

**1. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió  
Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió  
Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió  
Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió:

1 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.  
10 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

#### *Ismert hatású segédanyagok*

36,8 mg (0,60 mmol) nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

### Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió:

2,5 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.  
25 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

#### *Ismert hatású segédanyagok*

37,3 mg (1,62 mmol) nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

### Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió:

5 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.  
50 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

#### *Ismert hatású segédanyagok*

39,1 mg (1,70 mmol) nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

### Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió:

10 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.  
100 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

#### *Ismert hatású segédanyagok*

37,4 mg (1,63 mmol) nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Tiszta, színtelen vagy halványsárga színű, látható részecskéktől mentes oldat 6,0–7,2 közötti pH-értékkel és 253-284 mOsm/kg közötti ozmolalitásértékkel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Trepulmix felnőtt betegek kezelésére javallott a fizikai terhelhetőség növelése céljából a WHO szerinti III-as vagy IV-es funkcionális osztályba sorolt alábbi betegségekben:

- inoperábilis chronicus thromboemboliás pulmonalis hypertonia (CTEPH), illetve
- műtéti kezelés utáni persistens vagy recurrens CTEPH-ban.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Trepulmix-kezelést a pulmonalis hypertonia kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és figyelemmel kísérnie. A kezelést szoros orvosi felügyelet alatt, intenzív ellátás biztosítására képes egészségügyi intézményben kell végezni.

#### Adagolás

A javasolt kezdő infúziósebesség 1,25 ng/ttkg/perc. Amennyiben a beteg nem tolerálja a kezdő dózist, az infúzió sebességét 0,625 ng/ttkg/perc értékre kell csökkenteni.

#### *Dózismódosítás*

Orvosi felügyelet mellett az infúzió sebességét a kezelés első négy hete során hetente legfeljebb 1,25 ng/ttkg/perc értékkel, ezt követően pedig hetente legfeljebb 2,5 ng/ttkg/perc értékkel kell növelni.

Az adagot személyre szabottan és orvosi felügyelet alatt úgy kell beállítani, hogy egy olyan fenntartó adagot érjenek el, amelynél a tünetek javulnak és amelyet a beteg tolerál.

Egy CTEPH-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálat utánkövetési fázisában az átlagos dózis 12 hónap elteltével 31 ng/ttkg/perc, 24 hónap elteltével 33 ng/ttkg/perc, 48 hónap elteltével pedig 39 ng/ttkg/perc volt. A klinikai vizsgálatban az ennek megfelelő maximális adag a fenti sorrendben 52 ng/ttkg/perc, 54 ng/ttkg/perc és 50 ng/ttkg/perc volt.

A treprosztilin adagjának hirtelen megvonása vagy gyors, jelentős csökkentése a chronicus thromboemboliás pulmonalis hypertonia tüneteinek rosszabbodását (rebound) eredményezheti. Ezért a treprosztilin-kezelés leállításának kerülése, illetve véletlenül bekövetkező hirtelen dóziscsökkentés vagy kihagyás után az infúzió mielőbbi újraindítása javasolt. A treprosztilin-infúzió újraindításának optimális stratégiáját betegenként egyedileg, képzett egészségügyi szakembernek kell meghatároznia. A legtöbb esetben – legfeljebb 4 órás megszakítást követően – a treprosztilin-infúzió újraindítása történhet azonos dózis alkalmazásával; a 24 órát meg nem haladó megszakítás a legutóbbi adag akár 50%-os csökkentését is teheti szükségessé, amelyet a klinikailag hatásos dózissig történő titrálás követ. Ennél hosszabb ideig tartó megszakítás esetén a treprosztilin adagjának újratitrálására lehet szükség, még alacsonyabb infúziós sebességgel kezdve. A treprosztilin-kezelés újraindítását minden esetben orvosi felügyelet mellett kell végezni.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Májkárosodás*

A Trepulmix kezdő adagja ilyenkor kisebb, 0,625 ng/ttkg/perc, és óvatosan fokozatos dózisémelést kell végezni (lásd 5.2 pont). A dózisznövelés alkalmanként 0,625 ng/ttkg/perc értékre csökkenthető, és az adag növelésének mértékével kapcsolatos, végleges döntést a kezelést felügyelő orvosnak kell meghoznia.

Megjegyzendő, hogy a „Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C osztály)” szerepel a treprosztilin ellenjavallatai között, lásd 4.3 pont.

##### *Vesekárosodás*

Mivel vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek klinikai vizsgálatokat, ilyen betegek esetében kezelési ajánlásokat nem fogalmaztak meg. Mivel a treprosztilin és metabolitjai főként a vizelettel választódnak ki, körültekintésre van szükség a vesekárosodásban szenvedő betegek

kezelésekor annak érdekében, hogy megelőzzék a szisztémás expozíció lehetséges megnövekedésével kapcsolatos, káros következményeket.

#### *Idősek*

A treprosztilin időseknél történő alkalmazására vonatkozóan farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre. Az idős betegeknek előforduló vese- és/vagy májkárosodás nagyobb incidenciája miatt a kezelésük során óvatossággal kell eljárni.

#### *Elhízott betegek*

Az elhízott betegek (az ideális testtömeget legalább 30%-os mértékben meghaladó testtömegű betegek) kezelését az ideális testtömeg alapján kiszámított dózissal kell megkezdeni, majd növelni. További információért lásd az 5.2 pontot.

#### *Gyermekek és serdülők*

A gyógyszernek gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása a CTEPH indikációjában.

#### Az alkalmazás módja

A Trepulmix szubkután alkalmazandó. Hígítás nélkül, folyamatos infúzióban kell beadni szubkután katéteren keresztül, ambuláns infúziós pumpa használatával.

A kezelésért felelős egészségügyi szakembernek gondoskodnia kell arról, hogy a beteg teljes körű felvilágosításban részesüljön és alkalmas legyen a kiválasztott infúziós eszköz használatára. Minden beteget meg kell tanítani a treprosztilin infúziós tartály előkészítésére és az infúziós vezeték és csatlakozás légtelenítésére. A beteg rendelkezésére kell bocsátani a pumpa gyártójától származó írásos útmutatást vagy a felíró orvos személyre szabott útmutatását. Ebben be kell mutatni a gyógyszerbeadás szokásos (problémamentes) folyamatát, az elzáródások és egyéb pumpariasztások kezelésének módjára vonatkozó tanácsokat, valamint annak részleteit, hogy kihez lehet fordulni sürgős esetben.

