

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trepulmix 1 mg/ml infuzinis tirpalas
Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas
Trepulmix 5 mg/ml infuzinis tirpalas
Trepulmix 10 mg/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Trepulmix 1 mg/ml infuzinis tirpalas

Viename mililitre tirpalo yra 1 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).
Kiekviename 10 ml tirpalo flakone yra 10 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekviename 10 ml flakone yra 36,8 mg (1,60 mmol) natrio.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas

Viename mililitre tirpalo yra 2,5 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).
Kiekviename 10 ml tirpalo flakone yra 25 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiek viename 10 ml flakone yra 37,3 mg (1,62 mmol) natrio.

Trepulmix 5 mg/ml infuzinis tirpalas

Viename mililitre tirpalo yra 5 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).
Kiekviename 10 ml tirpalo flakone yra 50 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiek viename 10 ml flakone yra 39,1 mg (1,70 mmol) natrio.

Trepulmix 10 mg/ml infuzinis tirpalas

Viename mililitre tirpalo yra 10 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).
Kiekviename 10 ml tirpalo flakone yra 100 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekviename 10 ml flakone yra 37,4 mg (1,63 mmol) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus bespalvis arba gelsvas tirpalas, kuriame nesimato jokių kietųjų dalelių ir kurio pH yra 6,0–7,2, o osmoliališkumas - 253–284 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Trepulmix skirtas suaugusių pacientų, sergančių III arba IV funkcinės klasės pagal PSO:

- neoperuotina lėtine tromboemboline plautine hipertenzija (LTPH) arba
- po chirurginio gydymo persistuojančia arba recidyvuojančia LTPH, gydymui, siekiant pagerinti jų fizinį pajėgumą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Trepulmix gali pradėti ir stebėti tik plautinės hipertenzijos gydymo patirties turintys gydytojai praktikai. Gydymą pradėti galima tik atidžiai prižiūrint gydytojui medicinos įstaigoje, kurioje sudarytos galimybės taikyti intensyviąją terapiją.

Dozavimas

Rekomenduojamas pradinis infuzijos greitis – 1,25 ng/kg/min. Jeigu pirminė dozė blogai toleruojama, infuzijos greitį reikia sumažinti iki 0,625 ng/kg/min.

Dozės koregavimai

Infuzijos greitį reikia didinti prižiūrint gydytojui, po ne daugiau kaip 1,25 ng/kg/min per savaitę pirmas keturias gydymo savaites, vėliau – po ne daugiau kaip 2,5 ng/kg/min per savaitę.

Dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į kiekvieną atvejį atskirai ir prižiūrint gydytojui, kad vartojant palaikomąją dozę simptomai lengvėtų ir pacientas toleruotų gydymą tokia vaistinio preparato doze.

Su LTPH sergančiais pacientais atlikto klinikinio tyrimo tolesnio stebėjimo etape po 12 mėnesių pasiekta vidutinė dozė buvo 31 ng/kg/min, po 24 mėnesių – 33 ng/kg/min, po 48 mėnesių – 39 ng/kg/min. Klinikinio tyrimo metu vartotos didžiausios dozės buvo atitinkamai 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min ir 50 ng/kg/min.

Staiga nutraukus gydymą treprostiniu arba staiga labai sumažinus jo dozę, gali atsinaujinti lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos simptomai. Todėl rekomenduojama nepertraukti gydymo treprostiniu, o staiga atsitiktinai sumažinus dozę arba pertraukus gydymą, kuo greičiau atnaujinti infuzijas. Optimalią treprostinio infuzijų atnaujinimo strategiją reikia pasirinkti atsižvelgiant į kiekvieną atvejį atskirai ir tai turi padaryti medicininę kvalifikaciją turintys darbuotojai. Dauguma atvejų po ne ilgesnės kaip 4 valandų pertraukos gydymą treprostiniu galima atnaujinti atliekant infuzijas tokiu pat greičiu; po ne ilgesnės kaip 24 valandų pertraukos vaistinio preparato dozę gali reikėti sumažinti iki 50 proc. paskutinės dozės, vėliau ją palaipsniui didinant iki kliniškai veiksmingos dozės. Po ilgesnės pertraukos treprostinio dozę gali tekti pakartotinai nustatyti (titruoti) pradedant nuo dar mažesnio tekėjimo greičio. Bet kuriuo atveju gydymą treprostiniu reikia atnaujinti prižiūrint gydytojui.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Pirminę Trepulmix dozę reikia sumažinti iki 0,625 ng/kg/min ir ją reikia atsargiai palaipsniui didinti (žr. 5.2 skyrių). Kaskart didinant dozę, ją galima padidinti kad ir po vos 0,625 ng/kg/min, o galutinį sprendimą dėl to, po kiek didinti vaistinio preparato dozę, turi priimti prižiūrintis gydytojas.

Atkreipiame dėmesį į tai, kad sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) įtrauktas į treprostinio vartojimo kontraindikacijų sąrašą (žr. 4.3 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi neatlikta klinikinio tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomendacijų dėl tokių pacientų gydymo nepateikiama. Kadangi treprostinis ir jo metabolitai daugiausia pašalinami per šlapimo takus, rekomenduojama atsargiai gydyti pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kad būtų išvengta neigiamų pasekmių, susijusių su galimu sisteminės ekspozicijos padidėjimu.

Senyvi pacientai

Duomenų apie treprostnilio farmakokinetiką senyvų pacientų organizme nėra. Gydant senyvus pacientus rekomenduojama imtis atsargumo priemonių, nes jiems dažniau pasireiškia kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimų.

Nutukę pacientai

Nutukusių pacientų (kurių svoris ≥ 30 proc. viršija idealų svorį) gydymą reikia pradėti ir vaistinio preparato dozę reikia didinti, atitinkamas dozes skaičiuojant pagal šių pacientų idealų svorį. Daugiau informacijos pateikta 5.2 skyriuje.

Vaikų populiacija

Treprostnilis nenaudojamas vaikams ir paaugliams pagal LTPH gydymo indikaciją.

Vartojimo metodas

Trepulmix skirtas leisti po oda. Nepraskiestas vaistinis preparatas nepertraukiamai lašinamas pacientui per poodinį kateterį, naudojant ambulatorinę infuzinę pompą.

