

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trepulmix 1 mg/ml šķīdums infūzijām
Trepulmix 2,5 mg/ml šķīdums infūzijām
Trepulmix 5 mg/ml šķīdums infūzijām
Trepulmix 10 mg/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Trepulmix 1 mg/ml šķīdums infūzijām

Viens ml šķīduma satur 1 mg treprostinila (*treprostinil*) (nātrija sāls veidā).
Katrs 10 ml šķīduma flakons satur 10 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 10 ml flakons satur 36,8 mg (1,60 mmol) nātrija.

Trepulmix 2,5 mg/ml šķīdums infūzijām

Viens ml šķīduma satur 2,5 mg treprostinila (*treprostinil*) (nātrija sāls veidā).
Katrs 10 ml šķīduma flakons satur 25 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 10 ml flakons satur 37,3 mg (1,62 mmol) nātrija.

Trepulmix 5 mg/ml šķīdums infūzijām

Viens ml šķīduma satur 5 mg treprostinila (*treprostinil*) (nātrija sāls veidā).
Katrs 10 ml šķīduma flakons satur 50 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 10 ml flakons satur 39,1 mg (1,70 mmol) nātrija.

Trepulmix 10 mg/ml šķīdums infūzijām

Viens ml šķīduma satur 10 mg treprostinila (*treprostinil*) (nātrija sāls veidā).
Katrs 10 ml šķīduma flakons satur 100 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 10 ml flakons satur 37,4 mg (1,63 mmol) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidsrs, bezkrāsains vai iedzeltens šķīdums bez redzamām daļiņām, ar pH līmeni 6,0–7,2 un osmolalitāti no 253 līdz 284 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Trepulmix ir indicētas, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar PVO III vai IV funkcionālajai klasei (FK) atbilstošu un:

- neoperējamu hronisku trombembolisku plaušu hipertensiju (HTEPH) vai
- persistējošu vai recidivējošu HTEPH pēc ķirurģiskas ārstēšanas nolūkā uzlabot fiziskās slodzes kapacitāti.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar *Trepulmix* drīkst uzsākt un uzraudzīt tikai plaušu hipertensijas ārstēšanā pieredzējuši klīniskie speciālisti. Ārstēšana jāuzsāk ciešā medicīniskā uzraudzībā medicīniskos apstākļos, kur iespējams nodrošināt intensīvo terapiju.

Devas

Ieteicamais sākotnējais infūzijas ātrums ir 1,25 ng/kg/min. Ja pret šādu sākotnējo devu ir slikta panesība, infūzijas ātrums jāsamazina līdz 0,625 ng/kg/min.

Devas pielāgošana

Infūzijas ātrums ir jāpalielina medicīniskā uzraudzībā ar soli līdz 1,25 ng/kg/min nedēļā pirmajās četrās ārstēšanas nedēļās un pēc tam ar soli līdz 2,5 ng/kg/min nedēļā.

Deva jāpielāgo individuāli un medicīniskā uzraudzībā, lai sasniegtu tādu uzturošo devu, kas nodrošina simptomu mazināšanos un ir pacientam panesama.

Ar HTEPH pacientiem veikta klīniskā pētījuma apsekošanas posmā vidējā deva, kas sasniegta pēc 12 mēnešiem, bija 31 ng/kg/min, pēc 24 mēnešiem 33 ng/kg/min un pēc 48 mēnešiem 39 ng/kg/min. Klīniskajā pētījumā novērotās atbilstošās maksimālās devas bija attiecīgi 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min un 50 ng/kg/min.

Treprostinila terapijas pēkšņa pārtraukšana vai strauja devas samazināšana var izraisīt hroniskas trombemboliskas plaušu hipertensijas simptomu atgriešanos. Tāpēc ieteicams izvairīties no treprostinila terapijas pārtraukšanas un pēc iespējas ātrāk atsākt infūziju pēkšņas nejaušas devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas gadījumā. Optimālā treprostinila infūzijas atsākšanas stratēģija jānosaka kvalificētam medicīniskajam personālam katrā gadījumā individuāli. Vairumā gadījumu, kad treprostinila infūzija ir bijusi pārtraukta līdz 4 stundām, infūziju var atsākt ar tādu pašu devu; ja pārtraukums nepārsniedz 24 stundas, deva var būt jāsamazina līdz 50 % no pēdējās devas un pēc tam pakāpeniski jāpalielina līdz klīniski efektīvajai devai. Pēc ilgāka pārtraukuma var būt nepieciešama treprostinila devas atkārtota titrēšana ar vēl zemākiem plūsmas ātrumiem. Jebkurā gadījumā treprostinila ievadīšana jāatsāk medicīniskas uzraudzības apstākļos.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Trepulmix sākumdeva jāsamazina līdz 0,625 ng/kg/min, un devas pakāpeniska palielināšana jāveic piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Soli var samazināt līdz 0,625 ng/kg/min vienā devas palielināšanas reizē, un galīgo lēmumu par devas mainīšanas soli pieņem uzraugošais ārsts.

Lūdzu, ņemiet vērā, ka smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc *Child-Pugh* skalas) ir norādīti kā kontrindikācija treprostinila lietošanai; skatīt 4.3. apakšpunktu.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nav veikts neviens pētījums ar pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi, nav noteikti ārstēšanas ieteikumi šādiem pacientiem. Treprostinilu un tā metabolītus lielākoties izvada ar urīnu, tāpēc ieteicams ievērot piesardzību, ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, lai novērstu nelabvēlīgas sekas saistībā ar iespējamu sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos.

Gados vecāki cilvēki

Nav pieejami farmakokinētikas dati par treprostinila ietekmi uz gados vecākiem cilvēkiem. Ārstējot gados vecākus pacientus, kuriem ir lielāka aknu un/vai nieru darbības traucējumu varbūtība, jāievēro piesardzība.

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos (ar ķermeņa masu ≥ 30 % virs ideālās ķermeņa masas) ārstēšana jāuzsāk un devas jāpalielina, aprēķinus balstot uz pacienta ideālo ķermeņa masu. Plašāku informāciju skatīt 5.2. apakšpunktā.

Pediatriskā populācija

Nav atbilstošu gadījumu, kad treprostinilu varētu lietot bērniem un pusaudžiem ar HTEPH indikāciju.

Lietošanas veids

Trepulmix paredzētas subkutānai lietošanai. Tās ievada neatšķaidītā veidā ar nepārtrauktu infūziju caur zemādas katetru, izmantojot ambulatoru infūzijas sūkni.