A gyógyszerbeadás megszakadásának elkerülése érdekében a betegnek hozzáférést kell biztosítani egy tartalék infúziós pumpához és szubkután infúziós szerelékhez a készülék véletlen meghibásodása esetére.

A hígítatlan Trepulmix szubkután beadására használt ambuláns infúziós pumpának meg kell felelnie az alábbi követelményeknek:

- kis méretű és könnyű,
- képes 0,002 ml/órás vagy annál kisebb lépésekben módosítani az infúzió sebességét,
- rendelkezik riasztással elzáródás, akkumulátorlemerülés, programozási hiba és motormeghibásodás esetére,
- pontos a programozott gyógyszerleadási sebesség +/- 6%-os tartományán belül,
- pozitív nyomással (folyamatos vagy pulzatis) működik.

A tartálynak polipropilénből vagy üvegből kell lennie.

A beteget alaposan meg kell tanítani a pumpa használatára és programozására, valamint az infúziós szerelék csatlakoztatására és kezelésére.

A beteghez csatlakoztatott infúziós vezeték átöblítése véletlen túladagolást eredményezhet. A túladagolás tüneteivel és kezelésével kapcsolatosan további információ a jelen dokumentum 4.9 pontjában található.

A Trepulmix 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml és 10 mg/ml koncentrációkban kerül forgalomba.

Szubkután infúzióként a Trepulmix-et további hígítás nélkül, a beteg dózisa (ng/ttkg/perc), testtömege (kg) és az alkalmazott Trepulmix hatáserőssége (mg/ml injekciós üveg) alapján kiszámított szubkután infúziós sebességgel (ml/óra) kell beadni. Használat közben egy tartály (fecskendő) hígítatlan

Trepulmix-et 37 °C-on legfeljebb 72 órán keresztül lehet alkalmazni. A szubkután infúziós sebességet az alábbi képlet alapján kell kiszámítani:

$$\text{Szubkután infúziós sebesség (ml/óra)} = \frac{\text{Dózis (ng/ttkg/min)} \times \text{testtömeg (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Trepulmix injekciós üveg hatáserőssége (mg/ml)}}$$

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

Az összetett képletből adódó számítási hibák elkerülése érdekében, kérjük, tekintse meg az alábbi dózisszámítási táblázatokat. Minden egyes hatáserősséghez külön dózisszámítási táblázat található.

Példa a *szubkután infúzió* kiszámítására:

1. példa:

Egy 60 kg-os testtömegű betegnél, 1,25 ng/ttkg/perc javasolt kezdő dózis és az 1 mg/ml hatáserősségű Trepulmix alkalmazása esetén az infúziós sebesség kiszámítása az alábbiak szerint történik:

$$\text{Szubkután infúziós sebesség (ml/óra)} = \frac{1,25 \text{ ng/ttkg/perc} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/óra}$$

2. példa:

Egy 65 kg-os testtömegű betegnél, 40 ng/ttkg/perc dózis és az 5 mg/ml hatáserősségű Trepulmix alkalmazása esetén az infúziós sebesség kiszámítása az alábbiak szerint történik:

$$\text{Szubkután infúziós sebesség (ml/óra)} = \frac{40 \text{ ng/ttkg/perc} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/óra}$$

Az 1-1. táblázat az 1 mg/ml-es Trepulmix szubkután infúziós sebességek kiszámításához nyújt útmutatást különböző testtömegű betegek számára, 42,5 ng/ttkg/perc megfelelő dóziséig.

**1-1. táblázat:**

**Szubkután pumpa infúziós sebessége (ml/óra) 1 mg/ml hatáserősségű Trepulmix esetén**

**Beteg testtömege (kg)**

Dózis (ng/ttkg/perc)	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

A szürkére színezett mezők jelzik azt a legmagasabb infúziós sebességet, amely 3 ml-es fecskendő három naponkénti cseréjével elérhető.

Az 1-2. táblázat az 2,5 mg/ml-es Trepulmix szubkután infúziós sebességek kiszámításához nyújt útmutatást különböző testtömegű betegek számára, 42,5 ng/ttkg/perc megfelelő dózisingig.

## 1-2. táblázat:

### Szubkután pumpa infúziós sebessége (ml/óra) 2,5 mg/ml hatásereőségű Trepulmix esetén

#### Beteg testtömege (kg)

Dózis (ng/ttkg/perc)	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

A szürkére színezett mezők jelzik azt a legmagasabb infúziós sebességet, amely 3 ml-es fecskendő három naponkénti cseréjével elérhető.

Az 1-3. táblázat az 5 mg/ml-es Trepulmix szubkután infúziós sebességek kiszámításához nyújt útmutatást különböző testtömegű betegek számára, 80 ng/ttkg/perc megfelelő dózisingig.

## 1-3. táblázat:

### Szubkután pumpa infúziós sebessége (ml/óra) 5 mg/ml hatásereőségű Trepulmix esetén

#### Beteg testtömege (kg)

Dózis (ng/ttkg/perc)	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

A szürkére színezett mezők jelzik azt a legmagasabb infúziós sebességet, amely 3 ml-es fecskendő három naponkénti cseréjével elérhető.

Az 1-4. táblázat az 10 mg/ml-es Trepulmix szubkután infúziós sebességek kiszámításához nyújt útmutatást különböző testtömegű betegek számára, 155 ng/ttkg/perc megfelelő dózissal.

#### 1-4. táblázat:

**Szubkután pumpa infúziós sebessége (ml/óra) 10 mg/ml hatásereőségű Trepulmix esetén**

**Beteg testtömege (kg)**

Dózis (ng/ttkg/perc)	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

A szürkére színezett mezők jelzik azt a legmagasabb infúziós sebességet, amely egy 3 ml-es fecskendő három naponkénti cseréjével elérhető.