Už gydymą atsakingas sveikatos priežiūros specialistas turi užtikrinti, kad pacientas būtų gerai išmokytas ir gerai mokėtų naudoti pasirinktą infuzijos prietaisą. Visi pacientai turi būti išmokyti, kaip paruošti treprostnilio infuzijos rezervuarą ir sujungti atitinkamus infuzijos rinkinio vamzdelius ir jungtis. Pacientas turi turėti galimybę susipažinti su pompos gamintojo parengtomis rašytinėmis gairėmis arba vaistinį preparatą išrašančio gydytojo specialiai jam parengtomis rekomendacijomis. Šioje informacijoje turėtų būti aprašyti įprasti veiksmai, kuriuos reikia atlikti vartojant vaistinį preparatą, pateiktos rekomendacijos, kaip elgtis užsikimšus pompai ir iškilus kitiems su pompa susijusiems pavojams, ir pateikti duomenys apie tai, į ką reikia kreiptis pritekus skubios pagalbos.

Kad būtų užtikrintas nepertraukiamas vaistinio preparato tekėjimas į paciento organizmą, pacientas turi turėti atsarginę infuzinę pompą ir poodinės infuzijos rinkinį, kuriuos būtų galima panaudoti netikėtai sugedus infuzijos įrangai.

Nepraskiesto Trepulmix poodinei infuzijai naudojama ambulatorinė infuzijos pompa:

- turi būti nedidelė ir lengva;
- naudojant ją, turi būti galima koreguoti infuzijos greitį po 0,002 ml/h arba mažesniais dydžiais;
- turi turėti signalizavimo apie užsikimšimą, išsekusią bateriją, programavimo klaidą ir variklio funkcijos sutrikimą funkcijas;
- infuzijos greitis turi atitikti ± 6 proc. užprogramuoto infuzijos greičio;
- turi būti varoma teigiamu slėgiu (nuolatinio arba pulsuojančiu).

Rezervuaras turi būti pagamintas iš polipropileno arba stiklo.

Pacientai turi būti gerai išmokyti naudoti ir programuoti pompą, taip pat sujungti ir prižiūrėti infuzijos rinkinį.

Plaunant infuzijos sistemą, kuri dar prijungta prie pacientui po oda įvestos kaniulės, galima atsitiktinai perdozuoti vaistinio preparato. Daugiau informacijos apie perdozavimo simptomus ir gydymą rasite šio dokumento 4.9 skyriuje.

Gaminamas 1, 2,5, 5 ir 10 mg/ml koncentracijos Trepulmix infuzinis tirpalas.

Po oda Trepulmix lašinamas nepraskiestas, pagal pacientui paskirtą dozę (ng/kg/min), jo svorį (kg) ir naudojamo Trepulmix flakono stiprumą apskaičiuotu poodinės infuzijos greičiu (ml/h). Vienas nepraskiesto Trepulmix rezervuaras (švirkštas) gali būti lašinamas iki 72 valandų, esant 37 °C. Poodinės infuzijos greitis apskaičiuojamas pagal šia formulę:

$$\text{Poodinės infuzijos greitis (ml/h)} = \frac{\text{Dozė (ng/kg/min)} \times \text{Svoris (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Trepulmix flakono stiprumas (mg/ml)}}$$

*Konversijos faktorius $0,00006 = 60 \text{ min/val.} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

Kad būtų išvengta skaičiavimo klaidų, kurių gali atsirasti dėl sudėtingos formulės, pasitikrinkite apskaičiuotą infuzijos greitį toliau pateiktose dozės skaičiavimo lentelėse. Kiekvienam vaistinio preparato stiprumui pateikta po vieną dozės skaičiavimo lentelę.

Toliau pateikiami *poodinės infuzijos* greičio skaičiavimo pavyzdžiai.

1 pavyzdys.

60 kg sveriančiam asmeniui, kai rekomenduojama pradinė dozė yra 1,25 ng/kg/min ir naudojamas 1 mg/ml stiprumo Trepulmix flakonas, infuzijos greitis būtų skaičiuojamas taip:

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

2 pavyzdys.

65 kg sveriančiam asmeniui, kai vaistinio preparato dozė yra 40 ng/kg/min ir naudojamas 5 mg/ml stiprumo Trepulmix flakonas, infuzijos greitis būtų skaičiuojamas taip:

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

1-1 lentelėje pateikiamos gairės dėl Trepulmix 1 mg/ml infuzinio tirpalo poodinės infuzijos greičio gydant įvairaus kūno svorio pacientus, kuriems paskirta ne didesnė kaip 42,5 ng/kg/min dozė.

1-1 lentelė.

Trepulmix 1 mg/ml infuzijos greitis naudojant poodinės infuzijos pompą (ml/h)

Dozė (ng/kg/min)	Paciento svoris (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	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008	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

Pilkai pažymėtuose langeliuose nurodytas galimas didžiausias infuzijos greitis, 3 ml švirkštą keičiant kas tris paras. 1-2 lentelėje pateikiamos gairės dėl Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinio tirpalo poodinės infuzijos greičio gydant įvairaus kūno svorio pacientus, kuriems paskirta ne didesnė kaip 42,5 ng/kg/min dozė.

1-2 lentelė.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzijos greitis naudojant poodinės infuzijos pompą (ml/h)

Paciento svoris (kg)

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

Pilkai pažymėtuose langeliuose nurodytas galimas didžiausias infuzijos greitis, 3 ml švirkštą keičiant kas tris paras.

1-3 lentelėje pateikiamos gairės dėl Trepulmix 5 mg/ml infuzinio tirpalo poodinės infuzijos greičio gydant įvairaus kūno svorio pacientus, kuriems paskirta ne didesnė kaip 80 ng/kg/min dozė.

1-3 lentelė.

Trepulmix 5 mg/ml infuzijos greitis naudojant poodinės infuzijos pompą (ml/h)

Paciento svoris (kg)

Dozė (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
----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Pilkai pažymėtuose langeliuose nurodytas galimas didžiausias infuzijos greitis, 3 ml švirkštą keičiant kas tris paras.

1-4 lentelėje pateikiamos gairės dėl Trepulmix 10 mg/ml infuzinio tirpalo poodinės infuzijos greičio gydant įvairaus kūno svorio pacientus, kuriems paskirta ne didesnė kaip 155 ng/kg/min dozė.

1-4 lentelė.