Par ārstēšanu atbildīgajam veselības aprūpes speciālistam jānodrošina, lai pacients tiktu atbilstoši apmācīts un prastu kompetenti izmantot izvēlēto infūzijas ierīci. Visiem pacientiem jāiemāca, kā sagatavot treprostinila infūzijas rezervuāru, uzpildīt infūzijas ievades sistēmu un pievienot to. Pacientam jāizsniedz rakstiski norādījumi, ko izstrādājis sūkņa ražotājs, vai īpaši pielāgoti ieteikumi no ārstējošā ārsta. Norādījumi ietver informāciju par normālai zāļu ievadīšanai vajadzīgajām darbībām, ieteikumus par to, kā novērst nosprostošanos un citas sūkņa kļūmes, kā arī informāciju par to, ar ko sazināties ārkārtas gadījumā.

Lai izvairītos no zāļu ievadīšanas pārtraukumiem, pacientam jābūt pieejamam infūzijas sūkņa un subkutānās infūzijas rezerves komplektiem gadījumam, ja zāļu ievadīšanas aprīkojumam nejauši rodas darbības traucējumi.

Neatšķaidītu *Trepulmix* subkutānai ievadīšanai izmantotajam ambulatorajam sūknim jābūt:

- mazam un vieglam;
- ar iespēju noregulēt infūzijas ātrumu ar soli 0,002 ml/h vai mazāku;
- aprīkotam ar trauksmes signāliem, kas brīdina par nosprostošanos, zemu akumulatora līmeni, programmēšanas kļūdām un motora darbības traucējumiem;
- ar precizitāti +/- 6 % robežās no ieprogrammētā ievadīšanas ātruma;
- darbināmam ar pozitīvu spiedienu (nepārtrauktu vai impulsveida).

Reservuāram jābūt izgatavotam no polipropilēna vai stikla.

Pacientiem jābūt rūpīgi apmācītiem, kā izmantot un programmēt sūkni un kā pievienot un kopt infūzijas komplektu.

Ja infūzijas sistēmu skalo, kamēr tā ir pievienota pacientam, var izraisīt nejaušu pārdozēšanu. Plašāku informāciju par pārdozēšanas simptomiem un ārstēšanu skatīt šī dokumenta 4.9. apakšpunktā.

Trepulmix ir pieejamas 1; 2,5; 5 un 10 mg/ml koncentrācijā.

Subkutānai infūzijai *Trepulmix* ievada bez tālākas atšķaidīšanas ar aprēķināto subkutānās infūzijas ātrumu (ml/h), kas atkarīgs no pacienta devas (ng/kg/min), ķermeņa masas (kg) un izmantotā *Trepulmix* flakona stipruma (mg/ml). Lietošanas laikā neatšķaidītas *Trepulmix* no atsevišķa rezervuāra (šļircēs) var ievadīt līdz 72 stundām 37 °C temperatūrā. Subkutānās infūzijas ātrumu aprēķina pēc tālāk norādītās formulas.

$$\text{Subkutānās infūzijas ātrums (ml/h)} = \frac{\text{deva (ng/kg/min)} \times \text{ķermeņa masa (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Trepulmix flakona stiprums (mg/ml)}}$$

*Pārrēķināšanas koeficients $0,00006 = 60 \text{ min/stundā} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

Lai izvairītos no aprēķinu kļūdām formulas sarežģītības dēļ, pārbaudiet tālāk norādītās devu aprēķināšanas tabulas. Katram zāļu stiprumam ir pieejama viena devu aprēķināšanas tabula.

Tālāk sniegti *subkutānās infūzijas* aprēķinu piemēri.

1. piemērs.

Pacientam ar ķermeņa masu 60 kg un ieteicamo sākumdevu 1,25 ng/kg/min, izmantojot *Trepulmix* flakona stiprumu 1 mg/ml, infūzijas ātrumu aprēķina šādi:

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

2. piemērs.

Pacientam ar ķermeņa masu 65 kg un devu 40 ng/kg/min, izmantojot *Trepulmix* flakona stiprumu 5 mg/ml, infūzijas ātrumu aprēķina šādi:

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

1-1. tabulā sniegti norādījumi par *Trepulmix* 1 mg/ml subkutānās infūzijas ievadīšanas ātrumiem pacientiem ar atšķirīgu ķermeņa masu atbilstošās devās līdz 42,5 ng/kg/min.

1-1. tabula.

Subkutānā infūzijas ātruma iestatījums (ml/h) *Trepulmix* stiprumam 1 mg/ml

Deva (ng/kg/min)	Pacienta ķermeņa masa (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	0,034	0,037	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,050	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,095	0,100	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,086	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143
25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,216	0,228	0,240
42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255

Iekrāsotie laukumi norāda visaugstāko iespējamo infūzijas ātrumu ar 3 ml šļirci, kuru maina ik pēc trim dienām.

1-2. tabulā sniegti ieteikumi par *Trepulmix* 2,5 mg/ml subkutānās infūzijas ievadīšanas ātrumiem pacientiem ar atšķirīgu ķermeņa masu atbilstošās devās līdz 42,5 ng/kg/min.

1-2. tabula.

Subkutānā sūkņa infūzijas ātruma iestatījums (ml/h) *Trepulmix* stiprumam 2,5 mg/ml

Deva (ng/kg/min)	Pacienta ķermeņa masa (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
6,25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
7,5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	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

Iekrāsotie laukumi norāda visaugstāko iespējamo infūzijas ātrumu ar 3 ml šļirci, kuru maina ik pēc trim dienām.

1-3. tabulā sniegti ieteikumi par *Trepulmix* 5 mg/ml subkutānās infūzijas ievadīšanas ātrumiem pacientiem ar atšķirīgu ķermeņa masu atbilstošās devās līdz 80 ng/kg/min.

1-3. tabula.

Subkutānā sūkņa infūzijas ātruma iestatījums (ml/h) *Trepulmix* stiprumam 5 mg/ml

Deva (ng/kg/min)	Pacienta ķermeņa masa (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
12,5	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
17,5	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
20	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
25	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
27,5	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
30	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
32,5	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
35	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
37,5	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
40	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
42,5	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
45	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
47,5	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
50	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
55	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
60	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
65	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
70	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
75	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
80	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096

Iekrāsotie laukumi norāda visaugstāko iespējamo infūzijas ātrumu ar 3 ml šļirci, kuru maina ik pēc trim dienām.

1-4. tabulā sniegti ieteikumi par *Trepulmix* 10 mg/ml subkutānās infūzijas ievadīšanas ātrumiem pacientiem ar atšķirīgu ķermeņa masu atbilstošās devās līdz 155 ng/kg/min.

