. Ainsi, il convient de soigneusement apprécier la capacité du patient à accepter et à maîtriser l'utilisation d'un cathéter à demeure et d'un dispositif de perfusion. L'équipe soignante doit s'assurer que le patient est entièrement formé et compétent pour utiliser le dispositif de perfusion choisi (voir rubrique 4.2).

Le tréprostinil est un vasodilatateur pulmonaire et systémique puissant. Chez les sujets présentant une pression artérielle systémique faible, le traitement par le tréprostinil peut augmenter le risque d'hypotension systémique. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients dont la pression artérielle systolique est inférieure à 85 mmHg.

Il est recommandé de surveiller la tension artérielle systémique et la fréquence cardiaque en cas de modification de la dose et d'interrompre la perfusion si des symptômes d'hypotension apparaissent ou si une tension artérielle systolique de 85 mmHg ou moins est détectée.

Si un patient développe un œdème pulmonaire au cours du traitement par tréprostinil, la possibilité d'une maladie veino-occlusive pulmonaire sous-jacente doit être envisagée. Le traitement doit être arrêté car la maladie veino-occlusive pulmonaire est une contre-indication au traitement par le tréprostinil (voir rubrique 4.3).

La prudence est recommandée dans les situations où le tréprostinil peut augmenter le risque de saignement en inhibant l'agrégation plaquettaire (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Effet rebond:

Une interruption brutale ou une réduction soudaine et important du traitement peuvent provoquer une réapparition de l'hypertension pulmonaire (voir rubrique 4.2).

Populations spécifiques

Les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale doivent être dosés avec prudence (voir rubrique 4.2).

Compte tenu de l'élimination principalement par voie urinaire du tréprostinil et de ses métabolites, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique (voir rubrique 4.2).

Teneur en sodium

Trepulmix 1 mg/ml solution pour perfusion

Ce médicament contient 36,8 mg de sodium par flacon de 10 ml à 1 mg/ml, équivalent à 1,8 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Trepulmix 2,5 mg/ml solution pour perfusion

Ce médicament contient 37,3 mg de sodium par flacon de 10 ml à 2,5 mg/ml, équivalent à 1,9 % de la dose quotidienne recommandée par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Trepulmix 5 mg/ml solution pour perfusion

Ce médicament contient 39,1 mg de sodium par flacon de 10 ml à 5 mg/ml, équivalent à 2,0 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Trepulmix 10 mg/ml solution pour perfusion

Ce médicament contient 37,4 mg de sodium par flacon de 10 ml à 10 mg/ml, équivalent à 1,9 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sodium.

Médicaments concomitants

L'administration concomitante d'inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 (CYP2C8) (comme le gemfibrozil) peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique (C_{max} et ASC) du tréprostinil. Une augmentation de l'exposition entraîne un risque plus élevé de survenue d'événements indésirables associés à l'administration de tréprostinil. Par conséquent, une réduction de la dose doit être envisagée (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques du CYP2C8 (par exemple la rifampicine) peut entraîner une diminution de l'exposition systémique du tréprostinil. Une exposition réduite est susceptible de diminuer l'efficacité clinique. Par conséquent, une dose plus élevée de tréprostinil doit être envisagée (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Administration concomitante avec des diurétiques, des antihypertenseurs ou d'autres vasodilatateurs

L'administration concomitante de tréprostinil avec des diurétiques, des antihypertenseurs ou d'autres vasodilatateurs augmente le risque d'hypotension systémique.

Administration concomitante avec des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anticoagulants

Le tréprostinil peut inhiber la fonction plaquettaire. L'administration concomitante de tréprostinil et d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris d'AINS, de substances dites «donneurs d'oxyde nitrique» ou d'anticoagulants, peut augmenter le risque de saignement. La surveillance des patients prenant des anticoagulants doit être étroitement maintenue. La prise concomitante d'autres antiagrégants plaquettaires doit être évitée chez les patients sous anticoagulants.