Trepulmix 10 mg/ml infuzijos greitis naudojant poodinės infuzijos pompą (ml/h)

Dozė (ng/kg/min)	Paciento svoris (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
55	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
60	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
65	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
70	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
75	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
80	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
85	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
90	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
95	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
100	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063
110	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069
120	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
125	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
130	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081
140	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087
150	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
155	0,033	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093

Pilkai pažymėtuose langeliuose nurodytas didžiausias infuzijos greitis, kai 3 ml švirkštas keičiamas kas tris paras.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Plaučių venų okliuzinė liga.
- Sunkus dekompensuotas kairiojo širdies skilvelio nepakankamumas.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal Child-Pugh klasifikaciją).
- Aktyvi virškinimo trakto opaligė, intrakranijinė hemoragija, virškinimo trakto pažeidimas arba kito pobūdžio kraujavimas iš virškinimo trakto.
- Įgimtas arba įgytas širdies vožtuvo defektas su kliniškai svarbia miokardo disfunkcija, nesusijusia su plautine hipertenzija.
- Sunkios formos išeminė širdies liga arba nestabilioji krūtinės angina.
- Per pastaruosius šešis mėnesius patirtas miokardo infarktas.
- Sunki aritmija.
- Per pastaruosius trejus mėnesius patirti galvos smegenų kraujagyslių reiškiniai (pvz., praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, insultas).
- Tuo pat metu vartojami kiti prostanoidai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendroji terapija

Priimant sprendimą pradėti gydymą treprostiniu, reikia atsižvelgti į tai, kad yra didelė tikimybė, jog nuolatine šio vaistinio preparato infuzija reikės tęsti ilgą laiką. Taigi, reikia atidžiai įvertinti, ar pacientas pajėgs susitaikyti su tuo, kad jam bus įvestas kateteris ir prijungtas infuzijos prietaisas, taip pat prisiimti atsakomybę už juos. Už gydymą atsakinga klinikinė komanda turi užtikrinti, kad pacientas būtų gerai išmokytas ir gerai mokėtų naudoti pasirinktą infuzijos prietaisą (žr. 4.2 skyrių).

Treprostinilis yra stiprus plaučius ir sistemiškai veikiantis vazodilatorius. Gydytas treprostiniliu gali padidinti sisteminės hipotenzijos pavojų asmenims, kurių sisteminis arterinis kraujospūdis sumažėjęs. Gydytas šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojamas pacientams, kurių sistolinis arterinis kraujospūdis mažesnis nei 85 mmHg.

Rekomenduojama keičiant vaistinio preparato dozę stebėti sisteminį kraujospūdį ir širdies ritmą, o pasireiškus hipotenzijos simptomams arba sistoliniam kraujospūdžiui nukritus iki 85 mmHg arba žemiau – nutraukti infuziją.

Jeigu treprostiniliu gydomam pacientui išsivystytų plaučių edema, reikia įvertinti gretutinės plaučių venų okliuzinės ligos galimybę. Gydytą reikia nutraukti, kadangi plaučių venų okliuzinė liga yra gydymo treprostiniliu kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių).

Rekomenduojama imtis atsargumo priemonių dėl treprostinilio slopinamojo poveikio trombocitų agregacijai, nes gali padidėti kraujavimo pavojus (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Gydymo nutraukimas

Staiga nutraukus gydymą treprostiniliu arba staiga labai sumažinus jo dozę, gali atsinaujinti plautinė hipertenzija (žr. 4.2 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių kepenų ir (ar) inkstų funkcija sutrikusi, vaistinį preparatą reikia dozuoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Kadangi treprostinilis ir jo metabolitai daugiausia pašalinami per šlapimo takus, rekomenduojama atsargiai gydyti pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kad būtų išvengta neigiamų pasekmių, susijusių su galimu sisteminės ekspozicijos padidėjimu (žr. 4.2 skyrių).

Natrio kiekis

Trepulmix 1 mg/ml infuzinis tirpalas

Viename šio vaistinio preparato 10 ml 1 mg/ml stiprumo flakone yra 36,8 mg natrio – tai atitinka 1,8 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas

Viename šio vaistinio preparato 10 ml 2,5 mg/ml stiprumo flakone yra 37,3 mg natrio – tai atitinka 1,9 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Trepulmix 5 mg/ml infuzinis tirpalas

Viename šio vaistinio preparato 10 ml 5 mg/ml stiprumo flakone yra 39,1 mg natrio – tai atitinka 2,0 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Trepulmix 10 mg/ml infuzinis tirpalas

Viename šio vaistinio preparato 10 ml 10 mg/ml stiprumo flakone yra 37,4 mg natrio – tai atitinka 1,9 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Į tai reikia atsižvelgti, jeigu pacientui kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Tuo pat metu vartojami vaistiniai preparatai

Tuo pat metu vartojant citochromo P450 (CYP2C8) fermentų inhibitorių (pvz., gemfibrozilį), gali padidėti treprostinilio ekspozicija (tiek C_{max} , tiek AUC). Padidėjus treprostinilio ekspozicijai, didėja tikimybė, kad padaugės su šio vaistinio preparato vartojimu siejamų nepageidaujamų reiškinių. Todėl reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Tuo pat metu vartojant CYP2C8 fermentų induktorių (pvz., rifampiciną), gali sumažėti treprostinilio ekspozicija. Tikėtina, kad sumažėjus treprostinilio ekspozicijai, sumažės jo klinikinis veiksmingumas. Todėl reikia apsvarstyti galimybę pacientui skirti didesnę treprostinilio dozę (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su diuretikais, vaistiniais preparatais nuo hipertenzijos ar kitais vazodilatatoriais

Treprostinilį vartojant kartu su diuretikais, vaistiniais preparatais nuo hipertenzijos ar kitais vazodilatatoriais, didėja sisteminės hipotenzijos pavojus.

Vartojimas kartu su trombocitų agregacija slopinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant NVNU ir antikoaguliantus

Treprostinilis gali slopinti trombocitų funkciją. Treprostinilį vartojant kartu su trombocitų agregaciją slopinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), azoto oksido donorus arba antikoaguliantus, gali padidėti kraujavimo pavojus. Antikoaguliantus vartojančius pacientus reikia atidžiai stebėti. Antikoaguliantus vartojantiems pacientams reikia vengti tuo pat metu vartoti kitų trombocitų inhibitorių.

Vartojimas kartu su citochromo (CYP2C8) fermentų induktoriais arba inhibitoriais

Gemfibrozilis ir kiti CYP2C8 inhibitoriai – Atlikus farmakokinetinius tyrimus su žmonėmis, kurie vartojo geriamąjį treprostinilio diolaminą, nustatyta, kad tuo pat metu vartojant citochromo P450 (CYP2C8) fermentų inhibitorių gemfibrozilį, treprostinilio ekspozicija (tiek C_{max} , tiek AUC) padvigubėja. Jeigu palaipsniui pritaikius vaistinio preparato dozę (užbaigus titravimą) pradedama papildomai gydyti CYP2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu, trimetoprimu ir deferasiroksu) arba tuo metu nutraukiamas gydymas jais, reikia įvertinti galimybę pakoreguoti treprostinilio dozę.

