

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji
Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji
Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji
Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji

Jeden mililitr roztworu zawiera 1 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).
Każda fiolka roztworu o objętości 10 ml zawiera 10 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 36,8 mg (1,60 mmol) sodu.

Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji

Jeden mililitr roztworu zawiera 2,5 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).
Każda fiolka roztworu o objętości 10 ml zawiera 25 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 37,3 mg (1,62 mmol) sodu.

Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji

Jeden mililitr roztworu zawiera 5 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).
Każda fiolka roztworu o objętości 10 ml zawiera 50 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 39,1 mg (1,70 mmol) sodu.

Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji

Jeden mililitr roztworu zawiera 10 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).
Każda fiolka roztworu o objętości 10 ml zawiera 100 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 37,4 mg (1,63 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Klarowny, bezbarwny do żółtawego roztwór, bez widocznych cząsteczek, o pH 6,0–7,2 i osmolalności między 253 a 284 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trepulmix jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej (FC) według WHO oraz:

- z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) lub
 - trwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym
- w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Trepulmix powinno być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu nadciśnienia płucnego. Leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim w warunkach umożliwiających zapewnienie intensywnej opieki medycznej.

Dawkowanie

Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji należy zmniejszyć do 0,625 ng/kg mc./min.

Dostosowanie dawki

Szybkość infuzji należy zwiększać pod nadzorem lekarza w przyrostach do 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie do 2,5 ng/kg mc./min na tydzień.

Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie i pod nadzorem lekarza w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, przy której objawy choroby się zmniejszają i która jest tolerowana przez pacjenta.

W fazie kontrolnej badania klinicznego u pacjentów z CTEPH średnia dawka po 12 miesiącach wynosiła 31 ng/kg mc./min, po 24 miesiącach — 33 ng/kg mc./min, a po 48 miesiącach — 39 ng/kg mc./min. Dawki maksymalne obserwowane w badaniu klinicznym wynosiły odpowiednio 52 ng/kg mc./min, 54 ng/kg mc./min i 50 ng/kg mc./min.

Nagłe odstawienie lub nagłe znaczne zmniejszenie dawki treprostynilu może spowodować zwiększenie „z odbicia” objawów przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. W związku z tym zaleca się unikanie przerywania leczenia treprostynilem oraz jak najszybsze wznowienie infuzji po nagłym przypadkowym zmniejszeniu dawki lub przerwie. Optymalna strategia wznowienia infuzji treprostynilu powinna być ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta przez wykwalifikowany personel medyczny. W większości przypadków po przerwie trwającej do 4 godzin można ponownie rozpocząć infuzję treprostynilu z taką samą szybkością podawania dawki; w przypadku przerw trwających do 24 godzin może być konieczne zmniejszenie dawki do 50% ostatniej dawki, a następnie zwiększanie dawki w celu ustalenia dawki skutecznej klinicznie. W przypadku dłuższych przerw może być konieczne ponowne dostosowanie dawki treprostynilu, z zastosowaniem jeszcze mniejszych szybkości przepływu. W każdym przypadku ponowne wprowadzenie treprostynilu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Początkową dawkę produktu Trepulmix należy zmniejszyć do 0,625 ng/kg mc./min i tę dawkę należy ostrożnie, stopniowo zwiększać (patrz punkt 5.2). Stopniowe zwiększanie można ograniczyć do 0,625 ng/kg mc./min na każde zwiększenie dawki, ostateczna decyzja dotycząca zwiększania dawki należy do lekarza nadzorującego.

Należy pamiętać, że ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) stanowią przeciwwskazanie do stosowania treprostynilu, patrz punkt 4.3.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma ustalonych zaleceń dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W związku z tym, że treprostynil i jego metabolity wydalane są głównie z moczem, zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, aby zapobiec szkodliwym następstwom związanym z ewentualnym zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej.

Osoby w podeszłym wieku

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących treprostynilu u osób w podeszłym wieku. Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku z powodu częstszego występowania zaburzeń czynności wątroby i (lub) nerek.