Administration concomitante avec des inducteurs ou des inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP2C8)

Gemfibrozil et autres inhibiteurs du CYP2C8

Des études pharmacocinétiques menées chez l'homme avec du tréprostinil diolamine par voie orale ont mis en évidence un doublement de l'exposition systémique (C_{max} et ASC) du tréprostinil lors de l'administration concomitante du gemfibrozil, un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 (CYP2C8). Un ajustement de la dose de tréprostinil doit être envisagé en cas d'ajout ou d'interruption d'un traitement par un inhibiteur du CYP2C8 (par exemple le gemfibrozil, le triméthoprime et le déférasirox) au cours d'un traitement par tréprostinil après la phase de titration.

Rifampicine et autres inducteurs du CYP2C8

Des études pharmacocinétiques conduites chez l'homme avec la tréprostinil diolamine par voie orale ont mis en évidence une réduction (d'environ 20 %) de l'exposition systémique du tréprostinil lors de l'administration concomitante de rifampicine, un inducteur de l'enzyme CYP2C8. Un ajustement de la dose de tréprostinil doit être envisagé en cas d'ajout ou d'interruption d'un traitement par la rifampicine au cours d'un traitement par tréprostinil après la phase de titration.

D'autres inducteurs du CYP2C8 (ex.: la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) peuvent également entraîner une réduction de l'exposition systémique du tréprostinil. Un ajustement de la dose de tréprostinil doit être envisagé en cas d'ajout ou d'interruption d'un traitement par un inhibiteur du CYP2C8 au cours d'un traitement par tréprostinil après la phase de titration.

Administration concomitante de bosentan

Dans une étude pharmacocinétique chez l'homme, au cours de laquelle du bosentan (250 mg/jour) et du tréprostinil diolamine (dose orale de 2 mg/jour) ont été administrés simultanément, aucune interaction pharmacocinétique entre le tréprostinil et le bosentan n'a été observée.

Administration concomitante de sildénafil

Dans une étude pharmacocinétique chez l'homme, au cours de laquelle du sildénafil (60 mg/jour) et du tréprostinil diolamine (dose orale de 2 mg/jour) ont été administrés simultanément, aucune interaction pharmacocinétique entre le tréprostinil et le sildénafil n'a été observée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du tréprostinil chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse (voir rubrique 5.3). Le tréprostinil ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Femmes en âge de procréer

La contraception est recommandée pendant le traitement par le tréprostinil.

Allaitement

L'excrétion du tréprostinil dans le lait maternel n'a pas été étudiée. Il convient de recommander aux femmes traitées par tréprostinil de ne pas allaiter.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tréprostinil a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines au début du traitement ou lors des ajustements de dose. Ils peuvent être accompagnés d'effets indésirables tels qu'une hypotension systémique symptomatique ou des étourdissements qui peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

En plus des effets locaux résultant de l'administration de tréprostinil par perfusion sous-cutanée, tels que la douleur et la réaction au site de perfusion, les effets indésirables du tréprostinil sont liés aux propriétés pharmacologiques des prostacyclines.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés selon les termes préférentiels de la base de données MedDRA de classification des classes de systèmes d'organes. La fréquence des effets indésirables ci-dessous est

exprimée en fonction des catégories suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence de survenue
Affections du système nerveux	Maux de tête	Très fréquents
	Étourdissements	Fréquents
Affections oculaires	Œdème palpébral	Peu fréquents
Affections cardiaques	Vasodilatation	Très fréquents
	Hypotension	Fréquents
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquents
	Nausées	Très fréquents
	Dyspepsie	Peu fréquents
	Vomissements	Peu fréquents
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Fréquents
	Prurit	Peu fréquents
	Exanthème	Peu fréquents
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur de la mâchoire	Très fréquents
	Myalgies, arthralgies	Fréquents
	Douleurs dans les extrémités	Fréquents
	Dorsalgie	Peu fréquents
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site de perfusion, réaction au site de perfusion, saignement ou hématome	Très fréquents
	Œdème	Fréquents
	Bouffées vasomotrices	Fréquents
	Perte d'appétit	Peu fréquents
	Fatigue	Peu fréquents

Description de certains effets indésirables

Événements hémorragiques

En raison de ses effets sur l'agrégation plaquettaire, le tréprostinil peut augmenter le risque d'hémorragie, comme le montre l'incidence accrue d'épistaxis et de saignements gastro-intestinaux (y compris les hémorragies gastro-intestinales, les hémorragies rectales, les hémorragies gingivales et la méléna) dans les essais cliniques contrôlés conduits dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Événements observés en pratique clinique:

En plus des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, les événements suivants ont été identifiés depuis la commercialisation du tréprostinil dans d'autres indications. S'agissant de notifications spontanées dans une population de taille inconnue, la fréquence de survenue ne peut être estimée.