Rifampicinas ir kiti CYP2C8 induktoriai – Atlikus farmakokinetinius tyrimus su žmonėmis, kurie vartojo geriamąjį treprostinilio diolaminą, nustatyta, kad tuo pat metu vartojant CYP2C8 fermentų induktorių rifampiciną, treprostinilio ekspozicija sumažėjo (maždaug 20 proc.). Jeigu palaipsniui pritaikius vaistinio preparato dozę (užbaigus titravimą) pradedama papildomai vartoti rifampicino arba tuo metu nutraukiamas jo vartojimas, reikia įvertinti galimybę pakoreguoti treprostinilio dozę.

Taip pat ir kiti CYP2C8 induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir jonažolė) gali sumažinti treprostinilio ekspoziciją. Jeigu palaipsniui pritaikius vaistinio preparato dozę (užbaigus titravimą) pradedama papildomai vartoti CYP2C8 inhibitoriaus arba tuo metu nutraukiamas jo vartojimas, reikia įvertinti galimybę pakoreguoti treprostinilio dozę.

Vartojimas kartu su bosentanu

Atliekant farmakokinetinį tyrimą su žmonėmis, kurie tuo pat metu vartojo bozentaną (250 mg per parą) ir treprostinilio diolaminą (geriamoji 2 mg paros dozė), farmakokinetinės treprostinilio ir bozentano sąveikos nenustatyta.

Vartojimas kartu su sildenafiliu

Atliekant farmakokinetinį tyrimą su žmonėmis, kurie tuo pat metu vartojo sildenafilį (60 mg per parą) ir treprostinilio diolaminą (geriamoji 2 mg paros dozė), farmakokinetinės treprostinilio ir sildenafilio sąveikos nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie treprostinilio vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumui (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo laikotarpiu treprostinilį galima vartoti tik tuo atveju, jeigu galima nauda motinai, atsižvelgiant galimą pavojų vaisiui, yra pagrįsta.

Vaisingos moterys

Gydymo treprostiniliu laikotarpiu rekomenduojama naudoti kontracepcijos priemones.

Žindymas

Nežinoma, ar treprostinilis išsiskiria į motinos pieną. Treprostinilį vartojančioms žindančioms moterims reikia rekomenduoti nutraukti žindymą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pradedant gydymą arba koreguojant dozę, treprostinilis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Tuo metu taip pat gali pasireikšti tokie nepageidaujami reiškiniai, kaip simptominė sisteminė hipotenzija arba svaigulys, kurie gali pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Be vietinių reiškinų, susijusių su treprostinilio vartojimu poodinės infuzijos būdu, pvz., skausmo ir reakcijos infuzijos vietoje, treprostinilis taip pat sukelia nepageidaujamas reakcijas, susijusias su farmakologinėmis prostaciklinų savybėmis.

Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

- Nepageidaujamos reakcijos nurodytos vartojant MedDRA pirmenybinius terminus pagal MedDRA organų sistemų klasę. Toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$).

Sisteminė organų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Svaigulys	Dažnas
Akių sutrikimai	Akių vokų edema	Nedažna
Širdies sutrikimai	Vazodilatacija	Labai dažna
	Hipotenzija	Dažna
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas
	Pykinimas	Labai dažnas
	Dispepsija	Nedažna
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Vėmimas	Nedažnas
	Išbėrimas	Dažnas
	niežėjimas (<i>pruritus</i>)	Nedažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Egzantema	Nedažna
	Žandikaulių skausmas	Labai dažnas
	Mialgija, artralgija	Dažnas
	Galūnių skausmas	Dažnas
	Nugaros skausmas	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas infuzijos vietoje, reakcija infuzijos vietoje, kraujavimas arba hematoma	Labai dažnas
	Edema	Dažna
	Paraudimas (veido ir kaklo)	Dažnas
	Sumažėjęs apetitas	Nedažnas
	Nuovargis	Nedažnas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimo reiškiniai

Dėl treprostinilio poveikio trombocitų agregacijai, vartojant šį vaistinį preparatą, gali padidėti kraujavimo pavojus – tai patvirtina padidėjęs epistaksės ir kraujavimo iš virškinimo trakto (įskaitant

virškinimo trakto hemoragiją, rektalinę hemoragiją, dantenu hemoragiją ir meleną) atvejų skaičius atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus su sergančiais plautine hipertenzija (PH).

Klinikinėje praktikoje nustatyti reiškiniai

Be nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta atliekant klinikinius tyrimus su PH sergančiais pacientais, po registracijos vartojant treprostinilį pagal kitas indikacijas nustatyti toliau nurodyti reiškiniai. Kadangi apie šiuos nepageidaujamus reiškinius pranešta savanoriškai ir nežinoma, kiek pacientų vartojo šį vaistinį preparatą, pagal turimus duomenis negalima apskaičiuoti jų dažnio. Pranešta apie šiuos reiškinius: infekciją infuzijos vietoje, absceso susidarymą poodinės infuzijos vietoje, trombocitopeniją ir kaulų skausmą.

Be to, nedažnai gauta pranešimų apie generalizuotą – kai kuriais atvejais makulinį arba papulinį – išbėrimą ir celiulitą.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema*](#).

4.9 Perdozavimas

Treprostinilio perdozavimo simptomai – (veido ir kaklo) paraudimas, galvos skausmas, hipotenzija, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Pacientams reikia paaiškinti, kad jei jiems pasireiškia perdozavimo simptomų, turi, pasitarę su savo gydytoju, nedelsdami sumažinti jiems paskirtą treprostinilio dozę, atsižvelgdami į simptomų sunkumą, kol perdozavimo simptomai praeis. Rekomenduojama atidžiai vartoti vaistinį preparatą prižiūrint gydytojui ir atidžiai stebėti, ar neatsinaujina nepageidaujami simptomai.

Priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistiniai preparatai, trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną; ATC kodas – B01AC21.

Veikimo mechanizmas

Treprostinilis yra prostaciklino analogas.