1-4. tabula.

Subkutānā sūkņa infūzijas ātruma iestatījums (ml/h) *Trepulmix* stiprumam 10 mg/ml

Deva (ng/kg/min)	Pacienta ķermeņa masa (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

Iekrāsotie laukumi norāda visaugstāko iespējamo infūzijas ātrumu, ko atbalsta 3 ml šļirce, kuru maina ik pēc trim dienām.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pulmonālā venokluzīvā slimība.
- Smaga dekompensēta kreisā kambara sirds mazspēja.
- Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc *Child-Pugh* skalas).
- Aktīva gastrointestināla čūla, intrakraniāla hemorāģija, gastrointestināli ievainojumi vai cita gastrointestināla asiņošana.
- Iedzimti vai iegūti sirds vārstu defekti ar klīniski nozīmīgu miokarda disfunkciju, kas nav saistīta ar plaušu hipertensiju.
- Smaga koronārā sirds slimība vai nestabila stenokardija.
- Miokarda infarkts pēdējo sešu mēnešu laikā.
- Smagas aritmijas.
- Cerebrovaskulārie notikumi (piemēram, tranzitora išēmiskā lēkme, insults) pēdējo trīs mēnešu laikā.
- Lietošana vienlaikus ar citiem prostanoīdiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārējā terapija

Pieņemot lēmumu uzsākt ārstēšanu ar treprostinilu, jāņem vērā augstā iespējamība, ka pastāvīga infūzija būs jāturpina ilgstoši. Tāpēc rūpīgi jāapsver pacienta spēja pieņemt pastāvīgo katetru un infūzijas ierīci un uzņemties atbildību. Par ārstēšanu atbildīgajam klīniskajam kolektīvam jānodrošina, lai pacients tiktu atbilstoši apmācīts un prastu kompetenti izmantot izvēlēto infūzijas ierīci (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Treprostinils ir spēcīgs plaušu un sistēmiskais vazodilators. Personām ar zemu sistēmisko arteriālo spiedienu ārstēšana ar treprostinilu var paaugstināt sistēmiskas hipotensijas risku. Ārstēšana nav ieteicama pacientiem, kuriem sistoliskais arteriālais spiediens ir zemāks par 85 mmHg.

Ieteicams novērot sistēmisko asinsspiedienu un sirdsdarbības ātrumu ikreiz, kad tiek mainīta deva, un ievērot norādījumus par infūzijas pārtraukšanu, ja rodas hipotensijas simptomi vai konstatēts, ka sistoliskais asinsspiediens ir 85 mmHg vai zemāks.

Ja treprostinila lietošanas laikā pacientam veidojas plaušu tūska, jāapsver vienlaicīgas pulmonālās venokluzīvas slimības iespējamība. Ārstēšana ir jāpārtrauc, jo pulmonālā venokluzīvā slimība ir viena no treprostinila terapijas kontrindikācijām (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ieteicams ievērot piesardzību situācijās, kad treprostinils var paaugstināt asiņošanas risku, nomācot trombocītu agregāciju (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas atcelšana

Treprostinila terapijas pēkšņa pārtraukšana vai strauja devas samazināšana var izraisīt plaušu hipertensijas atjaunošanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem zāļu deva jānosaka piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Treprostinilu un tā metabolītus lielākoties izvada ar urīnu, tāpēc ieteicams ievērot piesardzību, ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, lai novērstu nelabvēlīgas sekas saistībā ar iespējamu sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Trepulmix 1 mg/ml šķīdums infūzijām

Šīs zāles satur 36,8 mg nātrija katrā 10 ml flakonā ar 1 mg/ml stiprumu, kas ir līdzvērtīgi 1,8 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Trepulmix 2,5 mg/ml šķīdums infūzijām

Šīs zāles satur 37,3 mg nātrija katrā 10 ml flakonā ar 2,5 mg/ml stiprumu, kas ir līdzvērtīgi 1,9 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Trepulmix 5 mg/ml šķīdums infūzijām

Šīs zāles satur 39,1 mg nātrija katrā 10 ml flakonā ar 5 mg/ml stiprumu, kas ir līdzvērtīgi 2,0 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Trepulmix 10 mg/ml šķīdums infūzijām

Šīs zāles satur 37,4 mg nātrija katrā 10 ml flakonā ar 10 mg/ml stiprumu, kas ir līdzvērtīgi 1,9 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Tas jāņem vērā attiecībā uz pacientiem, kuriem tiek kontrolēts nātrija līmenis uzturā.

Vienlaicīga citu zāļu lietošana

Vienlaicīga citohroma P450 (CYP2C8) enzīmu inhibitoru (piemēram, gemfibrozila) lietošana var pastiprināt treprostinila iedarbību (gan $C_{maks.}$, gan AUC). Pastiprināta iedarbība var palielināt ar treprostinila lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību biežumu. Tāpēc jāapsver devas samazināšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga CYP2C8 enzīmu induktora (piemēram, rifampicīna) lietošana var samazināt treprostinila iedarbību. Samazināta iedarbība var pasliktināt klīnisko efektivitāti. Tāpēc jāapsver treprostinila devas palielināšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaikus ar diurētiskajiem līdzekļiem, antihipertensīviem līdzekļiem vai citiem vazodilatoriem

Treprostinila lietošana vienlaikus ar diurētiskajiem līdzekļiem, antihipertensīviem līdzekļiem vai citiem vazodilatoriem paaugstina sistēmiskās hipotensijas risku.

Lietošana vienlaikus ar trombocītu agregācijas inhibitoriem, *tostarp NSPIL* un antikoagulantiem

Treprostinils var nomākt trombocītu darbību. Treprostinila lietošana vienlaikus ar trombocītu agregācijas inhibitoriem, *tostarp NSPIL*, slāpekļa oksīda donoriem vai antikoagulantiem, var paaugstināt asiņošanas risku. Pacientus, kuri lieto antikoagulantus, jāturpina cieši uzraudzīt. Jāizvairās no citu trombocītu inhibitoru lietošanas pacientiem, kuri lieto antikoagulantus.

Lietošana vienlaikus ar citohroma P450 (CYP2C8) enzīmu induktoriem/inhibitoriem

Gemfibrozils un citi CYP2C8 inhibitori

Farmakokinētiskie pētījumi ar cilvēkiem, kuri perorāli lietoja treprostinila diolamīnu, liecina, ka citohroma P450 (CYP2C8) enzīmu inhibitora gemfibrozila vienlaicīga lietošana divkārtšo treprostinila iedarbību (gan $C_{maks.}$, gan AUC). Ja CYP2C8 inhibitoru (piemēram, gemfibrozilu, trimetoprimu un deferasiroksu) pievieno pacienta terapijai vai izņem no ārstēšanas režīma pēc titrēšanas posma, ir jāapsver treprostinila devas pielāgošana.