Les événements suivants ont été rapportés: infection au site de perfusion, formation d'abcès au site de perfusion sous-cutané, thrombopénie et douleurs osseuses.

De plus, des éruptions cutanées généralisées, parfois maculaires ou papuleuses, et des cas de cellulite ont été signalées de façon peu fréquente.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).*

4.9 Surdosage

Les symptômes d'un surdosage avec le tréprostinil comprennent: bouffées vasomotrices, céphalées, hypotension, nausées, vomissements et diarrhée. En cas de survenue de symptômes de surdosage, les patients devront, en concertation avec leur médecin, réduire immédiatement leur dose de tréprostinil en fonction de la gravité des symptômes jusqu'à ce que les symptômes de surdosage aient disparu. Le traitement sera repris avec prudence, sous contrôle médical et surveillance étroite de la réapparition des effets indésirables.

Il n'existe pas d'antidote.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antithrombotiques, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue

Code ATC: B01AC21

Mécanisme d'action

Le tréprostinil est un analogue de la prostacycline.

Il exerce un effet de vasodilatation directe sur la circulation artérielle pulmonaire et systémique et inhibe l'agrégation plaquettaire.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans un essai clinique randomisé, multicentrique et contrôlé, un total de 105 hommes (53,3 %) et femmes (46,7 %) adultes présentant une HTP-TEC inopérable ou une HTP-TEC persistante ou récurrente après endartériectomie pulmonaire (18-88 ans, moyenne de 64 ans) ont été traités. Les patients devaient présenter une HTP-TEC sévère, selon les critères déterminés par un test de marche de 6 minutes sans encouragement (TM6) sur une distance comprise entre 150 et 400 mètres, et être en classe fonctionnelle III ou IV selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé/New York Heart Association (OMS/NYHA). Les patients ont été répartis en deux groupes, soit 53 patients recevant une dose élevée et 52 patients recevant une dose faible de tréprostinil administré en perfusion sous-cutanée pendant 24 semaines au total. Dans les 2 groupes, les traitements étaient initiés à la dose de 1 ng/kg/min en perfusion sous-cutanée à l'aide d'une pompe à perfusion puis était poursuivi suivant une ascension progressive de doses sur les 12 premières semaines en ciblant la dose de 30 ng/kg/min dans le groupe à dose élevée et de 3 ng/kg/min dans le groupe à faible dose. La perfusion était ensuite maintenue avec une dose stable pendant 12 semaines.

L'analyse primaire de l'efficacité était fondée sur la différence individuelle entre les valeurs du TM6 en début de traitement et après 24 semaines. La distance moyenne de marche pendant 6 minutes (TM6) était améliorée (test de marche sur 6 minutes mesuré en début du traitement comparativement à un test de marche mesuré à 24 semaines de traitement) de 45,43 m dans le groupe recevant une dose élevée, contre 3,83 m dans le groupe recevant une faible dose ($p < 0,05$, ANCOVA). Les mesures exploratoires secondaires d'efficacité (comparaison dose faible et dose élevée), après 24 semaines de traitement, ont montré des améliorations significatives du stade de classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA), des paramètres hémodynamiques (résistance vasculaire pulmonaire moyenne, pression artérielle pulmonaire moyenne, débit cardiaque moyen et indice cardiaque moyen) et de la valeur médiane de pro-BNP (valeurs des peptides natriurétiques cérébraux) en faveur du groupe recevant une dose élevée. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes testés en ce qui concerne le nombre de patients présentant une «aggravation clinique», définie comme une réduction de la distance du TM6 de 20 % par rapport aux valeurs initiales, une aggravation de la classe fonctionnelle NYHA ou une hospitalisation due à l'HTP-TEC nécessitant un traitement spécifique supplémentaire de l'hypertension pulmonaire. Il n'a pas été observé de changement significatif du score de dyspnée de Borg (mesuré pendant le TM6) ni du score total de la qualité de vie évalué par le questionnaire Minnesota Living with Heart Failure.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Chez l'homme, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont généralement atteintes dans les 15 à 18 heures suivant le début de la perfusion sous-cutanée ou intraveineuse de tréprostinil. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du tréprostinil sont proportionnelles à la dose pour des débits de perfusion allant de 2,5 à 125 ng/kg/min.