Šis vaistinis preparatas turi tiesioginį vazodilatacinį poveikį plaučių ir sisteminei arterinei kraujotakai ir slopina trombocitų agregaciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atliekant atsitiktinių imčių, daugiacentrį, kontroliuojamą klinikinį tyrimą, iš viso buvo gydomi 105 suaugę vyrai (53,3 proc.) ir moterys (46,7 proc.), kuriems buvo diagnozuota neoperuotina LTPH arba po plaučių endarterektomijos persistuojanti arba recidyvuojanti LTPH (18–88 metų, vidutinis amžius – 64 metai). Pacientams diagnozuota LTPH turėjo būti įvertinta kaip sunkios formos, t. y., per šešių min. ėjimo testą (angl. *6-minute walk test*, *6MWT*) pacientas be paraginimo turėjo nueiti 150–400 m ir liga turėjo būti priskirta III arba IV funkicinei klasei pagal PSO/NYHA klasifikaciją. Pacientai buvo suskirstyti į dvi gydymo treprostiniliu grupes (53 pacientai gydyti didelėmis dozėmis, 52 – mažomis; iš viso 24 savaites jiems taikytas gydymas poodinėmis infuzijomis). Didelės dozės grupėje, naudojant infuzinę pompą, pacientams į poodį lašintas vaistinis preparatas, kurio dozė per pirmas 12 savaičių buvo padidinta nuo maždaug 1 iki tikslinės maždaug 30 ng/kg/min dozės, tada 12 savaičių taikyta stabili perfuzija; mažos dozės grupėje iki tikslinės maždaug 3 ng/kg/min dozės vaistinio preparato dozė didinta pagal tokį pat grafiką.

Pirminių veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizė buvo pagrįsta skirtumu tarp kiekvieno paciento *6MWT* rezultatų prieš pradėdant gydymą ir po 24 savaičių. Vartojant treprostinilį, per šešias minutes nueitas atstumas (angl. *six-minute walk distance*, *6MWD*, atliekant šešių minučių ėjimo testą: prieš pradėdant gydymą plg. su rezultatais po 24 gydymo savaičių) didelės dozės grupėje pailgėjo vidutiniškai 45,43 m, o mažos dozės grupėje – 3,83 m ($p < 0,05$, *ANCOVA*). Atlikus žvalgomąją antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizę (maža dozė lyginta su didele), po 24 gydymo savaičių nustatytas didelės dozės grupei palankus reikšmingas fizinio pajėgumo vertinimo pagal Niujorko širdies asociacijos (*NYHA*) klasifikaciją, hemodinaminių parametrų (vidutinio plaučių kraujagyslių pasipriešinimo, vidutinio plaučių arterinio spaudimo, vidutinio širdies minutinio tūrio ir vidutinio širdies indekso) ir *pro-BNP* medianos (galvos smegenų natriurezinio peptido koncentracijos verčių) pagerėjimas. Nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp minėtų dviejų tyrimo grupių pagal skaičių pacientų, kuriems pasireiškė vadinamasis klinikinis pablogėjimas, t. y. nuo gydymo pradžios *6MWD* sutrumpėjo 20 proc., sumažėjo fizinis pajėgumas pagal *NYHA* klasifikaciją ir (arba) pacientas buvo hospitalizuotas dėl LTPH ir jam teko taikyti papildomą plautinės hipertenzijos gydymą. Didelės treprostinilio dozės grupėje nenustatyta reikšmingų pokyčių pagal Borgo dispnėjos skalę (vertinta atliekant *6MWT*) arba bendrą gyvenimo kokybės vertinimo pagal Minesotos gyvenimo sergant širdies nepakankamumu klausimyną balų skaičių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Pastovioji vaistinio preparato koncentracija žmogaus plazmoje paprastai susidaro praėjus 15–18 valandų nuo poodinės arba intraveninės treprostinilio infuzijos pradžios. Vaistinį preparatą lašinant 2,5–125 ng/kg/min greičiu, nekintama treprostinilio koncentracija plazmoje yra proporcinga vaistinio preparato dozei.

Vidutinis tariamos pusinės eliminacijos laikas po poodinės infuzijos svyravo nuo 1,32 iki 1,42 val. po daugiau kaip 6 val. tęstos infuzijos, 4,61 val. – po daugiau kaip 72 val. tęstos infuzijos ir 2,93 val. – po bent tris savaites tęstos infuzijos. Vidutinis treprostinilio pasiskirstymo tūris svyravo nuo 1,11 iki 1,22 l/kg, o klirensas iš plazmos – nuo 586,2 iki 646,9 ml/kg/h. Klirensas iš nutukusių pacientų ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$) plazmos yra mažesnis.

Atliekant septynių parų trukmės lėtinės farmakokinetikos tyrimą su 14 sveikų savanorių, kuriems į paodį treprostinilis lašintas po 2,5–15 ng/kg/min, pastovioji treprostinilio koncentracija du kartus pasiekė aukščiausią tašką (atitinkamai 1 val. nakties ir 10 val. ryto) ir du kartus – žemiausią tašką (atitinkamai 7 val. ryto ir 16 val.). Didžiausia pastovioji koncentracija buvo maždaug 20–30 proc. didesnė už mažiausią pastoviąją koncentraciją.

Eliminacija

Atliekant tyrimą su sveikais savanoriais, kurio metu tiriamiesiems lašintas [¹⁴C] radioaktyvus treprostinilis, atitinkamai 78,6 proc. ir 13,4 proc. į paodį sulašintos radioaktyvios dozės po 224 val. išsiskyrė su šlapimu ir išmatomis. Vieno pagrindinio metabolito nenustatyta. Šlapime aptikti penki metabolitai, kurių kiekvieno kiekis atitiko 10,2–15,5 proc. sulašintos dozės. Šių penkių metabolitų kiekis bendrai sudarė 64,4 proc. sulašintos dozės. Trys iš jų yra 3-hidroksiloktilo šoninės grandinės oksidacijos produktai, vienas – gliukurono rūgšties konjugatas (treprostinilio gliukuronidas) ir vienas metabolitas neidentifikuotas. Tik 3,7 proc. dozės išsiskyrė su šlapimu nepakitusio pirminio vaistinio preparato pavidalu.

Atlikus *in vitro* tyrimą, nenustatyta treprostinilio slopinamojo poveikio žmogaus kepenų mikrosomų citochromo P450 izofermentams (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A).

Be to, treprostinilis neturėjo indukcinio poveikio kepenų mikrosomų baltymui, bendram citochromo (CYP) P450 kiekiui ir izofermentų CYP1A, CYP2B ir CYP3A aktyvumui.