#### 4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Pulmonalis venooclusiv betegség.
- Súlyos dekompenzált balszívfél-elégtelenség.
- Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C. osztály).
- Aktív gastrointestinalis fekély, intracranialis vérzés, gastrointestinalis sérülés vagy egyéb gastrointestinalis vérzés.
- Congenitalis vagy szerzett billentyűelváltozások klinikailag releváns myocardialis dysfunctióval, amely nem a pulmonalis hypertonia következménye.
- Súlyos coronaria-betegség vagy instabil angina.
- Myocardialis infarctus az utóbbi hat hónapban.
- Súlyos arrhythmiai.
- Cerebrovascularis események (pl. tranzien ischaemiás attack, stroke) az utóbbi három hónapban.
- Egyéb prosztanoidok egyidejű alkalmazása.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Általános kezelés

A treprosztilin-kezelés megkezdésére vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni, hogy a folyamatos infúziót nagy valószínűséggel hosszú ideig kell folytatni. Ezért gondosan mérlegelni kell, hogy a beteg képes-e elfogadni egy állandó katétert és infúziós eszközt, illetve képes-e azokat felelősen használni. A kezelésért felelős klinikai csapatnak gondoskodnia kell arról, hogy a beteg teljes körű felvilágosításban részesüljön és alkalmas legyen a kiválasztott infúziós eszköz használatára (lásd 4.2 pont).

A treprosztilin erős pulmonalis és szisztémás vasodilatátor. Alacsony vérnyomású betegeknek a treprosztilin-kezelés növelheti a szisztémás hypotensio kockázatát. Nem javasolt a kezelés olyan betegeknek, akiknél a szisztolés vérnyomás 85 Hgmm alatt van.

Dózismódosítás esetén javasolt a szisztémás vérnyomás és a szívfrekvencia monitorozása, és a beteget utasításokkal kell ellátni azzal kapcsolatosan, hogy le kell állítani az infúziót, ha hypotensio tünetei jelentkeznek, illetve a szisztolés vérnyomás 85 Hgmm vagy annál alacsonyabb lesz.

Amennyiben egy betegnél pulmonalis oedema alakul ki a treprosztilin alkalmazása alatt, mérlegelni kell az egyidejű pulmonalis venoocclusiv betegség lehetőségét. A kezelést le kell állítani, mivel a pulmonalis venoocclusiv betegség a treprosztilin-kezelés egyik ellenjavallata (lásd 4.3 pont).

Körültekintően kell eljárni olyan helyzetekben, ahol a thrombocytá-aggregáció gátlása révén a treprosztilin növelheti a vérzés kockázatát (lásd 4.5 és 4.8 pont).

##### A kezelés abbahagyása

A treprosztilin adagjának hirtelen megvonása vagy gyors, jelentős mértékű csökkentése a pulmonalis hypertonia rosszabbodását (rebound) eredményezheti (lásd 4.2 pont).

##### Különleges betegcsoportok

A máj- és vesekárosodásban szenvedő betegeknek az adag meghatározását körültekintően kell végezni (lásd 4.2 pont).

Mivel a treprosztilin és metabolitjai főként a vizelettel választódnak ki, körültekintésre van szükség a vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésekor a szisztémás expozíció lehetséges megnövekedésével kapcsolatos, káros következmények megelőzése érdekében (lásd 4.2 pont).

##### Nátriumtartalom

###### *Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió*

Az 1 mg/ml-es hatáserősségű gyógyszer 10 ml-es injekciós üvegenként 36,8 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által a felnőttek számára javasolt 2 g maximális napi nátriumbevitelének 1,8%-a.

###### *Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió*

A 2,5 mg/ml-es hatáserősségű gyógyszer 10 ml-es injekciós üvegenként 37,3 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által a felnőttek számára javasolt 2 g maximális napi nátriumbevitelének 1,9%-a.

###### *Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió*

Az 5 mg/ml-es hatáserősségű gyógyszer 10 ml-es injekciós üvegenként 39,1 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által a felnőttek számára javasolt 2 g maximális napi nátriumbevitelének 2,0%-a.

###### *Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió*

A 10 mg/ml-es hatáserősségű gyógyszer 10 ml-es injekciós üvegenként 37,4 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által a felnőttek számára javasolt 2 g maximális napi nátriumbevitelének 1,9%-a. Ezt figyelembe kell venni a nátriumszegény étrendet tartó betegeknek.

##### Egyidejű gyógyszeres kezelés

Citokróim P450 (CYP2C8) enzim inhibitorainak (például gemfibrozil) egyidejű alkalmazása a treprosztilin fokozott expozícióját eredményezheti ( $C_{max}$  és AUC is). Fokozott expozíció esetén



valószínű, hogy a treprosztinil alkalmazásával kapcsolatos, nemkívánatos események előfordulási gyakorisága növekedik. Ezért mérlegelni kell a dózis csökkentését (lásd 4.5 pont).

A CYP2C8 enzim induktorainak (például rifampicin) egyidejű alkalmazása a treprosztinil csökkent expozícióját eredményezheti. Csökkent expozíció esetén feltehetően a klinikai hatásosság is csökken. Ezért mérlegelni kell a treprosztinil-dózis növelését (lásd 4.5 pont).

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

##### Egyidejű alkalmazás diuretikumokkal, antihypertensív szerekkel és egyéb vasodilatátorokkal

A treprosztinil egyidejű alkalmazása diuretikumokkal, antihypertensív szerekkel és egyéb vasodilatátorokkal növeli a szisztémás hypotensio kockázatát.

##### Egyidejű alkalmazás thrombocytaaggregáció-gátlókkal, beleértve az NSAID gyógyszereket, és antikoaguláns szerekkel

A treprosztinil gátolhatja a thrombocyták funkcióját. Növelheti a vérzés kockázatát a treprosztinil egyidejű alkalmazása thrombocytaaggregáció-gátlókkal – beleértve az NSAID-okat –, nitrogén-oxid donorokkal, illetve antikoaguláns szerekkel. Az antikoagulánsokat szedő betegeket szorosan figyelemmel kell kísérni. Az egyéb thrombocytaaggregáció-gátlók egyidejű alkalmazását kerülni kell olyan betegeknél, akiket antikoaguláns szerekkel kezelnek.