La demi-vie d'élimination apparente moyenne après administration sous-cutanée variait de 1,32 à 1,42 heure après des perfusions sur 6 heures, 4,61 heures après des perfusions sur 72 heures et 2,93 heures après des perfusions d'une durée d'au moins trois semaines. Le volume moyen de distribution du tréprostinil variait de 1,11 à 1,22 l/kg et la clairance plasmatique variait de 586,2 à 646,9 ml/kg/h. La clairance est plus faible chez les sujets obèses (IMC > 30 kg/m²).

Dans une étude de pharmacocinétique en doses répétées de 7 jours menée chez 14 volontaires sains avec des doses de tréprostinil allant de 2,5 à 15 ng/kg/min administrées en perfusion sous-cutanée, les concentrations plasmatiques de tréprostinil à l'état d'équilibre ont atteint les niveaux maximaux deux fois (à 1 h et 10 h respectivement) et les niveaux minimaux deux fois (à 7 h et 16 h respectivement). Les concentrations maximales étaient supérieures d'environ 20 % à 30 % aux concentrations minimales.

Élimination

Dans une étude menée chez des volontaires sains utilisant du tréprostinil radioactif [¹⁴C], 78,6 % et 13,4 % de la dose sous-cutanée radioactive ont été retrouvés respectivement dans l'urine et les selles, sur une période de 224 heures. Aucun métabolite principal n'a été observé. Cinq métabolites ont été détectés dans l'urine, allant de 10,2 % à 15,5 % de la dose administrée. Ces cinq métabolites représentaient un total combiné de 64,4 %. Trois sont des produits d'oxydation de la chaîne latérale 3-hydroxyloctyl, un est un dérivé glucuroconjugué (glucuronide de tréprostinil) et un n'est pas identifié. Seulement 3,7 % de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme inchangée.

Une étude *in vitro* n'a pas mis en évidence de potentiel effet inhibiteur du tréprostinil sur les isoenzymes du cytochrome microsomal hépatique humain P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A).

De plus, l'administration de tréprostinil n'a eu aucun effet inducteur sur la protéine microsomale hépatique, la teneur totale en cytochrome (CYP) P450 ou sur les activités des isoenzymes CYP1A, CYP2B et CYP3A.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une hypertension portopulmonaire et une insuffisance hépatique légère (n = 4) ou modérée (n = 5), l'ASC_{0-24h} du tréprostinil administré par voie sous-cutanée à la dose de 10 ng/kg/min pendant 150 minutes, était augmentée respectivement de 260 % et 510 %, comparativement aux sujets sains. La clairance chez les patients présentant une insuffisance hépatique a été réduite jusqu'à 80 % comparativement aux adultes sains (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Dans une analyse à plusieurs variables d'études regroupées, les patients ≥ 65 ans présentaient une faible diminution de la clairance plasmatique du tréprostinil. Cependant, la plupart des publications concernaient, soit des volontaires sains, soit des patients présentant une HTAP. Les patients présentant une HTP-TEC étaient rarement décrits. Aucune publication ne mentionne une analyse par tranche d'âge. Étant donné que les paramètres pharmacocinétiques n'ont été évalués que par quelques études, dont aucune ne concerne l'indication HTP-TEC, aucune information n'est disponible sur les propriétés pharmacocinétiques du tréprostinil chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors des études de 13 et 26 semaines, des perfusions sous-cutanées continues de tréprostinil sodique ont provoqué des réactions au site de perfusion chez le rat et le chien (œdème/érythème, masses/gonflements, douleur/sensibilité au toucher). Chez le chien, des effets cliniques sévères (hypoactivité, vomissements, selles molles et œdème au site de perfusion) et des décès (associés à des invaginations intestinales et à un prolapsus rectal) ont été observés chez des animaux ayant reçu ≥ 300 ng/kg/min. Des concentrations plasmatiques moyennes de tréprostinil à l'état d'équilibre de 7,85 ng/ml ont été mesurées chez ces animaux. Des concentrations plasmatiques de cet ordre peuvent être atteintes chez l'homme traité par perfusion de tréprostinil à > 50 ng/kg/min.