Kepečių nepakankamumas

Portopulmonine hipertenzija ir lengvu (n=4) arba vidutinio sunkumo (n=5) kepečių nepakankamumu sergančių pacientų, kuriems treprostinilis lašintas į paodį 150 minučių po 10 ng/kg/min, AUC_{0-24 h} buvo atitinkamai 260 ir 510 proc. didesnis nei sveikų tiriamųjų. Klirensas iš kepečių nepakankamumu sergančių pacientų organizmo buvo iki 80 proc. mažesnis, palyginti su sveikais suaugusiaisiais (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Atliekant daugiamačę sujungtų tyrimų analizę nustatyta, kad 65 metų arba vyresnių pacientų kraujyje treprostinilis iš plazmos pasišalino šiek tiek prasčiau. Tačiau daugumoje leidinių buvo vertinami arba sveiki savanoriai, arba PH sergantys pacientai. LTPH pacientai buvo aprašomi retai. Amžiaus pasiskirstymo duomenų nebuvo pateikta jokiam leidinyje. Kadangi tik keliuose tyrimuose buvo vertinami farmakokinetiniai parametrai ir nė viename tyrime nevertinta LTPH indikacija ir farmakokinetiniai duomenys, informacijos apie treprostinilio farmakokinetinį poveikį senyviems pacientams negauta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atliekant 13 ir 26 savaičių trukmės nepertraukiamos treprostinilio natrio poodinės infuzijos poveikio tyrimus, žiurkėms ir šunims nustatytos infuzijos vietos reakcijos (edema ir (arba) eritema, dariniai ir (arba) patinimas, skausmas ir (arba) skausmingumas liečiant). Šunims, kuriems vaistinis preparatas lašintas po daugiau kaip ≥ 300 ng/kg/min, pasireiškė sunkūs klinikiniai reiškiniai (hipoaktyvumas, emezė, tuštinimasis skystomis išmatomis ir edema infuzijos vietoje) ir jie nugaišo (susieta su žarnų invaginacija ir rektaliniu prolapsu). Nustatyta vidutinė pastovioji treprostinilio koncentracija šių gyvūnų plazmoje buvo 7,85 ng/ml. Tokia koncentracija žmogaus plazmoje gali susidaryti lašinant treprostinilį po daugiau nei >50 ng/kg/min.

Kadangi tiriant įvairias treprostinilio dozes reprodukcinį tyrimų su žiurkėmis metu nė vienu atveju nepavyko užtikrinti nuolatinės pakankamos vaistinio preparato ekspozicijos, šių tyrimų duomenų nepakanka, kad būtų galima įvertinti šio vaistinio preparato poveikį vaisingumui, prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi.

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, kurių metu būtų vertinamas kancerogeninis treprostinilio poveikis, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas
Vandenilio chlorido rūgštis
Metakrezolis
Natrio hidroksidas
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Pirmąkart atidarius

30 parų

Atliekant nepertraukiamą poodinę infuziją

Įrodyta, kad esant 37 °C temperatūrai viena po oda vartojamo nepraskiesto Trepulmix tirpalo talpyklė (švirkštas) 72 val. išlieka chemiškai, fiziškai ir mikrobiologiškai stabili.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Informaciją apie naudojamo vaistinio preparato laikymo laiką ir sąlygas rasite 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Trepulmix 1 mg/ml infuzinis tirpalas – I tipo skaidraus stiklo 10 ml flakonas, sandariai uždarytas gumos kamščiu su teflono danga ir uždengtas geltonu dangteliu.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas – I tipo skaidraus stiklo 10 ml flakonas, sandariai uždarytas gumos kamščiu su teflono danga ir uždengtas mėlynu dangteliu.

Trepulmix 5 mg/ml infuzinis tirpalas – I tipo skaidraus stiklo 10 ml flakonas, sandariai uždarytas gumos kamščiu su teflono danga ir uždengtas žaliu dangteliu.

Trepulmix 10 mg/ml infuzinis tirpalas – I tipo skaidraus stiklo 10 ml flakonas, sandariai uždarytas gumos kamščiu su teflono danga ir uždengtas raudonu dangteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Liuksemburgas

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. balandžio 03 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Amomed Pharma GmbH
Storchengasse 1
1150 Vienna
Austrija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ –1 mg/ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trepulmix 1 mg/ml infuzinis tirpalas
treprostinilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml infuzinio tirpalo yra 1 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).
Kiekviename 10 ml flakone yra 10 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio citratas, natrio chloridas, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, metakrezolis ir
injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas.
Pakuotėje 1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Liuksemburgas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1419/001

13. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ – 1 mg/ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Trepulmix 1 mg/ml infuzinis tirpalas
treprostinilis
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg/10 ml

6. KITA

SciPharm (logotipas)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ –2,5 mg/ml****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas

treprostinilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml infuzinio tirpalo yra 2,5 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).

Kiekviename 10 ml flakone yra 25 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio citratas, natrio chloridas, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, metakrezolis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas.

Pakuotėje 1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Liuksemburgas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1419/002

13. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

<Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.>

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ – 2,5 mg/ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas
treprostinilis
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

25 mg/10 ml

6. KITA

SciPharm (logotipas)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ – 5 mg/ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trepulmix 5 mg/ml infuzinis tirpalas

treprostinilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml infuzinio tirpalo yra 5 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).

Kiekviename 10 ml flakone yra 50 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio citratas, natrio chloridas, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, metakrezolis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas.

Pakuotėje 1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Liuksemburgas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1419/003

13. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

<Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.>

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ – 5 mg/ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Trepulmix 5 mg/ml infuzinis tirpalas
treprostinilis
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg/10 ml

6. KITA

SciPharm (logotipas)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ – 10 mg/ml****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trepulmix 10 mg/ml infuzinis tirpalas

treprostinilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml infuzinio tirpalo yra 10 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio citratas, natrio chloridas, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, metakrezolis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas.

Pakuotėje 1 flakonas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Liuksemburgas

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1419/004

13. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

<Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.>

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ – 10 mg/ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Trepulmix 10 mg/ml infuzinis tirpalas
treprostinilis
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/10 ml

6. KITA

SciPharm (logotipas)

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Trepulmix 1 mg/ml infuzinis tirpalas
Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas
Trepulmix 5 mg/ml infuzinis tirpalas
Trepulmix 10 mg/ml infuzinis tirpalas

treprostinilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Trepulmix ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant Trepulmix
3. Kaip vartoti Trepulmix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trepulmix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Trepulmix ir kam jis vartojamas?

Kas yra Trepulmix

Veiklioji Trepulmix medžiaga yra treprostinilis.

Treprostinilis priskiriamas prie vaistų, kurie veikia panašiai kaip natūraliai gaminami prostaciklinai. Prostaciklinai yra į hormonus panašios medžiagos, dėl kurių poveikio kraujagyslės atsipalaiduoja ir išsiplečia, dėl to kraujas gali laisviau tekėti. Prostaciklinai taip pat gali turėti tam tikros įtakos procesams, kurie neleidžia kraujui krešėti.