Pacjenci otyli

Leczenie u osób otyłych (masa ciała $\geq 30\%$ powyżej idealnej masy ciała) należy rozpoczynać i zwiększać z zastosowaniem dawek obliczonych dla ich idealnej masy ciała. Więcej informacji, patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież

Stosowanie treprostynilu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu do leczenia CTEPH.

Sposób podawania

Trepulmix jest przeznaczony do podawania podskórnego. Produkt leczniczy jest podawany w postaci nierozcieńczonej w ciągłym wlewie podskórnym za pomocą podskórnego cewnika z zastosowaniem przenośnej pompy infuzyjnej.

Pracownik medyczny odpowiedzialny za leczenie musi upewnić się, że pacjent jest w pełni przeszkolony i ma kompetencje do korzystania z wybranego urządzenia do infuzji. Wszyscy pacjenci muszą być przeszkoleni w zakresie przygotowania zbiornika do infuzji treprostynilu oraz napełniania przewodu doprowadzającego infuzję i ich połączenia. Pacjentowi należy udostępnić pisemne wskazówki producenta pompy lub specjalnie dostosowane porady przepisującego lekarza. Obejmuje to wymagane normalne czynności związane z podawaniem produktu leczniczego, porady dotyczące postępowania w przypadku zatkania i innych alarmów pompy oraz szczegółowe informacje, z kim należy się skontaktować w nagłych wypadkach.

W celu uniknięcia przerw w podawaniu produktu leczniczego pacjent musi mieć dostęp do zapasowej pompy infuzyjnej i zestawów do infuzji podskórnej w razie przypadkowej awarii sprzętu do podawania produktu leczniczego.

Przenośna pompa infuzyjna stosowana do podskórnego podawania nierozcieńczonego produktu leczniczego Trepulmix powinna spełniać następujące wymagania:

- niewielki rozmiar i waga;
- możliwość dostosowania szybkości infuzji w przyrostach co 0,002 ml/h lub mniejszych;
- wyposażenie w alarmy informujące o zatkaniu, słabej baterii, błędach programowania i wadliwym działaniu silnika;
- dokładność w granicach +/- 6% w stosunku do zaprogramowanej szybkości podawania;
- napędzanie dodatnim ciśnieniem (tryb ciągły lub pulsacyjny).

Zbiornik powinien być wykonany z polipropylenu albo szkła.

Pacjentów należy dokładnie przeszkolić w zakresie obsługi i programowania pompy oraz podłączenia i obsługi zestawu do infuzji.

Zalanie przewodu infuzyjnego, gdy jest on podłączony do pacjenta, może doprowadzić do przypadkowego przedawkowania. Więcej informacji dotyczących objawów i postępowania w przypadku przedawkowania, patrz punkt 4.9 tego dokumentu.

Trepulmix jest dostępny w stężeniach 1; 2,5; 5 i 10 mg/ml.

W przypadku infuzji podskórnej Trepulmix jest podawany bez dodatkowego rozcieńczania z szybkością infuzji podskórnej (ml/h) obliczoną na podstawie dawki dla pacjenta (ng/kg mc./min), jego masy ciała (kg) i stężenia na fiolkę (mg/ml) stosowanego produktu leczniczego Trepulmix. Podczas stosowania można podawać jeden zbiornik (strzykawkę) nierozcieńczonego produktu leczniczego Trepulmix do 72 godzin w 37°C. Szybkość infuzji podskórnej oblicza się według poniższego wzoru:

$$\text{Szybkość infuzji podskórnej (ml/h)} = \frac{\text{Dawka (ng/kg mc./min)} \times \text{Masa ciała (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Stężenie produktu leczniczego Trepulmix w fiolce (mg/ml)}}$$

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

W celu uniknięcia błędów w obliczeniach, wynikających ze skomplikowanego wzoru, zalecane jest korzystanie z poniższych tabel z obliczonymi dawkami. Dla każdej mocy produktu leczniczego dostępna jest jedna tabela z obliczoną dawką.