Étant donné qu'une exposition continue et suffisante au tréprostinil n'a été prouvée pour aucune des doses testées dans les études sur la reproduction chez le rat, ces études peuvent être insuffisantes pour évaluer les effets possibles sur la fertilité, le développement prénatal et postnatal.

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène du tréprostinil.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Acide chlorhydrique
Métacrésol
Hydroxyde de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

3 ans

Après la première ouverture

30 jours

Lors de l'utilisation en perfusion sous-cutanée continue

La stabilité chimique, physique et microbienne en cours d'utilisation d'un seul récipient (seringue) de Trepulmix non dilué administré par voie sous-cutanée a été démontrée pendant 72 h à 37 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les temps et conditions de conservation pendant l'utilisation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Trepulmix 1 mg/ml solution pour perfusion: flacon de 10 ml en verre transparent de type I, scellé avec un bouchon en caoutchouc recouvert de téflon et muni d'un capuchon jaune.

Trepulmix 2,5 mg/ml solution pour perfusion: flacon de 10 ml en verre transparent de type I, scellé avec un bouchon en caoutchouc recouvert de téflon et muni d'un capuchon bleu.

Trepulmix 5 mg/ml solution pour perfusion: flacon de 10 ml en verre transparent de type I, scellé avec un bouchon en caoutchouc recouvert de téflon et muni d'un capuchon vert.

Trepulmix 10 mg/ml solution pour perfusion: flacon de 10 ml en verre transparent de type I scellé avec un bouchon en caoutchouc recouvert de téflon et muni d'un capuchon rouge.

Chaque emballage contient un flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxembourg

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 03 avril 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienne

Autriche

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON - 1 mg/ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trepulmix 1 mg/ml solution pour perfusion

tréprostinil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution pour perfusion contient 1 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique).

Chaque flacon de 10 ml contient 10 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Citrate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, métacrésol et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

Contient 1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luxembourg

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1419/001

13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON - 1 mg/ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Trepulmix 1 mg/ml solution pour perfusion
tréprostinil
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg/10 ml

6. AUTRE

SciPharm (Logo)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON - 2,5 mg/ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trepulmix 2,5 mg/ml solution pour perfusion

tréprostinil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution pour perfusion contient 2,5 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique).

Chaque flacon de 10 ml contient 25 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Citrate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, métacrésol et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

Contient 1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luxembourg

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1419/002

13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

<Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.>

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON - 2,5 mg/ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Trepulmix 2,5 mg/ml solution pour perfusion
tréprostinil
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

25 mg/10 ml

6. AUTRE

SciPharm (Logo)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON - 5 mg/ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trepulmix 5 mg/ml solution pour perfusion

Tréprostinil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution pour perfusion contient 5 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique).

Chaque flacon de 10 ml contient 50 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Citrate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, métacrésol et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

Contient 1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luxembourg

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1419/003

13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

<Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.>

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON - 5 mg/ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Trepulmix 5 mg/ml solution pour perfusion
tréprostinil

SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg/10 ml

6. AUTRE

SciPharm (Logo)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON - 10 mg/ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trepulmix 10 mg/ml solution pour perfusion

tréprostinil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution pour perfusion contient 10 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique).

Chaque flacon de 10 ml contient 100 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Citrate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, métacrésol et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

Contient 1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luxembourg

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1419/004

13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

<Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.>

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON - 10 mg/ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Trepulmix 10 mg/ml solution pour perfusion
tréprostinil
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg/10 ml

6. AUTRE

SciPharm (Logo)

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Trepulmix 1 mg/ml solution pour perfusion
Trepulmix 2,5 mg/ml solution pour perfusion
Trepulmix 5 mg/ml solution pour perfusion
Trepulmix 10 mg/ml solution pour perfusion

tréprostinil

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Trepulmix et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Trepulmix
3. Comment utiliser Trepulmix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Trepulmix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Trepulmix et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Trepulmix?

La substance active de Trepulmix est le tréprostinil.

Le tréprostinil appartient à un groupe de médicaments qui agissent de manière similaire aux prostacyclines naturelles. Les prostacyclines sont des substances de type hormonal qui réduisent la pression artérielle en relaxant les vaisseaux sanguins, ce qui les élargit et permet au sang de circuler plus facilement. Les prostacyclines peuvent également avoir une influence pour diminuer la coagulation du sang.