Kam gydyti skirtas Trepulmix

Trepulmix gydomi suaugę pacientai, kuriems diagnozuota neoperuotina lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTPH) arba po chirurginio gydymo išlikusi arba atsinaujinusi LTPH (III arba IV funkcinės klasės pagal PSO sunkumo klasifikaciją), siekiant pagerinti jų fizinį pajėgumą ir palengvinti ligos simptomus. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija – tai liga, kuria sergant pernelyg smarkiai padidėja kraujospūdis širdį ir plaučius jungiančiose kraujagyslėse, todėl pacientui pasireiškia dusulys, svaigulys, nuovargis, apalpinimas, palpitacijos (stiprus juntamas širdies plakimas) arba širdies ritmo sutrikimai, sausas kosulys, krūtinės skausmas ir kulkšnių arba kojų patinimas.

Kaip Trepulmix veikia

Trepulmix sumažina kraujospūdį plaučių arterijoje pagerindamas kraujo tekėjimą ir sumažindamas širdžiai tenkantį krūvį. Pagerėjus kraujo tekėjimui, padidėja į organizmą patenkančio deguonies kiekis ir sumažėja širdžiai tenkantis krūvis, todėl jos funkcija pagerėja. Trepulmix palengvina su LTPH siejamus simptomus ir gerina pacientų, kurių fizinis aktyvumas sumažėjęs, fizinį pajėgumą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Trepulmix

Trepulmix vartoti negalima

- jeigu yra alergija treprostiniliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu diagnozuota liga, vadinama plaučių venų okliuzine liga. Tai yra liga, kuria sergant kraujagyslės, kuriomis kraujas teka į plaučius, patinsta ir užsikemša, todėl padidėja kraujospūdis širdį ir plaučius jungiančiose kraujagyslėse;
- sergant sunkia kepenų liga;
- esant širdies sutrikimams, pvz.:
 - per pastaruosius šešis mėnesius patyrus miokardo infarktą;
 - esant sunkiems širdies ritmo pakitimams;
 - sergant sunkios formos išemine širdies liga arba nestabiliąja krūtinės angina;
 - diagnozavus širdies ydą, pvz., širdies vožtuvo defektą, dėl kurio sutrinka širdies funkcija;
 - sergant bet kuria širdies liga, jeigu ji negydoma arba nėra atidžiai stebima gydytojų;
- jeigu nustatyta specifinė kraujavimo rizika, pvz., aktyvi skrandžio opaligė, pažeidimai arba kiti su kraujavimu susiję sutrikimai;
- per pastaruosius 3 mėnesius patyrus insultą arba bet kokį kitą galvos smegenų kraujotakos sutrikimą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš vartodami Trepulmix, jeigu:

- sergate kepenų liga;
- sergate inkstų liga;
- Jūs informuotas (-a) apie tai, kad esate medicininio požiūriu nutukęs (-usi) (KMI didesnis nei 30 kg/m²);
- ribojate natrio kiekį maiste.

Gydymo Trepulmix laikotarpiu praneškite gydytojui:

- jeigu sumažėtų kraujospūdis (išsivystytų hipotenzija);
- jeigu staiga dar labiau pasunkėtų kvėpavimas arba išsivystytų nuolatinis kosulys (tai gali būti susiję su kraujo pripūdimu plaučiuose arba astma ar kita liga), **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją**;
- jeigu prasidėtų gausus kraujavimas, nes treprostinilis gali padidinti šią riziką, neleisdamas kraujui krešėti.

Vaikams ir paaugliams

Trepulmix negalima vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Trepulmix

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- vaistus, kuriais gydomas **padidėjęs kraujospūdis** (vaistų nuo hipertenzijos arba kitų kraujagysles plečiančių vaistų);
- vaistų, kuriais siekiama padažninti **šlapinimąsi** (diuretikų), įskaitant furozemidą;
- vaistų, kurie neleidžia **kraujui krešėti** (antikoagulantų), pvz., varfariną, hepariną arba azoto oksido poveikiu pagrįstų preparatų;
- nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) (pvz., acetilsalicilo rūgštį, ibuprofeną);
- vaistų, kurie sustiprina arba susilpnina Trepulmix poveikį (pvz., gemfibrozilį, rifampiciną, trimetoprimą, deferasiroksą, fenitoiną, karbamazepiną, fenobarbitalį, jonažolę), nes gydytojui gali reikėti pakoreguoti Trepulmix dozę.

Nėštumas ir žindymas

Trepulmix nerekomenduojamas, jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba manote, kad galbūt esate nėščia, nebent gydytojas mano, kad Jums būtinas gydymas šiuo vaistu. Nenustatyta, ar šį vaistą saugu vartoti nėštumo laikotarpiu.

Gydymo Trepulmix laikotarpiu primygtinai rekomenduojama naudoti kontracepcijos priemones.

Trepulmix nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu, nebent gydytojas nuspręstų, kad tai būtina. Jeigu Jums paskirtas Trepulmix, rekomenduojama nutraukti žindymą, nes nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Trepulmix gali pernelyg sumažinti kraujospūdį ir sukelti svaigulį arba apalpimą. Jeigu taip nutiktų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų ir pasitarkite su gydytoju.

Trepulmix sudėtyje yra natrio

Pasakykite gydytojui, jei Jums patariama kontroliuoti natrio kiekį maiste. Jis atsižvelgs į šią informaciją.

Trepulmix 1 mg/ml infuzinis tirpalas

Kiekviename šio vaisto flakone yra 36,8 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,8 proc. didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas

Kiekviename šio vaisto flakone yra 37,3 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,9 proc. didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Trepulmix 5 mg/ml infuzinis tirpalas

Kiekviename šio vaisto flakone yra 39,1 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2,0 proc. didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Trepulmix 10 mg/ml infuzinis tirpalas

Kiekviename šio vaisto flakone yra 37,4 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,9 proc. didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti Trepulmix

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Trepulmix vartojamas nepraskiestas, nepertraukiamos poodinės infuzijos būdu – lašinamas po oda per juosmens arba šlaunies srityje įvestą nedidelį vamzdelį (kaniulę).

Per vamzdelį Trepulmix išstumia nešiojama pompa.

Prieš Jums išvykstant iš ligoninės ar klinikos, gydytojas pasakys Jums, kaip paruošti Trepulmix ir koku greičiu pompa turi lašinti treprostinilį. Taip pat Jums bus pateikta informacija apie tai, kaip tinkamai naudoti pompą ir ką daryti, jeigu ji neveiktų. Taip pat Jus informuos apie tai, į ką reikia kreiptis prireikus skubios pagalbos.

Plaunant infuzijos sistemą, kuri dar prijungta prie pacientui po oda įvestos kaniulės, galima atsitiktinai perdozuoti vaisto.

Suaugę pacientai

Trepulmix tiekiamas 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml arba 10 mg/ml koncentracijos infuzinio tirpalo forma. Atsižvelgdamas į Jūsų būklę, gydytojas nuspręs, koku greičiu reikės lašinti vaistą ir kokią vaisto dozę reikės vartoti.