##### Egyidejű alkalmazás a citokróm P450 (CYP2C8) enzim induktoraival/inhibitoraival

###### *Gemfibrozil és más CYP2C8-inhibitorok*

Az orális treprosztinil-diolaminnal végzett, humán farmakokinetikai vizsgálatok arra utaltak, hogy a citokróm P450 (CYP2C8) enzimet gátló gemfibrozil egyidejű alkalmazása megduplázza a treprosztinil expozícióját ( $C_{max}$  és AUC is). Amennyiben egy CYP2C8-inhibitorral (például gemfibrozil, trimetoprim és deferazirox) egészítik ki a beteg kezelését, illetve elhagyják azt, mérlegelni kell a treprosztinil dózisának módosítását.

###### *Rifampicin és más CYP2C8-induktorok*

Az orális treprosztinil-diolaminnal végzett, humán farmakokinetikai vizsgálatok arra utaltak, hogy a CYP2C8 enzim induktor rifampicin egyidejű alkalmazása (körülbelül 20%-kal) csökkenti a treprosztinil expozícióját. Amennyiben rifampicinnel egészítik ki a beteg kezelését, illetve elhagyják azt, mérlegelni kell a treprosztinil dózisának módosítását.

Más CYP2C8-induktorok (például fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál és közönséges orbáncfű) is csökkenthetik a treprosztinil expozícióját. Amennyiben egy CYP2C8-inhibitorral egészítik ki a beteg kezelését, illetve elhagyják azt, mérlegelni kell a treprosztinil dózisának módosítását.

##### Egyidejű alkalmazás boszentánnal

Humán farmakokinetikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmaztak boszentánt (250 mg/nap) és treprosztinil-diolamint (2 mg/nap orális adag), a treprosztinil és a boszentán között farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatást nem figyeltek meg.

##### Egyidejű alkalmazás szildenafilfillet

Humán farmakokinetikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmaztak szildenafilfillet (60 mg/nap) és treprosztinil-diolamint (2 mg/nap orális adag), a treprosztinil és a szildenafilfillet között farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatást nem figyeltek meg.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

A treprosztinil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozott mértékben áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során nyert eredmények nem elégségesek a terhességre kifejtett hatások tekintetében (lásd 5.3 pont). A treprosztinil csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha az anyánál a lehetséges terápiás előnyök indokoltá teszik a potenciális magzati kockázat vállalását.

### Fogamzóképes nők

A treprosztinil-kezelés alatt fogamzásgátlás alkalmazása javasolt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a treprosztinil kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A treprosztinillel kezelt szoptató nők számára javasolni kell a szoptatás abbahagyását.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A treprosztinil a kezelés megkezdésekor, illetve a dózismódosításkor kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ilyenkor nemkívánatos hatások jelentkezhetnek, például tüneteket okozó szisztémás hypotensio vagy szédülés, amelyek korlátozhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A szubkután infúzióban alkalmazott treprosztinil beadásával kapcsolatos, helyi hatásokon felül, mint amilyen az infúzió beadási helyén jelentkező fájdalom és reakció, a treprosztinil mellékhatásai a proztaciklinek farmakológiai tulajdonságaihoz kapcsolódnak.

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások a MedDRA rendszerben alkalmazott kifejezésekkel, a MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek bemutatásra. Az alábbi mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő kategóriák szerint kerül besorolásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10,000$ ).

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Incidencia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Szédülés	Gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Palpebralis oedema	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Vasodilatatio	Nagyon gyakori
	Hypotensio	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea	Nagyon gyakori
	Nausea	Nagyon gyakori
	Dyspepsia	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés	Gyakori
	Pruritus	Nem gyakori
	Exanthema	Nem gyakori

<b>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	Állkapocsfájdalom	Nagyon gyakori
	Myalgia, arthalgia	Gyakori
	Végtagfájdalom	Gyakori
	Hátfájás	Nem gyakori
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	Az infúzió beadási helyén jelentkező fájdalom, reakció, vérzés vagy haematoma	Nagyon gyakori
	Oedema	Gyakori
	Kipirulás	Gyakori
	Étvágycsökkenés	Nem gyakori
	Fáradtságérzés	Nem gyakori

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Vérzéses események*

A thrombocyta-aggregációra kifejtett hatása révén a treprosztilin növelheti a vérzés kockázatát, amit a Pulmonalis arteriás hypertonia (PAH) kapcsán végzett, kontrollós klinikai vizsgálatokban az epistaxis és a gastrointestinalis (GI) vérzések (köztük GI vérzés, rectalis vérzés, fogínyvérzés és melaena) megnövekedett incidenciája is mutat.

##### A klinikai gyakorlatban megfigyelt események:

A PAH-ban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatásokon felül az egyéb javallatokban a treprosztilin forgalomba helyezést követő alkalmazása során az alábbi eseményeket azonosították. Mivel ezeket önkéntes alapon, ismeretlen méretű populációból jelentették, az előfordulási gyakoriság nem becsülhető meg. A következő eseményeket jelentették: az infúzió beadási helyén jelentkező fertőzés, a szubkután infúzió helyén kialakult abscessus, thrombocytopenia és csontfájdalom.

Ezenfelül ritkán generalizált, olykor macularis vagy papularis jellegű bőrkiütésről és cellulitisről számoltak be.

##### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A treprosztilin-túlادagolás tünetei közé tartozik a kipirulás, fejfájás, hypotensio, nausea, hányás és diarrhoea. A túlادagolás tüneteit észlelő betegeknek – a kezelőorvosukkal történt konzultációt követően – haladéktalanul csökkenteniük kell a treprosztilin-adagjukat a tünetek súlyosságától függően, amíg a túlادagolás tünetei meg nem szűnnek. A kezelést körültekintéssel, orvosi felügyelet alatt kell újratekinteni, és a beteget a nemkívánatos tünetek újbóli megjelenése tekintetében szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Nincs antidótuma.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antithrombotikus gyógyszerek, Thrombocyta-aggregatio gátlók, kivéve heparin. ATC kód: B01AC21

### Hatásmechanizmus

A treprosztilin egy prosztaciklinanalóg.