Que traite le Trepulmix?

Trepulmix est utilisé dans le traitement des patients adultes présentant une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) inopérable, ou une HTP-TEC persistante ou récurrente après un traitement chirurgical (en classe fonctionnelle OMS III ou IV), pour améliorer la capacité à l'effort et les symptômes de la maladie. L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique est une maladie au cours de laquelle la pression artérielle est trop élevée dans les vaisseaux sanguins entre le cœur et les poumons, provoquant un essoufflement, des étourdissements, une fatigue, des évanouissements, des palpitations ou un rythme cardiaque anormal, une toux sèche, des douleurs thoraciques et un gonflement des chevilles ou des jambes.

Comment Trepulmix agit-il?

Le Trepulmix abaisse la pression sanguine dans l'artère pulmonaire en améliorant la circulation sanguine et en réduisant la charge de travail du cœur. Une meilleure circulation sanguine entraîne une augmentation de l'apport en oxygène au corps et une réduction de la pression sur le cœur, ce qui le rend plus efficace. Trepulmix améliore les symptômes associés à l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et la capacité à faire de l'exercice physique chez des patients qui sont limités dans leur activité.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Trepulmix

N'utilisez jamais Trepulmix

- si vous êtes allergique au tréprostinil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir la rubrique 6 ci-dessous).
- si votre médecin a diagnostiqué une maladie appelée «maladie veino-occlusive pulmonaire». Il s'agit d'une maladie dans laquelle les vaisseaux sanguins qui transportent le sang vers vos poumons deviennent gonflés et bouchés, ce qui entraîne une pression plus élevée dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons;
- si vous avez une maladie hépatique sévère;
- si vous avez un problème cardiaque, tel que:
 - un infarctus du myocarde (crise cardiaque) au cours des six derniers mois,
 - des troubles importants du rythme cardiaque,
 - une maladie des coronaires sévère ou un angor (angine de poitrine) instable,
 - une anomalie cardiaque a été diagnostiquée, comme une valve cardiaque défectueuse qui provoque un mauvais fonctionnement du cœur,
 - toute maladie du cœur qui n'est pas traitée ou qui ne fait pas l'objet d'une surveillance médicale étroite;
- si vous présentez un risque particulièrement élevé de saignement - par exemple des ulcères évolutifs de l'estomac, des blessures ou d'autres problèmes de saignement;
- si vous avez eu un accident vasculaire cérébral (AVC) au cours des 3 derniers mois ou toute autre interruption du flux sanguin dans le cerveau.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Trepulmix si vous:

- avez une maladie hépatique;
- avez une maladie rénale;
- avez été informé que vous êtes médicalement obèse (IMC supérieur à 30 kg/m²);
- suivez un régime pauvre en sodium (pauvre en sel).

Pendant votre traitement par Trepulmix, dites à votre médecin:

- si votre pression sanguine diminue (hypotension);
- si vous éprouvez une rapide augmentation de la gêne respiratoire ou une toux persistante (cela peut être lié à la congestion des poumons, à l'asthme ou à une autre affection), **consultez immédiatement votre médecin;**
- si vous avez des saignements excessifs, car le tréprostinil peut augmenter ce risque, en empêchant votre sang de coaguler.

Enfants et adolescents

Trepulmix n'est pas destiné aux enfants et aux adolescents.

Autres médicaments et Trepulmix

Informez votre médecin si vous prenez/utilisez, avez récemment pris/utilisé ou pourriez prendre/utiliser tout autre médicament. Indiquez à votre médecin si vous prenez:

- des médicaments utilisés pour traiter l'**hypertension artérielle** (médicaments antihypertenseurs ou autres vasodilatateurs);
- des médicaments utilisés pour augmenter l'émission d'urine (diurétiques), y compris le furosémide;
- des médicaments qui empêchent la **coagulation du sang** (anticoagulants) tels que la warfarine, l'héparine ou les produits à base d'oxyde nitrique;
- un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) (par exemple, l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène);
- des médicaments susceptibles d'améliorer ou d'affaiblir les effets de Trepulmix (par exemple le gemfibrozil, la rifampicine, le triméthoprime, le déférasirox, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis), car votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de Trepulmix.