Senyvi pacientai

Šiems pacientams nebūtina koreguoti vaisto dozės.

Kepenų arba inkstų liga sergantys pacientai

Atsižvelgdamas į Jūsų būklę, gydytojas nuspręs, koku greičiu reikės lašinti vaistą ir kokią vaisto dozę reikės vartoti.

Infuzijos greitis

Tik prižiūrint gydytojui, infuzijos greitį galima sumažinti arba padidinti atsižvelgiant į kiekvieną atvejį atskirai.

Koreguojant infuzijos greitį siekiama nustatyti veiksmingą palaikomosios infuzijos greitį, kuriuo lašinant vaistą LTPH simptomai palengvėtų ir vaistas sukeltų kuo mažiau nepageidaujamų reiškinių.

Jeigu Jums pasireiškiantys simptomai sustiprėjo arba Jums būtinas visiškas poilsis arba Jūs negalite atsikelti iš savo lovos ar nuo kėdės arba fizinis aktyvumas sukelia diskomfortą ir Jums pasireiškiantys simptomai Jus vargina net ramybės būsenoje, nedidinkite vaisto dozės nepasitarę su gydytoju. Gali būti, kad Trepulmix nebepakanka Jūsų ligai gydyti ir Jums gali reikėti kito vaisto.

Ką daryti pavartojus per didelę Trepulmix dozę?

Atsitiktinai perdozavus Trepulmix, gali pasireikšti pykinimas, vėmimas, viduriavimas, sumažėjęs kraujospūdis (svaigulys, sukimosi pojūtis arba alpulis), odos paraudimas ir (arba) galvos skausmas.

Jeigu bent vienas iš šių simptomų taptų sunkus, nedelsdami kreipkitės pagalbos į gydytoją arba ligoninę. Gydytojas gali sumažinti infuzijos greitį arba nutraukti infuziją, kol simptomai išnyks. Tada Trepulmix infuzinis tirpalas vėl bus pradėtas lašinti gydytojo rekomenduojamu greičiu.

Nustojus vartoti Trepulmix

Trepulmix visada vartokite taip, kaip nurodė gydytojas arba ligoninės specialistas. Nenustokite vartoti Trepulmix, kol gydytojas Jums nurodė to padaryti.

Staiga nutraukus Trepulmix vartojimą arba staiga sumažinus jo dozę, plautinė arterinė hipertenzija gali greitai ir dar sunkesne forma atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- kraujagyslių išsiplėtimas;
- skausmas apie infuzijos vietą;
- reakcija apie infuzijos vietą;
- kraujavimas arba kraujosrūvos apie infuzijos vietą;
- galvos skausmas;
- odos išbėrimas;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- žandikaulių skausmas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- svaigulys;
- sumažėjusio kraujospūdžio sukeltas sukimosi pojūtis arba apalpinimas;
- odos išbėrimas
- raumenų skausmas (mialgija);
- sąnarių skausmas (artralgija);
- pėdų, kulkšnių, kojų patinimas arba skysčių kaupimasis;
- karščio bangos;
- rankų ir (arba) kojų skausmas;

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- patinę akių vokai (akių vokų edema);
- sutrikęs virškinimas;
- vėmimas;
- odos niežėjimas;
- egzantema;
- nugaros skausmas;
- sumažėjęs apetitas;
- nuovargis.

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai, nustatyti plautine hipertenzija (PH) sergantiems pacientams:

- kraujavimo epizodai, pvz., kraujavimas iš nosies, kraujo atkosėjimas, kraujas šlapime, dantenu kraujavimas, kraujas išmatose.

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai, nustatyti klinikinėje praktikoje:

- infuzijos vietos infekcija;
- abscesas infuzijos vietoje;
- kraujo krešėjimą skatinančių ląstelių (trombocitų) skaičiaus sumažėjimas kraujyje (trombocitopenija);
- kaulų skausmas;
- odos išbėrimas su spalvos pakitimu arba iškiliais guzeliais;
- poodinio audinio infekcija (celiulitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.* Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Trepulmix

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar flakono po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pirmąkart atidarius Trepulmix flakoną, vaistą reikia suvartoti arba išmesti per 30 parų.

Atliekant nepertraukiamą poodinę infuziją, vieną nepraskiesto Trepulmix rezervuarą (švirksštą) reikia sunaudoti per 72 valandas.

Pastebėję, kad flakonas pažeistas, pakitusi infuzinio tirpalo spalva arba yra kitų apgadinimo požymių, nevartokite šio vaisto.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Trepulmix sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra treprostinilis.

Trepulmix 1 mg/ml infuzinis tirpalas

Kiekviename mililitre tirpalo yra 1 mg treprostinilio (natrio druskos pavidalu).

Kiekviename 10 ml tirpalo flakone yra 10 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas

Kiekviename mililitre tirpalo yra 2,5 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).

Kiekviename 10 ml tirpalo flakone yra 25 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).

Trepulmix 5 mg/ml infuzinis tirpalas

Kiekviename mililitre tirpalo yra 5 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).

Kiekviename 10 ml tirpalo flakone yra 50 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).

Trepulmix 10 mg/ml infuzinis tirpalas

Kiekviename mililitre tirpalo yra 10 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).

Kiekviename 10 ml tirpalo flakone yra 100 mg treprostiniolio (natrio druskos pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra:

- natrio citratas, natrio chloridas, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, metakrezolis ir injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Trepulmix sudėtyje yra natrio“.

Trepulmix išvaizda ir kiekis pakuotėje

Trepulmix yra skaidrus bespalvis arba gelsvas tirpalas, tiekiamas 10 ml skaidraus stiklo flakone, sandariai uždarytame guminiu kamščiu ir tam tikros spalvos dangteliu:

Trepulmix 1 mg/ml infuzinis tirpalas

Trepulmix 1 mg/ml infuzinio tirpalo flakonas uždengtas geltonu gumos dangteliu.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas

Trepulmix 2,5 mg/ml infuzinio tirpalo flakonas uždengtas mėlynu gumos dangteliu.

Trepulmix 5 mg/ml infuzinis tirpalas

Trepulmix 5 mg/ml infuzinio tirpalo flakonas uždengtas žaliu gumos dangteliu.

Trepulmix 10 mg/ml infuzinis tirpalas

Trepulmix 10 mg/ml infuzinio tirpalo flakonas uždengtas raudonu gumos dangteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Liuksemburgas

Gamintojas

Amomed Pharma GmbH
Storchengasse 1
1150 Vienna
Austrija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.