Rifampicīns un citi CYP2C8 induktori

Farmakokinētiskie pētījumi ar cilvēkiem, kuri perorāli lietoja treprostinila diolamīnu, liecina, ka CYP2C8 enzīmu induktora vienlaicīga lietošana samazināja treprostinila iedarbību (par apmēram 20 %). Ja rifampicīnu pievieno pacienta zālēm vai izņem no ārstēšanas režīma pēc titrēšanas posma, ir jāapsver treprostinila devas pielāgošana.

Arī citi CYP2C8 induktori (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un divšķautņu asinszāle) var samazināt treprostinila iedarbību. Ja CYP2C8 inhibitoru pievieno pacienta zālēm vai izņem no ārstēšanas režīma pēc titrēšanas posma, ir jāapsver treprostinila devas pielāgošana.

Lietošana vienlaikus ar bosentānu

Farmakokinētiskajā pētījumā ar cilvēkiem, kuri vienlaikus lietoja bosentānu (250 mg/dienā) un treprostinila diolamīnu (2 mg/dienā iekšķīgi), nenovēroja nekādu farmakokinētisko mijiedarbību starp treprostinilu un bosentānu.

Lietošana vienlaikus ar sildenafilu

Farmakokinētiskajā pētījumā ar cilvēkiem, kuri vienlaikus lietoja sildenafilu (60 mg/dienā) un treprostinila diolamīnu (2 mg/dienā iekšķīgi), nenovēroja nekādu farmakokinētisko mijiedarbību starp treprostinilu un sildenafilu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par treprostinila lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda ietekmi uz grūtniecību, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Treprostinilu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei attaisno potenciālo risku auglim.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ārstēšanas laikā ar treprostinilu ieteicams lietot kontracepciju.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai treprostinils izdalās mātes pienā. Treprostinila lietošanas laikā jāiesaka pārtraukt krūts barošanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ārstēšanas sākumā vai devu pielāgošanas laikā treprostinils nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tas var izraisīt tādas nevēlamās blakusparādības kā simptomātisku sistēmisku hipotensiju vai reiboni, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Papildus vietējai iedarbībai, ko izraisa treprostinila ievadīšana ar subkutānu infūziju, piemēram, sāpes infūzijas vietā un reakcija infūzijas vietā, treprostinila nevēlamās blakusparādības ir saistītas prostaciklīnu farmakoloģiskajām īpašībām.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas ar *MedDRA* ieteiktajiem terminiem saskaņā ar *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikāciju. Nevēlamo blakusparādību biežums tabulā izteikts šādās kategorijās: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamība
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Reibonis	Bieži
Acu bojājumi	Plakstiņu tūska	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Vazodilatācija	Ļoti bieži
	Hipotensija	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Dispepsija	Retāk
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Bieži
	Prurīts	Retāk
	Eksantēma	Retāk
Skeleta-muskuļu un saistaudu traucējumi	Sāpes žoklī	Ļoti bieži
	Mialģija, artralģija	Bieži
	Sāpes ekstremitātēs	Bieži
	Muguras sāpes	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Sāpes infūzijas vietā, reakcija infūzijas vietā, asiņošana vai hematoma	Ļoti bieži
	Tūska	Bieži
	Pietvīkums	Bieži
	Samazināta ēstgriba	Retāk
	Nespēks	Retāk

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošanas notikumi

Sakarā ar iedarbību uz trombocītu agregāciju treprostinils var paaugstināt asiņošanas risku, uz ko norāda palielināta deguna asiņošanas un kuņģa-zarnu trakta (KZT) asiņošanas sastopamība (tostarp KZT hemorāģija, taisnās zarnas asiņošana, smaganu asiņošana un melēna), kas novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos ar plaušu artēriju hipertensijas (PAH) pacientiem.

Klīniskajā praksē novēroti notikumi

Papildus nevēlamām blakusparādībām, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos ar PAH pacientiem, pēcreģistrācijas periodā, lietojot treprostinilu citām indikācijām, ir konstatētas tālāk minētās blakusparādības. Tā kā par tām ziņo brīvprātīgi no nezināma lieluma populācijas, biežumu nav iespējams aprēķināt. Ziņots par šādiem notikumiem: infekcija infūzijas vietā, abscesa veidošanās subkutānās infūzijas vietā, trombocitopēnija un sāpes kaulos.

Reizēm ziņots arī par ģeneralizētiem izsitumiem, kas dažreiz ir makulāri vai papulozi, un par celulītu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.*

4.9. Pārdozēšana

Treprostinila pārdozēšanas simptomi ietver pietvīkumu, galvassāpes, hipotensiju, sliktu dūšu, vemšanu un caureju. Pacientiem, kuriem ir pārdozēšanas simptomi, pēc konsultēšanās ar ārstu ir nekavējoties jāsamazina treprostinila deva atkarībā no simptomu smaguma pakāpes, līdz pārdozēšanas simptomi ir

izzuduši. Dozēšana jāatsāk, ievērojot piesardzību un nodrošinot medicīnisku kontroli, un ir rūpīgi jānovēro, vai pacientiem neatkārtojas nevēlamie simptomi.
Antidots nav zināms.

5. FARMAKOĻOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu

ATĶ kods: B01AC21

Darbības mehānisms

Treprostinils ir prostaciklīna analogs.

Tas izraisa tiešu vazodilatācijas efektu plaušu un sistēmiskajā arteriālajā asinsritē, kā arī nomāc trombocītu agregāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Randomizētā, daudzcentru, kontrolētā klīniskajā pētījumā kopumā ārstēja 105 pieaugušus vīriešus (53,3 %) un sievietes (46,7 %) ar neoperējamu HTEPH vai ar persistējošu vai recidivējošu HTEPH pēc plaušu endarterektomijas (vecums 18–88 gadi, vidēji 64 gadi). Pacientu HTEPH stāvoklim bija jābūt klasificētam kā smagam, ko definē kā 150 m līdz 400 m lielu noieto attālumu nestimulētā 6 minūšu iešanas testā (*6MWT*) un saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) / *NYHA* III vai IV funkcionālo klasi. Pacientus iedalīja kādā no divām treprostinila terapijas grupām (53 pacientus augstās devas grupā un 52 pacientus zemās devas grupā, kur pacientus 24 nedēļas ārstēja ar zāļu subkutānu infūziju), kā aprakstīts tālāk. Augstās devas grupā pacientiem subkutānu devu ievadīja ar infūzijas sūkni, kas devu palielināja no apmēram 1 līdz mērķa devai apmēram 30 ng/kg/min pirmajās 12 nedēļās, bet pēc tam 12 nedēļas nodrošināja stabilu perfūziju; zemās devas grupā mērķa deva bija apmēram 3 ng/kg/min, ievērojot tādu pašu grafiku.