Grossesse et allaitement

Trepulmix n'est pas recommandé si vous êtes enceinte, si vous envisagez une grossesse ou si vous pensez que vous pourriez être enceinte, sauf si votre médecin le juge essentiel. La sécurité de l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse n'a pas été établie.

L'usage d'un moyen de contraception est fortement recommandé pendant le traitement par Trepulmix.

Trepulmix n'est pas recommandé pendant l'allaitement, sauf si votre médecin considère ce traitement indispensable. Il vous est conseillé de ne pas allaiter lors du traitement par Trepulmix car le passage de ce médicament dans le lait maternel n'est pas connu.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Trepulmix peut provoquer une hypotension se manifestant par des étourdissements ou des évanouissements. Dans ce cas, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines et demandez conseil à votre médecin.

Trepulmix contient du sodium

Informez votre médecin si vous suivez un régime contrôlé en sodium (en sel). Il en tiendra compte.

Trepulmix 1 mg/ml solution pour perfusion

Ce médicament contient 36,8 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine et de table) dans chaque flacon. Cela équivaut à 1,8 % de l'apport alimentaire en sodium quotidien maximal recommandé pour un adulte.

Trepulmix 2,5 mg/ml solution pour perfusion

Ce médicament contient 37,3 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine et de table) dans chaque flacon. Cela équivaut à 1,9 % de l'apport alimentaire en sodium quotidien maximal recommandé pour un adulte.

Trepulmix 5 mg/ml solution pour perfusion

Ce médicament contient 39,1 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine et de table) dans chaque flacon. Cela équivaut à 2,0 % de l'apport alimentaire en sodium quotidien maximal recommandé pour un adulte.

Trepulmix 10 mg/ml solution pour perfusion

Ce médicament contient 37,4 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine et de table) dans chaque flacon. Cela équivaut à 1,9 % de l'apport alimentaire en sodium quotidien maximal recommandé pour un adulte.

3. Comment utiliser Trepulmix

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Trepulmix est administré non dilué sous la forme d'une perfusion sous-cutanée continue (sous la peau) au moyen d'un petit tube (canule) situé dans l'abdomen ou la cuisse;

Trepulmix est poussé à travers le tube par une pompe portable.

Avant de quitter l'hôpital ou la clinique, votre médecin vous expliquera comment préparer Trepulmix et à quelle vitesse la pompe à perfusion doit être réglée pour délivrer votre tréprostinil. Des instructions sur l'utilisation correcte de la pompe à perfusion et sur la marche à suivre en cas d'arrêt du

fonctionnement doivent également vous être fournies. Ces instructions doivent également vous indiquer qui contacter en cas d'urgence.

Le rinçage de la ligne de perfusion lorsqu'elle est connectée peut provoquer un surdosage accidentel.

Patients adultes

Trepulmix est disponible sous forme de solution pour perfusion de 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ou 10 mg/ml. Votre médecin déterminera le débit de perfusion et la dose adaptés à votre état.

Patients âgés

Aucun ajustement spécial de la dose n'est nécessaire chez ces patients.

Patients atteints d'une maladie du foie ou des reins

Votre médecin déterminera le débit de perfusion et la dose adaptés à votre état.

Débit de perfusion

Le débit de perfusion peut être réduit ou augmenté en fonction de votre cas et sous **surveillance médicale uniquement**.

Le débit de perfusion sera réglé progressivement afin de déterminer un débit pour un traitement d'entretien efficace qui améliore les symptômes de l'hypertension pulmonaire tout en réduisant les effets indésirables.

Si vos symptômes empirent ou si votre état nécessite le repos complet, ou si votre état oblige à ce que vous restiez confiné au lit ou sur votre chaise, ou encore si une activité physique quelconque provoque un malaise et que vos symptômes se manifestent au repos, n'augmentez pas votre dose sans avis médical. Trepulmix peut ne plus être suffisant pour traiter votre maladie et un autre traitement peut être nécessaire.

Si vous avez utilisé plus de Trepulmix que vous n'auriez dû

Si vous dépassez accidentellement la dose prescrite de Trepulmix (surdosage), vous pouvez ressentir des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une pression artérielle basse (vertiges, sensation de tête légère ou évanouissement), des rougeurs cutanées ou des maux de tête.