Przykładowe obliczenia dla *infuzji podskórnej* są następujące:

Przykład 1:

Dla pacjenta, którego masa ciała wynosi 60 kg, a zalecana dawka początkowa to 1,25 ng/kg mc./min, z zastosowaniem fiołki produktu leczniczego Trepulmix o stężeniu 1 mg/ml, szybkość infuzji będzie obliczana w następujący sposób:

$$\text{Szybkość infuzji podskórnej (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg mc./min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Przykład 2:

Dla pacjenta, którego masa ciała wynosi 65 kg i u którego stosowana jest dawka 40 ng/kg mc./min, z zastosowaniem fiołki produktu leczniczego Trepulmix o stężeniu 5 mg/ml, szybkość infuzji będzie obliczana w następujący sposób:

$$\text{Szybkość infuzji podskórnej (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg mc./min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

Tabela 1-1 zawiera wskazówki dotyczące szybkości podskórnej infuzji produktu leczniczego Trepulmix 1 mg/ml dla pacjentów o różnej masie ciała, dla dawek do 42,5 ng/kg mc./min.

Tabela 1-1:

Ustawienia szybkości infuzji podskórnej w pompie (ml/h) dla produktu leczniczego Trepulmix 1 mg/ml

Dawka (ng/kg mc./ min)	Masa ciała pacjenta (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

Zaciemnione pola wskazują największą szybkość infuzji, jaka jest możliwa za pomocą strzykawki o pojemności 3 ml zmienianej co trzy dni.

Tabela 1-2 zawiera wskazówki dotyczące szybkości podskórnej infuzji produktu leczniczego Trepulmix 2,5 mg/ml dla pacjentów o różnej masie ciała, dla dawek do 42,5 ng/kg mc./min.

Tabela 1-2:

Ustawienia szybkości infuzji podskórnej w pompie (ml/h) dla produktu leczniczego Trepulmix 2,5 mg/ml

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

Zaciemnione pola wskazują największą szybkość infuzji, jaka jest możliwa za pomocą strzykawki o pojemności 3 ml zmienianej co trzy dni.

Tabela 1-3 zawiera wskazówki dotyczące szybkości podskórnej infuzji produktu leczniczego Trepulmix 5 mg/ml dla pacjentów o różnej masie ciała, dla dawek do 80 ng/kg mc./min.

Tabela 1-3:

Ustawienia szybkości infuzji podskórnej w pompie (ml/h) dla produktu leczniczego Trepulmix 5 mg/ml

Dawka (ng/kg mc./ min)	Masa ciała pacjenta (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

Zaciemnione pola wskazują największą szybkość infuzji, jaka jest możliwa za pomocą strzykawki o pojemności 3 ml zmienianej co trzy dni.

Tabela 1-4 zawiera wskazówki dotyczące szybkości podskórnej infuzji produktu leczniczego Trepulmix 10 mg/ml dla pacjentów o różnej masie ciała, dla dawek do 155 ng/kg mc./min.

Tabela 1-4:

Ustawienia szybkości infuzji podskórnej w pompie (ml/h) dla produktu leczniczego Trepulmix 10 mg/ml

Dawka (ng/kg mc./ min)	Masa ciała pacjenta (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

Zaciemnione pola wskazują największą szybkość infuzji za pomocą strzykawki o pojemności 3 ml zmienianej co trzy dni.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroba zarostowa żył płucnych.
- Ciężka niewyrównana lewokomorowa niewydolność serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).
- Czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, uszkodzenie przewodu pokarmowego lub inny rodzaj krwawienia z przewodu pokarmowego.
- Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.
- Ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna dławica piersiowa.
- Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy.
- Ciężkie arytmie.
- Epizody naczyniowo-mózgowe (np. przemijający atak niedokrwienny, udar mózgu) w ciągu ostatnich trzech miesięcy.
- Jednoczesne podawanie z innymi prostanoidami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie ogólne

Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia treprostynilem należy uwzględnić wysoki stopień prawdopodobieństwa konieczności kontynuowania ciągłej infuzji przez dłuższy okres. W związku z tym należy dokładnie rozważyć zdolność pacjenta do zaakceptowania założonego na stałe cewnika i urządzenia do infuzji i wzięcia za nie odpowiedzialności. Zespół medyczny odpowiedzialny za leczenie musi upewnić się, że pacjent jest w pełni przeszkolony i ma kompetencje do korzystania z wybranego urządzenia do infuzji (patrz punkt 4.2).