Direkt vasodilatációs hatást fejt ki a pulmonalis és szisztémás arteriális keringésre, valamint gátolja a thrombocytá-aggregációt.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy randomizált, multicentrikus, kontrollos klinikai vizsgálatban összesen 105 felnőtt (18–88 évesek, átlagos életkor 64 év), férfi (53,3%) és nő (46,7%) beteget kezeltek, akik inoperábilis CTEPH-ban, illetve pulmonalis endarterectomiát követő, persistens vagy recurrens CTEPH-ban szenvedtek. A CTEPH-nak súlyosnak kellett lennie, amelyet az sürgetés nélkül végzett 6 perces járásteszt (6MWT) során 150 m és 400 m közötti teljesítményben, valamint az Egészségügyi Világszervezet / New York Heart Association (WHO/NYHA) III-as vagy IV-es funkcionális osztályba tartozóként határoztak meg. A betegeket két treprosztilin-kezelési csoportba sorolták be (53 nagy dóziszú és 52 kis dóziszú kezelést kapó beteg, akiket szubkután infúzióval kezeltek összesen 24 héten keresztül) az alábbiak szerint. A nagy dóziszú csoportban a betegek infúziós pumpában olyan szubkután adagot kaptak, amelyet körülbelül 1 ng/ttkg/perc értékről körülbelül 30 ng/ttkg/perc célértékig növeltek az első 12 hétben, amelyet 12 hétig stabil perfusio követett; a kis dóziszú csoportban pedig a célérték körülbelül 3 ng/ttkg/perc volt ugyanolyan séma követése mellett.

Az elsődleges hatásossági elemzés a 6MWT során a kiinduláskor és 24 héttel később mért adatok egyéni különbségén alapult. A treprosztilin a nagy dóziszú csoportban átlagosan 45,43 m-rel, a kis dóziszú csoportban pedig 3,83 m-rel javította a 6 perces járásteszt alatt megtett távolságot (6MWT) (hat perces járásteszt: kiindulás vs. 24 hetes kezelés) ( $p < 0,05$ , ANCOVA). A feltáró másodlagos hatásossági (alacsony vs. magas) mérőszámok 24 hetes kezelés után szignifikáns javulást mutattak a New York Heart Association (NYHA) funkcionális osztályban, a hemodinamikai paraméterekben (átlagos pulmonalis vascularis rezisztencia, átlagos pulmonalis artériás nyomás, átlagos perctérfogat és átlagos szívindex), valamint a medián pro-BNP (agyi nátriuretikus peptid) értékében a magas dóziszú csoport javára. Nem figyeltek meg szignifikáns eltérést a két vizsgálati csoport között a „klinikai súlyosbodást” mutató betegek számában, amelyet a 6MWD-érték kiinduláshoz képest 20%-os csökkenésével határoztak meg, valamint az NYHA funkcionális osztály súlyosbodásában és/vagy a CTEPH miatti kórházi beutalásban, ami a pulmonalis hypertonia további specifikus kezelését igényli. A nagy dóziszú treprosztilin nem mutatott szignifikáns eltérést a Borg-féle dyspnoea-skálán (amelyet a 6MWT során mérték), illetve a Minnesota szívelégtelenség kérdőív (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) segítségével mért, összesített életminőségben.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Eloszlás

Embernél az egyensúlyi plazmakoncentrációt általában a szubkután vagy intravénás treprosztilin-infúzió megkezdése után 15-18 órával éri el. A treprosztilin egyensúlyi plazmakoncentrációja arányos a dózissal 2,5-125 ng/ttkg/perc infúziós sebességek között.

Az átlagos látszólagos eliminációs féleletidő szubkután alkalmazást követően 1,32-1,42 óra 6 órás infúzió után, 4,61 óra 72 órás infúzió után, valamint 2,93 óra legalább három héten át tartó infúzió után. A treprosztilin átlagos megoszlási térfogata 1,11-1,22 l/kg között, a plazma clearance pedig 586,2-646,9 ml/kg között mozog. Obes személyeknél ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) kisebb mértékű a clearance.

Egy hétnapos krónikus farmakokinetikai vizsgálatban 14 egészséges önkéntes bevonásával, akiknek 2,5-15 ng/ttkg/perc szubkután treprosztilin-infúziót adtak be, a treprosztilin egyensúlyi plazmakoncentrációja két csúcsot (1 és 10 órakor) és két mélyponti szintet (7 és 16 órakor) mutatott. A csúcskoncentráció körülbelül 20-30%-kal magasabb volt a mélyponti koncentrációnál.

### Elimináció

Egy vizsgálatban, amelynek során az egészséges önkéntesek [ $^{14}\text{C}$ ] radioaktív treprosztilint kaptak, a szubkután radioaktív dózis 78,6%-a volt kimutatható a vizeletben, 13,4% pedig a székletben egy 224

órák időszak alatt. Egyetlen, fő metabolitot nem figyeltek meg. Öt metabolitot találtak a vizeletben, amelyek a beadott adag 10,2-15,5 %-ának feleltek meg. Ez az öt metabolit összesen 64,4 %-ot tett ki. Közülük három a 3-hidroxil-oktil oldallánc oxidációjának eredménye, egyikük egy glükuronid-konjugált származék (treprosztinil-glükuronid), egy pedig nem azonosított. Csupán a dózis 3,7 %-a volt jelen a vizeletben változatlan anyavegyület formájában.

Egy in vitro vizsgálat igazolta, hogy a treprosztinil gátló hatást fejt ki a humán hepaticus mikroszómális citokróm P450 izoenzimre (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 és CYP3A).

Emellett a treprosztinil alkalmazásának nem volt induktoros hatása a hepaticus mikroszómális proteinre, a teljes citokróm (CYP) P450 tartalomra, illetve a CYP1A, CYP2B és CYP3A izoenzim aktivitására.

#### Májelégteség

Portopulmonalis hypertóniában és enyhe (n=4) vagy közepesen súlyos (n=5) májelégteségben szenvedő betegeknél a 10 ng/ttkg/perc adagban, 150 percen keresztül beadott treprosztinil  $AUC_{0-24h}$  értéke 260%-kal, illetve 510%-kal emelkedett az egészséges alanyokhoz képest. Májelégteség esetén a clearance akár 80%-kal is csökkent az egészséges felnőttekhez képest (lásd 4.2 pont).