Primārās efektivitātes analīzes bija balstītas uz individuālām atšķirībām *6MWT* datos pētījuma sākumā un pēc 24 nedēļām. Treprostinils palielināja sešas minūtes noieto attālumu (*6MWT*, sešu minūšu iešanas tests: sākotnējo rādītāju salīdzinot ar 24. ārstēšanas nedēļu) par vidēji 45,43 m augstās devas grupā un par 3,83 m zemās devas grupā ($p < 0,05$, *ANCOVA*). Izpētītie sekundārie efektivitātes rādītāji (salīdzinot augsto un zemo devu) pēc 24 nedēļu ilgās ārstēšanas liecināja, ka augstās devas grupā bija nozīmīgi uzlabojusies Ņujorkas sirds asociācijas (*NYHA*) funkcionālā klase, hemodinamiskie parametri (vidējā plaušu asinsvadu rezistence, vidējais plaušu artēriju spiediens, vidējā sirds izsviede un vidējais sirds indekss) un mediānais pro-BNP (smadzeņu nātrijurētiskā peptīda vērtība). Starp abām grupām netika novērotas nozīmīgas atšķirības to pacientu skaitā, kuriem bija “klīniskā stāvokļa pasliktināšanās”, ko definē kā *6MWT* samazināšanos par 20 %, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, *NYHA* funkcionālās klases pasliktināšanos un/vai hospitalizāciju HTEPH dēļ, kad nepieciešama vēl kāda specifiska terapija plaušu hipertensijas ārstēšanai. Augstās devas treprostinils neuzrādīja nozīmīgas izmaiņas Borga aizdusas rādītājā (to mērija *6MWT* laikā) vai summārajā dzīves kvalitātes rādītājā, kuru novērtēja ar Minesotas dzīves ar sirds mazspēju anketu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Cilvēkiem līdzsvara koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 15 līdz 18 stundu laikā pēc treprostinila subkutānas vai intravenozas infūzijas uzsākšanas. Treprostinila līdzsvara koncentrācija plazmā ir proporcionāla devai pie infūzijas ātruma no 2,5 līdz 125 ng/kg/min.

Vidējais šķīstamais eliminācijas pusperiods pēc subkutānas ievadīšanas bija robežās no 1,32 līdz 1,42 stundām pēc 6 stundas ilgās infūzijas, 4,61 stundas pēc 72 stundas ilgās infūzijas un 2,93 stundas pēc vismaz trīs nedēļas ilgās infūzijas. Vidējais treprostinila izkļedes tilpums bija no 1,11 līdz 1,22 l/kg,

un plazmas klīrenss bija no 586,2 līdz 646,9 ml/kg/h. Pacientiem ar aptaukošanos (KMI > 30 kg/m²) klīrenss ir mazāks.

Septiņu dienu ilgā farmakokinētikas pētījumā ar 14 veselīgiem brīvprātīgajiem, kuriem ar subkutānu infūziju ievadīja treprostinilu devā no 2,5 līdz 15 ng/kg/min, treprostinila līdzsvara koncentrācija plazmā divreiz sasniedza maksimālo līmeni (attiecīgi plkst. 1 un 10) un divreiz sasniedza minimālo līmeni (attiecīgi plkst. 7 un 16). Maksimālās koncentrācijas vērtības bija par apmēram 20 % līdz 30 % lielākas nekā minimālās koncentrācijas vērtības.

Eliminācija

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, izmantojot [¹⁴C] radioaktīvo treprostinilu, urīnā un fēcēs tika konstatēti attiecīgi 78,6 % un 13,4 % no subkutāni ievadītās radioaktīvās devas 224 stundu periodā. Atsevišķi nozīmīgi metabolīti netika novēroti. Urīnā konstatēja piecus metabolītus robežās no 10,2 % līdz 15,5 % no ievadītās devas. Šo piecu metabolītu kopsumma ir 64,4 %. Trīs no tiem ir 3-hidroksiloktila sānu ķēdes oksidācijas produkti, viens ir glikurokonjugētais atvasinājums (treprostinila glikuronīds), un viens netika identificēts. Neizmainītas pamatvielas veidā urīnā tika konstatēti tikai 3,7 % no ievadītās devas.

In vitro pētījumā netika pierādīts treprostinila potenciāls inhibēt cilvēka aknu mikrosomu citohroma P450 izoenzīmus (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A).

Turklāt treprostinila lietošanai nebija inducējošas ietekmes uz aknu mikrosomu proteīnu, kopējo citohroma (CYP) P450 saturu vai izoenzīmu CYP1A, CYP2B un CYP3A aktivitāti.

Aknu mazspēja

Pacientiem ar portopulmonālu hipertensiju un vieglu (n=4) vai vidēji smagu (n=5) aknu mazspēju pēc treprostinila subkutānas ievadīšanas 10 ng/kg/min devā 150 minūšu laikā AUC_{0-24 h} palielinājās par attiecīgi 260 % un 510 %, salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem. Klīrenss pacientiem ar aknu mazspēju bija par līdz pat 80 % mazāks nekā veselīgiem pieaugušajiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Veicot vairāku grupu pētījumu analīzi, pacientiem vecuma grupā no 65 gadiem nedaudz samazinājās treprostinila klīrenss plazmā. Tomēr lielākā daļa publikāciju attiecās vai nu uz veselīgiem brīvprātīgajiem, vai pacientiem ar PAH. HTEPH pacienti tika reti aprakstīti. Nevienā publikācijā netika veikta vecuma stratifikācija. Tā kā tikai dažos pētījumos ziņots par PK parametriem, bet nevienā nav ziņots gan par HTEPH indikāciju, gan par PK datiem, nav pieejama informācija par treprostinila farmakokinētiku gados vecākiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un reproduktīvo toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

13 un 26 nedēļas ilgos pētījumos nepārtrauktas treprostinila nātrija subkutānās infūzijas žurkām un suņiem izraisīja reakcijas infūzijas vietā (tūska/eritēmu, apjomīgus veidojumus/pietūkumu, sāpes/jutību pieskaroties). Suņiem tika novērota smaga klīniskā ietekme (hipoaktivitāte, vemšana, šķidra vēdera izeja un tūska infūzijas vietā) un nāve (saistībā ar zarnu invagināciju un taisnās zarnas izkrišanu), ievadot ≥300 ng/kg/min devu. Šiem dzīvniekiem izmērītā vidējā treprostinila līdzsvara koncentrācija plazmā bija 7,85 ng/ml. Šādu līmeni plazmā var sasniegt cilvēkiem, kurus ārstē ar treprostinila infūziju >50 ng/kg/min devā.