Treprostynil jest silnym lekiem rozszerzającym naczynia krwionośne, działającym ogólnoustrojowo i na naczynia płucne. U pacjentów wykazujących niskie systemowe ciśnienie tętnicze leczenie treprostynilem może zwiększyć ryzyko wystąpienia systemowego niedociśnienia tętniczego. Nie zaleca się leczenia treprostynilem u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym poniżej 85 mmHg.

Zaleca się monitorowanie systemowego ciśnienia tętniczego krwi i tętna podczas zmiany dawki, z poleceniem zaprzestania infuzji, jeżeli pojawią się oznaki rozwoju niedociśnienia tętniczego albo stwierdzone zostanie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynoszące 85 mmHg lub mniej.

Jeśli podczas leczenia treprostynilem u pacjenta wystąpi obrzęk płuc, należy rozważyć związaną z tym możliwość wystąpienia choroby zarostowej żył płucnych. Należy przerwać leczenie, ponieważ choroba zarostowa żył płucnych jest przeciwwskazaniem do stosowania treprostynilu (patrz punkt 4.3).

Zaleca się zachowanie ostrożności w sytuacjach, w których treprostynil może zwiększać ryzyko krwawienia przez hamowanie agregacji płytek krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Przerwanie leczenia

Nagłe odstawienie lub nagłe znaczne zmniejszenie dawki treprostynilu może spowodować zwiększenie „z odbicia” nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.2).

Specjalne grupy pacjentów

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek należy prowadzić ostrożnie (patrz punkt 4.2).

W związku z tym, że treprostynil i jego metabolity wydalone są głównie z moczem, zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, aby zapobiec szkodliwym następstwom związanym z możliwym zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 4.2).

Zawartość sodu

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 36,8 mg sodu w każdej fiołce 10 ml o stężeniu 1 mg/ml, co odpowiada 1,8% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 37,3 mg sodu w każdej fiołce 10 ml o stężeniu 2,5 mg/ml, co odpowiada 1,9% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 39,1 mg sodu w każdej fiołce 10 ml o stężeniu 5 mg/ml, co odpowiada 2% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 37,4 mg sodu w każdej fiołce 10 ml o stężeniu 10 mg/ml, co odpowiada 1,9% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Jednocześnie stosowane leki

Jednoczesne podawanie inhibitora enzymów cytochromu P450 (CYP2C8), np. gemfibrozylu, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji (zarówno C_{max} , jak i AUC) na treprostynil. Ze zwiększoną ekspozycją wiąże się prawdopodobieństwo częstszych działań niepożądanych związanych z podaniem treprostynilu. W związku z tym należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie substancji indukującej enzymy cytochromu CYP2C8 (np. ryfampicyny) może zmniejszać ekspozycję na treprostynil. Ze zmniejszoną ekspozycją wiąże się prawdopodobieństwo zmniejszenia klinicznej skuteczności produktu leczniczego. W związku z tym należy rozważyć zwiększenie dawki treprostynilu (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie z lekami moczopędnymi, przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne

Podawanie treprostynilu jednocześnie z lekami moczopędnymi, przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne zwiększa ryzyko wystąpienia systemowego niedociśnienia tętniczego.

Jednoczesne podawanie z inhibitorami agregacji płytek, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami przeciwzakrzepowymi

Treprostynil może hamować czynność płytek krwi. Jednoczesne podawanie treprostynilu i inhibitorów agregacji płytek krwi, w tym NLPZ, donorów tlenu azotu lub leków przeciwzakrzepowych, może zwiększyć ryzyko krwawienia. Należy prowadzić ścisłą kontrolę pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków przeciwplatek u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe.

Jednoczesne podawanie z substancjami indukującymi/hamującymi enzymy cytochromu P450 (CYP2C8)

Gemfibrozyl i inne inhibitory CYP2C8

Badania farmakokinetyczne u ludzi otrzymujących doustnie diolaminę treprostynilu wykazały, że jednoczesne podawanie gemfibrozylu, inhibitora enzymów cytochromu P450 (CYP2C8), dwukrotnie zwiększa ekspozycję (zarówno C_{max} , jak i AUC) na treprostynil. Jeżeli po okresie dostosowania dawki u pacjenta do leczenia włącza się inhibitor CYP2C8 (np. gemfibrozyl, trimetoprim i deferasiroks) lub go odstawia, należy rozważyć dostosowanie dawki treprostynilu.