#### Idősek

Az összesített vizsgálatok többváltozós elemzése kimutatta, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél csekély mértékben csökken a treprosztinil plazma-clearance-e. A legtöbb publikációban azonban vagy egészséges önkénteseket, vagy PAH-ban szenvedő betegeket vizsgáltak, a CETPH-ban szenvedő betegeket ritkán ismertették. Életkor szerinti csoportosítást egyetlen publikációban sem végeztek. Mivel a PK paramétereikről csak néhány vizsgálat számolt be, a CETPH-indikációról és a PK adatokról együttesen viszont egy sem, a treprosztinil idősebb betegeknél történő alkalmazása során fellépő farmakokinetikai tulajdonságokra vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó preklinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A folyamatos szubkután treprosztinil-nátrium-infúzió 13 és 26 hetes vizsgálatokban az infúzió beadási helyén reakciókat okozott patkányoknál és kutyáknál (oedema/erythema, daganatok/duzzanatok, fájdalom/nyomásérzékenység). Kutyák esetében súlyos klinikai hatásokat (csökkent aktivitás, hányás, laza széklet és az infúzió beadási helyén jelentkező oedema), valamint haláleseteket (bél intussusceptio és rectalis prolapsus kapcsán) figyeltek meg azoknál az állatoknál, akiket  $\geq 300$  ng/ttkg/percdózissal kezeltek. A treprosztinil átlagos egyensúlyi plazmaszintje 7,85 ng/ml volt ezeknél az állatoknál. Ilyen mértékű plazmaszintet lehet elérni  $>50$  ng/ttkg/percdózisú treprosztinil-infúzióval kezelt embereknél.

Mivel folyamatosan elégséges treprosztinil expozíciót a patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatokban tanulmányozott dózisos egyikénél sem igazoltak, ezek a vizsgálatok elégtelenek lehetnek a termékenységre, a prenatalis és postnatalis fejlődésre kifejtett, lehetséges hatások tekintetében.

Hosszú távú állatkísérleteket nem végeztek a treprosztinil karcinogén potenciáljának vizsgálatára.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-citrát  
Sósav  
Metakrezol  
Nátrium-hidroxid  
Nátrium-klorid  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Első felbontás után

30 nap

Folyamatos szubkután infúzió alkalmazása alatt

A szubkután alkalmazott, hígítatlan Trepulmix egyetlen tartályának (fecskendő) kémiai, fizikai és mikrobiológiai stabilitása 37 °C-on 72 órán át bizonyított.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az alkalmazás közbeni tárolási időtartamokat és előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió: Teflon bevonatú gumidugóval lezárt és sárga kupakkal ellátott, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üveg.

Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió: Teflon bevonatú gumidugóval lezárt és kék kupakkal ellátott, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üveg.

Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió: Teflon bevonatú gumidugóval lezárt és zöld kupakkal ellátott, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üveg.

Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió: Teflon bevonatú gumidugóval lezárt és piros kupakkal ellátott, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üveg.

Kartondobozonként 1 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. április 03

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**



## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Amomed Pharma GmbH  
Storchengasse 1  
1150 Bécs  
Ausztria

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv (RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ – 1 mg/ml**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió

treprosztilil

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

1 mg treprosztililt tartalmaz (treprosztilil-nátrium formájában) milliliterenként.

10 mg treprosztililt tartalmaz (treprosztilil-nátrium formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-citrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, metakrezol és injekcióhoz való víz.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos infúzió.

1 injekciós üveget tartalmaz.

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A tárolásra vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/19/1419/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 1 mg/ml**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió  
treprosztilil  
sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

10 mg/10 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

SciPharm (logó)

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ – 2,5 mg/ml**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió

Treprosztilil

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

2,5 mg treprosztililt tartalmaz (treprosztilil-nátrium formájában) milliliterenként.

25 mg treprosztililt tartalmaz (treprosztilil-nátrium formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-citrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, metakrezol és injekcióhoz való víz.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos infúzió.

1 injekciós üveget tartalmaz.

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A tárolásra vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/19/1419/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:



**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 2,5 mg/ml**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió

treprosztilil

sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

25 mg/10 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

SciPharm (logó)

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ – 5 mg/ml**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió

Treprosztilil

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg treprosztililt tartalmaz (treprosztilil-nátrium formájában) milliliterenként.

50 mg treprosztililt tartalmaz (treprosztilil-nátrium formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-citrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, metakrezol és injekcióhoz való víz.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos infúzió.

1 injekciós üveget tartalmaz.

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A tárolásra vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/19/1419/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 5 mg/ml**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió

treprosztilil

sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

50 mg/10 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

SciPharm (logó)

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ – 10 mg/ml**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

Treprosztilin

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

10 mg treprosztilint tartalmaz (treprosztilin-nátrium formájában) milliliterenként.

100 mg treprosztilint tartalmaz (treprosztilin-nátrium formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-citrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, metakrezol és injekcióhoz való víz.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos infúzió.

1 injekciós üveget tartalmaz.

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A tárolásra vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/19/1419/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 10 mg/ml**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

treprosztinil

sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

100 mg/10 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

SciPharm (logó)

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

**Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió**  
**Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió**  
**Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió**  
**Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió**

treprosztilin

**Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Trepulmix és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trepulmix alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Trepulmix-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trepulmix-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Trepulmix és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

#### **Milyen típusú gyógyszer a Trepulmix?**

A Trepulmix hatóanyaga a treprosztilin.

A treprosztilin azon gyógyszerek csoportjába tartozik, amelyek hasonlóan fejtik ki hatásukat, mint a természetesen előforduló prosztaciklinek. A prosztaciklinek hormonszerű vegyületek, amelyek csökkentik a vérnyomást a vérerek ellazítása által, azok tágulását okozva, ami lehetővé teszi, hogy a vér könnyebben tudjon áramlani. A prosztaciklinek a véralvadás gátlása révén is kifejtik hatásukat.