Tā kā nepārtraukti pietiekama treprostinila ekspozīcija nav pierādīta ne ar vienu no devām, kas pārbaudītas reproduktīvajos pētījumos ar žurkām, šie pētījumi var būt nepietiekami, lai noteiktu iespējamo ietekmi uz fertilitāti un prenatalo un postnatalo attīstību.

Nav veikti ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu treprostinila kancerogēno potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāts
Sālsskābe
Metakrezols
Nātrija hidroksīds
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
3 gadus

Pēc pirmās atvēršanas
30 dienas

Nepārtrauktas subkutānās infūzijas laikā

Ir pierādīts, ka subkutāni ievadāmu neatšķaidītu *Trepulmix* ķīmiskā, fizikālā un mikrobioloģiskā stabilitāte atsevišķā rezervuārā (šļircē) lietošanas laikā 37 °C temperatūrā saglabājas 72 h.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas laiku un nosacījumus lietošanas laikā skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Trepulmix 1 mg/ml šķīdums infūzijām: 10 ml I klases caurspīdīga stikla flakons, noslēgts ar gumijas aizbāzni ar teflona pārklājumu un ar dzeltenu vāciņu.

Trepulmix 2,5 mg/ml šķīdums infūzijām: 10 ml I klases caurspīdīga stikla flakons, noslēgts ar gumijas aizbāzni ar teflona pārklājumu un ar zilu vāciņu.

Trepulmix 5 mg/ml šķīdums infūzijām: 10 ml I klases caurspīdīga stikla flakons, noslēgts ar gumijas aizbāzni ar teflona pārklājumu un ar zaļu vāciņu.

Trepulmix 10 mg/ml šķīdums infūzijām: 10 ml I klases caurspīdīga stikla flakons, noslēgts ar gumijas aizbāzni ar teflona pārklājumu un ar sarkanu vāciņu.

Katrā kastītē ir viens flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburga

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 3. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Austrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – 1 mg/ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trepulmix 1 mg/ml šķīdums infūzijām
treprostinil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīduma infūzijām satur 1 mg treprostinila (treprostinila nātrija sāls veidā).
Katrs 10 ml flakons satur 10 mg treprostinila (treprostinila nātrija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija citrāts, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds, sālsskābe, metakrezols un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām.
Satur 1 flakonu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nav īpašu uzglabāšanas nosacījumu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburga

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1419/001

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS – 1 mg/ml**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Trepulmix 1 mg/ml šķīdums infūzijām
treprostinil
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mg/10 ml

6. CITA

SciPharm (logotips)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – 2,5 mg/ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trepulmix 2,5 mg/ml šķīdums infūzijām

treprostinil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīduma infūzijām satur 2,5 mg treprostinila (treprostinila nātrija sāls veidā).

Katrs 10 ml flakons satur 25 mg treprostinila (treprostinila nātrija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija citrāts, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds, sālsskābe, metakrezols un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām.

Satur 1 flakonu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nav īpašu uzglabāšanas nosacījumu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburga

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1419/002

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

<Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.>

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS – 2,5 mg/ml**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Trepulmix 2,5 mg/ml šķīdums infūzijām

treprostinil

s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

25 mg/10 ml

6. CITA

SciPharm (logotips)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – 5 mg/ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trepulmix 5 mg/ml šķīdums infūzijām

treprostinil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīduma infūzijām satur 5 mg treprostinila (treprostinila nātrija sāls veidā).

Katrs 10 ml flakons satur 50 mg treprostinila (treprostinila nātrija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija citrāts, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds, sālsskābe, metakrezols un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām.

Satur 1 flakonu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nav īpašu uzglabāšanas nosacījumu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburga

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1419/003

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

<Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.>

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS – 5 mg/ml**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Trepulmix 5 mg/ml šķīdums infūzijām

treprostinil

s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg/10 ml

6. CITA

SciPharm (logotips)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – 10 mg/ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trepulmix 10 mg/ml šķīdums infūzijām

treprostinil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīduma infūzijām satur 10 mg treprostinila (treprostinila nātrija sāls veidā).

Katrs 10 ml flakons satur 100 mg treprostinila (treprostinila nātrija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija citrāts, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds, sālsskābe, metakrezols un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām.

Satur 1 flakonu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nav īpašu uzglabāšanas nosacījumu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Lukssemburga

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1419/004

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

<Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.>

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS – 10 mg/ml**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Trepulmix 10 mg/ml šķīdums infūzijām

treprostinil

s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/10 ml

6. CITA

SciPharm (logotips)

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Trepulmix 1 mg/ml šķīdums infūzijām
Trepulmix 2,5 mg/ml šķīdums infūzijām
Trepulmix 5 mg/ml šķīdums infūzijām
Trepulmix 10 mg/ml šķīdums infūzijām

treprostinil

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Trepulmix* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Trepulmix* lietošanas
3. Kā lietot *Trepulmix*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Trepulmix*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Trepulmix* un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir *Trepulmix*

Trepulmix aktīvā sastāvdaļa ir treprostinils.

Treprostinils pieder zāļu grupai, kas darbojas līdzīgi kā dabiskie prostaciklīni. Prostaciklīni ir hormoniem līdzīgas vielas, kas pazemina asinsspiedienu, atslābinot asinsvadus un liek tiem paplašināties, lai atvieglotu asins plūsmu. Prostaciklīniem arī piemīt ietekme, kas var traucēt asinīm sarecēt.

Ko ārstē ar *Trepulmix*

Trepulmix lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar neoperējamu hronisku trombembolisku plaušu hipertensiju (HTEPH) vai HTEPH, kas pēc ķirurģiskas ārstēšanas nepazūd vai ir atgriezies (III vai IV funkcionālā klase (FK) saskaņā ar PVO noteikto smaguma pakāpju klasifikāciju), nolūkā uzlabot fiziskās slodzes izturību un mazināt slimības simptomus. Hroniska trombemboliska plaušu hipertensija ir slimība, kuras gadījumā asinšvados starp sirdi un plaušām ir pārāk augsts asinsspiediens, kas izraisa elpas trūkumu, reiboni, nogurumu, ģībšanu, sirdsklauves vai sirdsdarbības anomālijas, sausu klepu, sāpes krūšī un potīšu vai kāju pietūkumu.