Si l'un de ces effets devient grave, vous devez contacter immédiatement votre médecin ou l'hôpital. Votre médecin pourra peut-être réduire ou interrompre la perfusion jusqu'à disparition de vos symptômes. Trepulmix solution pour perfusion sera ensuite réintroduit à une dose recommandée par votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser Trepulmix

Utilisez toujours Trepulmix conformément aux instructions de votre médecin ou du médecin spécialiste de l'hôpital. N'arrêtez pas d'utiliser Trepulmix à moins que votre médecin ne vous l'ait indiqué.

Un arrêt brusque ou des réductions brutales de la perfusion de Trepulmix peuvent provoquer une réapparition de l'hypertension artérielle pulmonaire avec une potentielle détérioration rapide et sévère de votre état.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)

- vasodilatation générale (élargissement des vaisseaux sanguins du corps)

- douleur autour du site de perfusion
- réaction autour du site de perfusion
- saignement ou ecchymose autour du site de perfusion
- maux de tête
- nausées
- diarrhée
- douleur de la mâchoire

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- vertiges
- étourdissements ou évanouissement dus à l'hypotension
- éruptions cutanées
- douleurs musculaires (myalgie)
- douleurs articulaires (arthralgie)
- gonflement des pieds, des chevilles, des jambes ou rétention d'eau
- bouffées de chaleur
- douleurs dans les bras et/ou les jambes

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- gonflement des paupières
- troubles digestifs
- vomissements
- démangeaisons
- exanthème
- douleurs dorsales
- diminution de l'appétit
- fatigue

Autres effets indésirables possibles observés chez les patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP):

- épisodes hémorragiques tels que: saignements du nez, crachats de sang, sang dans les urines, saignement des gencives, sang dans les selles

Autres effets indésirables possibles observés en pratique clinique:

- infection au site de perfusion
- abcès au site de perfusion
- diminution des cellules de la coagulation (plaquettes) dans le sang (thrombopénie)
- douleurs osseuses
- éruptions cutanées avec décoloration ou boutons
- infection sous la peau (cellulite)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#).* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Trepulmix

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Un flacon de Trepulmix doit être utilisé ou jeté dans les 30 jours suivant la première ouverture.

Pendant la perfusion sous-cutanée continue, un seul réservoir (seringue) de Trepulmix non dilué doit être utilisé dans les 72 heures.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des altérations du flacon, une décoloration ou d'autres signes de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Trepulmix

La substance active est le tréprostinil

Trepulmix 1 mg/ml solution pour perfusion

Chaque ml de solution contient 1 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).

Chaque flacon de 10 ml de solution contient 10 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).

Trepulmix 2,5 mg/ml solution pour perfusion

Chaque ml de solution contient 2,5 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium)

Chaque flacon de 10 ml de solution contient 25 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).

Trepulmix 5 mg/ml solution pour perfusion

Chaque ml de solution contient 5 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).

Chaque flacon de 10 ml de solution contient 50 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).

Trepulmix 10 mg/ml solution pour perfusion

Chaque ml de solution contient 10 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).

Chaque flacon de 10 ml de solution contient 100 mg de tréprostinil (sous forme de sel de sodium).

Les autres composants sont:

Citrate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, métacrésol et eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 «Trepulmix contient du sodium».

Comment se présente Trepulmix et contenu de l'emballage

Trepulmix est une solution limpide incolore à légèrement jaune, dans un flacon en verre transparent de 10 ml scellé avec un bouchon en caoutchouc et un capuchon à code couleur:

Trepulmix 1 mg/ml solution pour perfusion

Trepulmix 1 mg/ml solution pour perfusion a un capuchon en caoutchouc jaune.

Trepulmix 2,5 mg/ml solution pour perfusion

Trepulmix 2,5 mg/ml solution pour perfusion a un capuchon en caoutchouc bleu.

Trepulmix 5 mg/ml solution pour perfusion

Trepulmix 5 mg/ml solution pour perfusion a un capuchon en caoutchouc vert.

Trepulmix 10 mg/ml solution pour perfusion

Trepulmix 10 mg/ml solution pour perfusion a un capuchon en caoutchouc rouge.

Chaque emballage contient un flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxembourg

Fabricant

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienne
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 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

Κύπρος

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>