#### **Milyen betegségek kezelésére alkalmazzák a Trepulmix-et?**

A Trepulmix-et nem operálható krónikus tromboembóliás pulmonális hipertóniában (CTEPH), illetve sebészeti kezelést követően is fennálló vagy kiújult CTEPH-ban (súlyosság szerint WHO III-as vagy IV-es súlyossági osztály) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák a fizikai terhelhetőség növelése és a betegség tüneteinek enyhítése céljából. A krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia olyan betegség, amelynél a vérnyomás túl magas a szív és a tüdő között található vérerekben, ezáltal légszomjat, szédülést, fáradtságot, ájulást, szívdobogásérzést vagy kóros szívritmust, száraz köhögést, mellkasi fájdalmat és duzzadt bokákat vagy lábakat okoz.

#### **Hogyan fejt ki hatását a Trepulmix?**

A Trepulmix csökkenti a vérnyomást a tüdő verőereiben a véráramlás javítása és a szív munkájának csökkentése által. A jobb véráramlás növeli a szervezet oxigénellátását és csökkenti a szív terhelését, ezáltal a szívműködés hatékonyabbá válik. A Trepulmix javítja a CTEPH tüneteit és a fizikai terhelhetőséget olyan betegeknél, akiknek a fizikai terhelhetősége korlátozott.

## 2. Tudnivalók a Trepulmix alkalmazása előtt

### Ne alkalmazza a Trepulmix-et

- ha allergiás a treprosztinilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Önnél úgynevezett „pulmonális venookklúzív betegséget” diagnosztizáltak. Ez egy olyan betegség, amelynél a vért a tüdőbe vezető erek megduzzadnak és vérrögök zárják el azokat, ami magas vérnyomást eredményez a szív és a tüdők között található vérerekben;
- ha súlyos májbetegségben szenved;
- ha szívbetegségben szenved, például:
  - szívroham (szívinfarktus) zajlott le Önnél az utóbbi hat hónapban
  - súlyos szívritmuszavarai vannak
  - súlyos koszorúér-betegség vagy instabil angina áll fenn Önnél
  - olyan szívelváltozást (például billentyűéltérést) diagnosztizáltak Önnél, amely rontja a szív funkcióját
  - bármilyen szívbetegsége van, amit nem kezelnek, illetve amivel Ön nem áll szoros orvosi gondozás alatt
- ha a vérzés kockázata fokozott Önnél – például aktív gyomorfekélye van, sérülés vagy egyéb vérzéses állapot áll fenn;
- ha Önnek szélütése (stroke) volt az utóbbi 3 hónapban, vagy ha az agy vérellátásának bármely egyéb zavara jelentkezett.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Trepulmix alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- májbetegségben szenved;
- vesebetegségben szenved;
- arról tájékoztatták Önt, hogy orvosi értelemben túlsúlyos (testtömegindexe meghaladja a 30 kg/m<sup>2</sup> értéket);
- alacsony nátriumtartalmú diétát tart.

A Trepulmix-kezelés során tájékoztassa a kezelőorvosát:

- ha a vérnyomása csökken (hipotenzió);
- ha a légszomj gyors rosszabbodását észleli vagy az állandó köhögés alakul ki Önnél (ezt okozhatja tüdőbeli folyadékpanasz, asztma vagy más betegség), **haladéktalanul forduljon kezelőorvosához;**
- ha kiterjedt vérzése van, mivel ilyenkor a treprosztinil a véralvadás gátlása révén fokozott kockázatot jelent.

### Gyermekek és serdülők

A Trepulmix nem alkalmazható gyermekeknél vagy serdülőknél.

### Egyéb gyógyszerek és a Trepulmix

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett/alkalmazott, valamint szedni/alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- a **magas vérnyomás** kezelésére használt gyógyszerek (vérnyomáscsökkentők vagy egyéb értágítók);
- a **vizeletürítés** növelésére használt gyógyszerek (diuretikumok), beleértve a furoszemidet;
- A **véralvadás** megakadályozására használt gyógyszerek (véralvadásgátlók), például a warfarin, a heparin vagy a nitrogén-oxid alapú készítmények;
- nem szteroid gyulladáscsökkentő (**NSAID**) gyógyszerek (például acetyl-szalicilsav, ibuprofén);
- a Trepulmix hatását fokozni vagy gyengíteni képes gyógyszerek (például gemfibrozil, rifampicin, trimetoprim, deferazirox, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű), mivel szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa módosítsa a Trepulmix adagját.

### Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve gyermeket szeretne vagy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, nem javasolt a Trepulmix alkalmazása, kivéve, ha a kezelőorvosa nélkülözhetetlennek tartja azt. A gyógyszer biztonságosságát terhes nők esetében nem igazolták.

A Trepulmix-kezelés alatt fogamzásgátlás alkalmazása szükséges.

A Trepulmix alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt, kivéve, ha a kezelőorvosa nélkülözhetetlennek tartja azt. Tanácsos abbahagyni a szoptatást, ha az orvosa Trepulmix-kezelést rendel Önnek, mivel nem ismert, hogy ez a gyógyszer átjut-e az anyatejbe.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Trepulmix alacsony vérnyomást eredményezhet, amelyet szédülés vagy ájulás kísérhet. Alacsony vérnyomás esetén ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, illetve kérjen tanácsot kezelőorvosától.

#### **A Trepulmix nátriumot tartalmaz**

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha nátriumszegény diétát tart. Ezt figyelembe fogja venni.

#### Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió

Ez a gyógyszer 36,8 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez az ajánlott napi maximális nátriumbevitel 1,8%-ának felel meg felnőtteknél.

#### Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 37,3 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez az ajánlott napi maximális nátriumbevitel 1,9%-ának felel meg felnőtteknél.

#### Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 39,1 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez az ajánlott napi maximális nátriumbevitel 2%-ának felel meg felnőtteknél.

#### Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 37,4 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez az ajánlott napi maximális nátriumbevitel 1,9%-ának felel meg felnőtteknél.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a Trepulmix-et?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Trepulmix-et hígítás nélkül, folyamatos szubkután (bőr alatti) infúzióban, a has vagy a comb bőre alá beszúrt kis csövön (kanül) keresztül kell beadni.