Kā *Trepulmix* darbojas

Trepulmix pazemina asinsspiedienu plaušu artērijā, tādējādi uzlabojot asins plūsmu un samazinot sirds slodzes apmēru. Uzlabota asins plūsma ļauj piegādāt organismam vairāk skābekļa un samazina sirds slodzi, tāpēc tā spēj darboties efektīvāk. *Trepulmix* uzlabo ar HTEPH saistītos simptomus un spēju veikt fizisku slodzi pacientiem ar ierobežotu kustību aktivitāti.

2. Kas Jums jāzina pirms *Trepulmix* lietošanas

Nelietojiet *Trepulmix* šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret treprostinilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- ja Jums ir diagnosticēta slimība, kuru dēvē par “pulmonālo venookluzīvo slimību”. Šīs slimības gadījumā asinsvadi, pa kuriem asinis plūst caur plaušām, pietūkst un nosprostojas, izraisot paaugstinātu asinsspiedienu asinsvados starp sirdi un plaušām;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir problēmas ar sirdi, piemēram:
 - sirdslēkme (miokarda infarkts) pēdējo sešu mēnešu laikā;
 - smagas sirdsdarbības ātruma izmaiņas;
 - smaga koronārā sirds slimība vai nestabila stenokardija;
 - diagnosticēts sirds defekts, piemēram, bojāts sirds vārstulis, kas pasliktina sirdsdarbību;
 - jebkāda sirdsslimība, kas netiek ārstēta vai rūpīgi medicīniski uzraudzīta;
- ja Jums ir īpaši augsts asiņošanas risks, piemēram, ir aktīvas kuņģa čūlas, ievainojumi vai citi stāvokļi, kas izraisa asiņošanu;
- ja Jums ir bijis insults pēdējo 3 mēnešu laikā vai jebkādi citi smadzeņu asins apgādes traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Trepulmix* lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums ir nieru slimība;
- ja esat informēts, ka no medicīniskā viedokļa Jums ir aptaukošanās (KMI virs 30 kg/m²);
- ja Jūs ievērojat diētu ar zemu nātrija saturu.

Ārstēšanas laikā ar *Trepulmix* pastāstiet ārstam:

- ja Jums pazeminās asinsspiediens (hipotensija);
- ja Jums strauji pastiprinās elpošanas grūtības vai pastāvīgs klepus (tas var būt saistīts ar nosprostojumu plaušās, astmu vai kādu citu stāvokli), **nekavējoties konsultējieties ar ārstu**;
- ja Jums ir pārmērīga asiņošana, jo treprostinils var paaugstināt risku, novēršot asins sarecēšanu.

Bērni un pusaudži

Trepulmix nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un *Trepulmix*

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

- zāles **paaugstināta asinsspiediena** ārstēšanai (antihipertensīvos līdzekļus vai citus vazodilatorus);
- zāles, kas palielina **urinēšanas** biežumu (diurētiskos līdzekļus), tostarp furosemīdu;
- zāles, kas aptur **asins sarecēšanu** (antikoagulantus), piemēram, varfarīnu, heparīnu vai uz slāpekļa oksīda bāzes veidotas zāles;
- jebkādas nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (**NSPIL**), piemēram, acetilsalicilskābi, ibuprofēnu;
- zāles, kas var pastiprināt vai samazināt *Trepulmix* iedarbību (piemēram, gemfibrozilu, rifampicīnu, trimetoprimu, deferasiroksu, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu, divšķautņu asinszāli), jo ārstam var būt jāpielāgo Jūsu *Trepulmix* deva.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav ieteicams lietot *Trepulmix*, ja esat stāvoklī, plānojat grūtniecību vai domājat, ka Jūs varētu būt stāvoklī, ja vien Jūsu ārsts *Trepulmix* lietošanu neuzskata par būtiski nepieciešamu. Šo zāļu drošums grūtniecības laikā nav noteikts.

Ārstēšanas laikā ar *Trepulmix* stingri ieteicams lietot kontracepciju.

Nav ieteicams lietot *Trepulmix* krūts barošanas laikā, ja vien Jūsu ārsts *Trepulmix* lietošanu neuzskata par būtiski nepieciešamu. Ieteicams pārtraukt barošanu ar krūti, ja Jums ir parakstīts *Trepulmix*, jo nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Trepulmix var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos kopā ar reiboni vai ģībšanu. Tādā gadījumā nevadiet transportlīdzekļus vai neapkalpoiet mehānismus un konsultējieties ar ārstu.

***Trepulmix* satur nātriju**

Lūdzu, pastāstiet savam ārstam, ja Jūs ievērojat diētu ar kontrolētu nātrija saturu. Ārsts ņems to vērā.

Trepulmix 1 mg/ml šķīdums infūzijām

Katrs flakons satur 36,8 mg nātrija (pārtikas sāls/galda sāls galveno sastāvdaļu). Tas atbilst 1,8 % no ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemamās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Trepulmix 2,5 mg/ml šķīdums infūzijām

Katrs flakons satur 37,3 mg nātrija (pārtikas sāls/galda sāls galveno sastāvdaļu). Tas atbilst 1,9 % no ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemamās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Trepulmix 5 mg/ml šķīdums infūzijām

Katrs flakons satur 39,1 mg nātrija (pārtikas sāls/galda sāls galveno sastāvdaļu). Tas atbilst 2,0 % no ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemamās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Trepulmix 10 mg/ml šķīdums infūzijām

Katrs flakons satur 37,4 mg nātrija (pārtikas sāls/galda sāls galveno sastāvdaļu). Tas atbilst 1,9 % no ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemamās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot *Trepulmix*

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Trepulmix ievada neatšķaidītā veidā ar nepārtrauktu subkutānu infūziju (zem ādas), izmantojot nelielu caurulīti (kanili), kuru ievieto vēdera vai augšstilba apvidū.

Trepulmix caurulītē ievada ar pārnēsājamu sūkni.

Pirms dosieties prom no slimnīcas vai klīnikas, ārsts Jums izskaidros, kā sagatavot *Trepulmix* un ar kādu sūkņa ātrumu Jums treprostinils būs jāievada. Jums arī izsniegs informāciju par pareizu sūkņa lietošanu un to, kā rīkoties, ja sūknis pārstāj darboties. Jābūt arī informācijai par to, ar ko Jums sazināties ārkārtas situācijā.

Ja infūzijas sistēmu skalo, kamēr tā ir pievienota, var izraisīt nejaušu pārdozēšanu.