A Trepulmix-et egy hordozható pumpa juttatja a kis csövön át a szervezetbe.

Mielőtt elhagyná a kórházat vagy rendelőt, a kezelőorvosa elmondja Önnek, hogyan kell előkészíteni a Trepulmix-et és milyen sebességgel kell bejuttatnia a pumpával a treprostinilt. Egy tájékoztatót kell kapnia a pumpa megfelelő alkalmazásáról és a meghibásodás esetén elvégzendő teendőkről is. A tájékoztatónak tartalmaznia kell azt is, hogy sürgős esetben kihez fordulhat.

Az Ön bőre alá csatlakoztatott infúziós vezeték átöblítése véletlen túladagolást eredményezhet.

#### Felnőtt betegek

A Trepulmix 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml és 10 mg/ml oldatos infúzió formájában van forgalomban. A kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön állapotának megfelelő adagolási (infúziós) sebességet és adagot.

## Idősek

Ezen betegek esetében nem szükséges az adag külön módosítása.

## Máj- vagy vesebetegségben szenvedő betegek

A kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön állapotának megfelelő infúziósebességet és adagot.

## Infúziósebesség

Az infúzió sebességét egyedi alapon, **kizárólag orvosi felügyelet mellett** lehet csökkenteni vagy növelni.

A beadási (infúziós) sebesség módosításának célja a hatásos fenntartó sebesség elérése, amely javítja a CTEPH tüneteit, ugyanakkor minimalizálja a mellékhatásokat.

Ha az Ön tünetei súlyosbodnak, ha teljes nyugalmat igényel, illetve ágyhoz vagy székhez kötött állapotú, ha bármely fizikai tevékenység kellemetlen érzést vált ki Önnél és a tünete nyugalomban jelentkeznek, ne emelje az adagját az orvosával való megbeszélés nélkül. Előfordulhat, hogy a Trepulmix már nem elégséges az Ön betegségének kezelésére és másik terápiára van szükség.

## **Ha az előírtnál több Trepulmix-et alkalmazott**

Ha Ön véletlenül túladagolta a Trepulmix-et, émelygést, hányást, hasmenést, alacsony vérnyomást (szédülés, ájulás), bőrpírt és/vagy fejfájást tapasztalhat.

Amennyiben ezek a tünetek súlyossá válnak, haladéktalanul lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával vagy a kórházzal. A kezelőorvosa csökkentheti az adagot vagy felfüggesztheti az infúziót, amíg a tünetek meg nem szűnnek. Ezután a Trepulmix oldatos infúzió alkalmazását a kezelőorvos által javasolt adagban kell újratekinteni.

## **Ha abbahagyja a Trepulmix alkalmazását**

A Trepulmix-et mindig a kezelőorvosa vagy a kórházi szakember utasításainak megfelelően alkalmazza. Ne hagyja abba a Trepulmix alkalmazását, kivéve, ha kezelőorvosa utasítja erre.

A Trepulmix hirtelen megvonása vagy az adag hirtelen csökkentése a magas vérnyomás visszatérését válthatja ki a tüdő ereiben, ezáltal az Ön állapotának gyors és súlyos romlását okozhatja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek

### Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- a véregek tágulata
- fájdalom az infúzió beadásának helyén
- reakció az infúzió beadásának helyén
- vérzés vagy véraláfutás az infúzió beadási helyén
- fejfájás
- hányinger
- hasmenés
- állkapocsfájdalom

### Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szédülés
- szédülés vagy ájulás az alacsony vérnyomás miatt
- bőrkiütés

- izomfájdalom (mialgia)
- ízületi fájdalom (artralgia)
- lábak, bokák duzzanata vagy folyadék-visszatartás
- hõhullám
- végtagfájdalom

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- feldagadt szemhéj (szemhéj ödéma)
- emésztési zavarok
- hányás
- bőrviszketés
- exanthema (hólyagos kiütés)
- hátfájás
- étvágycsökkenés
- fáradtság

A pulmonális artériás hipertóniás (PAH) betegeknél megfigyelt, egyéb mellékhatások:

- vérzéses epizódok, például: orrvérzés, vérköpés, vér a vizeletben, fogínyvérzés, vér a székletben

A klinikai gyakorlatban megfigyelt, egyéb, lehetséges mellékhatások:

- fertőzés az infúzió beadásának helyén
- tályog az infúzió beadásának helyén
- véralvadásban részt vevõ sejtek (vérlemezkék) számának csökkenése a vérben (trombocitopénia)
- csontfájdalom
- bőrkiütés elszíneződéssel vagy kiemelkedõ dudorokkal
- szöveti fertőzés a bőr alatt (cellulitisz)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelõorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetõségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Trepulmix-et tárolni?**

### **A gyógyszer gyermekektõl elzárva tartandó!**

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idõ („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idõ az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A Trepulmix injekciós üveget a felnyitást követõen 30 napon belül fel kell használni vagy megsemmisíteni.

A folyamatos szubkután infúzió alatt minden tartály hígítatlan Trepulmix tartályt (fecskendõ) 72 órán belül fel kell használni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az injekciós üveg sérült, illetve elszínezõdést vagy a bomlás egyéb jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Trepulmix?**

A készítmény hatóanyaga a treprosztinil.

#### Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió

1 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.

10 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

#### Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió:

2,5 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.

25 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

#### Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió:

5 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.

50 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

#### Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

10 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.

100 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

Egyéb összetevők:

Nátrium-citrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, metakrezol és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont „A Trepulmix nátriumot tartalmaz”.

### **Milyen a Trepulmix külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Trepulmix átlátszó, színtelen vagy halványsárga színű oldat, amelyet gumidugóval és színkóddal ellátott kupakkal lezárt, 10 ml-es, átlátszó injekciós üvegben forgalmazznak:

#### Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió

A Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió sárga gumikupakkal rendelkezik.

#### Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió

A Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió kék gumikupakkal rendelkezik.

#### Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió

A Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió zöld gumikupakkal rendelkezik.

#### Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

A Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió piros gumikupakkal rendelkezik.

Kartondobozonként 1 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**Gyártó**  
Amomed Pharma GmbH  
Storchengasse 1  
1150 Bécs  
Ausztria

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.