Pieauguši pacienti

Trepulmix ir pieejamas kā šķīdums infūzijām ar koncentrāciju 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml vai 10 mg/ml. Ārsts noteiks Jūsu stāvoklim piemēroto infūzijas ātrumu un devu.

Gados vecāki pacienti

Šiem pacientiem nav nepieciešams veikt īpašu devas pielāgošanu.

Pacienti ar aknu vai nieru slimību

Ārsts noteiks Jūsu stāvoklim piemēroto infūzijas ātrumu un devu.

Infūzijas ātrums

Infūzijas ātrumu var individuāli samazināt vai palielināt **tikai medicīniskā uzraudzībā**.

Infūzijas ātruma pielāgošanas mērķis ir noteikt efektīvu uzturēšanas ātrumu, kas mazina HTEPH simptomus un vienlaikus līdz minimumam samazina nevēlamās blakusparādības.

Ja Jūsu simptomi pastiprinās vai Jums nepieciešama pilnīga atpūta, Jūs esat piesaistīts gultai vai krēslam vai jebkādas fiziskās aktivitātes izraisa Jums diskomfortu un simptomi parādās arī miera stāvoklī, nepalieliniet devu bez ārsta ieteikuma. Iespējams, ar *Trepulmix* vairs nepietiek, lai ārstētu Jūsu slimību, un Jums var būt nepieciešama cita ārstēšana.

Ja esat lietojis *Trepulmix* vairāk, nekā noteikts

Nejauši pārdozējot *Trepulmix*, Jums var rasties slikta dūša, vemšana, caureja, zems asinsspiediens (reibonis, galvas griešanās vai ģībšana), ādas pietvīkums un/vai galvassāpes.

Ja kāda no šīm izpausmēm kļūst smaga, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu vai slimnīcu. Ārsts var samazināt vai pārtraukt infūziju līdz brīdim, kad simptomi izzudīs. Pēc tam *Trepulmix* infūziju šķīduma lietošana tiks atsākta ārsta ieteiktajā devā.

Ja pārtraucat lietot *Trepulmix*

Vienmēr lietojiet *Trepulmix* tieši tā, kā norādījis Jūsu ārsts vai slimnīcas speciālists. Nepārtrauciet *Trepulmix* lietošanu, ja vien Jūsu ārsts nav to norādījis.

Pēkšņa *Trepulmix* lietošanas pārtraukšana vai strauja devas samazināšana var izraisīt plaušu artēriju hipertensijas atjaunošos, kas var krasi un smagi pasliktināt Jūsu stāvokli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- asinsvadu paplašināšanās;
- sāpes infūzijas vietā;
- reakcija infūzijas vietā;
- asiņošana vai zilumi infūzijas vietā;
- galvassāpes;
- slikta dūša;
- caureja;
- sāpes žoklī.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reibonis;
- zema asinsspiediena izraisīts reibonis vai ģībonis;
- izsitumi uz ādas
- muskuļu sāpes (mialģija);
- sāpes locītavās (artralģija);
- pēdu, potīšu, kāju pietūkums vai šķidrums aizture;
- karstuma viļņi;
- sāpes rokās un/vai kājās.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- plakstiņu tūska (plakstiņu edēma);
- gremošanas traucējumi;
- vemšana;
- ādas nieze;
- eksantēma;
- muguras sāpes;
- samazināta ēstgriba;
- nogurums

Citas iespējamās blakusparādības, kas novērotas plaušu artēriju hipertensijas (PAH) pacientiem:

- asiņošanas epizodes, piemēram: deguna asiņošana, asiņu atklepošana, asinis urīnā, smaganu asiņošana, asinis fēcēs.

Citas iespējamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajā praksē:

- infekcija infūzijas vietā;
- abscess infūzijas vietā;
- samazināts par asins recēšanu atbildīgo šūnu (trombocītu) daudzums asinīs (trombocitopēnija);
- sāpes kaulos;
- ādas izsitumi ar ādas krāsas maiņu vai pietūkumiem;
- audu infekcija zem ādas (celulīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Trepulmix*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Trepulmix flakons jāizlieto 30 dienu laikā pēc tā atvēršanas.

Nepārtrauktas subkutānās infūzijas gadījumā atsevišķs rezervuārs (šļirce) ar neatšķaidītām zālēm *Trepulmix* jāizlieto 72 stundu laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt flakona bojājumus, krāsas izmaiņas vai citas pasliktināšanās pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Trepulmix* satur

- Aktīvā viela ir treprostinils.

Trepulmix 1 mg/ml šķīdums infūzijām

Katrs ml šķīduma satur 1 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Katrs 10 ml šķīduma flakons satur 10 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Trepulmix 2,5 mg/ml šķīdums infūzijām

Katrs ml šķīduma satur 2,5 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Katrs 10 ml šķīduma flakons satur 25 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Trepulmix 5 mg/ml šķīdums infūzijām

Katrs ml šķīduma satur 5 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Katrs 10 ml šķīduma flakons satur 50 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Trepulmix 10 mg/ml šķīdums infūzijām

Katrs ml šķīduma satur 10 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Katrs 10 ml šķīduma flakons satur 100 mg treprostinila (nātrija sāls veidā).

Pārējās sastāvdaļas:

- nātrija citrāts, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds, sāļsskābe, metakrezols un ūdens injekcijām (skatīt 2. punkta sadaļu “Trepulmix satur nātriju”).

Trepulmix ārējais izskats un iepakojums

Trepulmix ir dzidrs, bezkrāsains vai iedzeltens šķīdums, pieejams 10 ml caurspīdīga stikla flakonā, kas aizvērts ar gumijas aizbāzni un vāciņu ar krāsu kodiem.

Trepulmix 1 mg/ml šķīdums infūzijām

Trepulmix 1 mg/ml infūziju šķīdumam ir dzeltens gumijas vāciņš.

Trepulmix 2,5 mg/ml šķīdums infūzijām

Trepulmix 2,5 mg/ml infūziju šķīdumam ir zils gumijas vāciņš.

Trepulmix 5 mg/ml šķīdums infūzijām

Trepulmix 5 mg/ml infūziju šķīdumam ir zaļš gumijas vāciņš.

Trepulmix 10 mg/ml šķīdums infūzijām

Trepulmix 10 mg/ml infūziju šķīdumam ir sarkans gumijas vāciņš.

Katrā kastītē ir viens flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburga

Ražotājs

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Austrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austurríki)
Sími: + 43 1 5037244

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta)
Puh/Tel: + 43 1 5037244

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>