Ryfampicyna i inne substancje indukujące CYP2C8

Badania farmakokinetyczne u ludzi otrzymujących doustnie diolaminę treprostynilu wykazały, że jednoczesne podawanie ryfampicyny, substancji indukującej enzym cytochromu CYP2C8, zmniejsza ekspozycję na treprostynil (o około 20%). Jeżeli po okresie dostosowania dawki u pacjenta do leczenia włącza się ryfampicynę lub ją odstawia, należy rozważyć dostosowanie dawki treprostynilu.

Również inne substancje indukujące enzym cytochromu CYP2C8 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać ekspozycję na treprostynil. Jeżeli po okresie dostosowania dawki u pacjenta do leczenia włącza się inhibitor CYP2C8 lub go odstawia, należy rozważyć dostosowanie dawki treprostynilu.

Jednoczesne podawanie z bozentanem

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem ludzi otrzymujących jednocześnie bozentan (250 mg/dobę) i diolaminę treprostynilu (2 mg/dobę doustnie) nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych między treprostynilem i bozentanem.

Jednoczesne podawanie z sylденаfilem

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem ludzi otrzymujących jednocześnie syldenafil (60 mg/dobę) i diolaminę treprostynilu (2 mg/dobę doustnie) nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych między treprostynilem i syldenafilem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania treprostynilu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Treprostynil należy stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści dla matki uzasadniają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia treprostynilem zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy treprostynil przenika do mleka ludzkiego. Kobietom karmiącym piersią stosującym treprostynil należy zalecić przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Treprostynil wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn na początku leczenia lub podczas dostosowywania dawki. Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak objawowe systemowe niedociśnienie tętnicze lub zawroty głowy, mogące zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Oprócz działań miejscowych wynikających z podania treprostynilu w infuzji podskórnej, takich jak ból w miejscu infuzji i odczyn w miejscu infuzji, działania niepożądane wynikające ze stosowania treprostynilu są związane z właściwościami farmakologicznymi prostacyklin.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminami preferowanymi MedDRA w klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstości występowania poniższych działań niepożądanych są przedstawione zgodnie z następującymi kategoriami: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bardzo często
	zawroty głowy	często
Zaburzenia oka	obrzęk powiek	niezbyt często
Zaburzenia serca	rozszerzenie naczyń krwionośnych	bardzo często
	niedociśnienie tętnicze	często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często
	nudności	bardzo często
	niestrawność	niezbyt często
	wymioty	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	często
	świąd	niezbyt często
	wykwit	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból szczęki	bardzo często
	ból mięśni, ból stawów	często
	ból kończyn	często
	ból pleców	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w miejscu infuzji, odczyn w miejscu infuzji, krwawienie lub krwiak	bardzo często
	obrzęk	często
	zaczerwienienie skóry	często
	zmniejszenie apetytu	niezbyt często
	zmęczenie	niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Przypadki krwawień

Z powodu wpływu na agregację płytek krwi treprostynil może zwiększać ryzyko krwawienia, co zaobserwowano w postaci zwiększonej częstości krwawień z nosa i krwawień z przewodu pokarmowego (w tym krwawienia z żołądka i jelit, krwawienia z odbytu, krwawienia dziąseł i występowania smolistych stolców) w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP).

Zdarzenia obserwowane w praktyce klinicznej:

Oprócz działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów z TNP podczas stosowania dopuszczonych do obrotu leków zawierających treprostynil w innych wskazaniach

zgłaszano następujące zdarzenia. W związku z tym, że są one zgłaszane dobrowolnie dla populacji o nieznanej wielkości, nie można oszacować ich częstości. Zgłaszano następujące zdarzenia: zakażenie w miejscu infuzji, tworzenie się ropnia w miejscu infuzji, małopłytkowość oraz ból kości. Ponadto niezbyt często zgłaszano wysypki uogólnione, czasami plamiste lub grudkowe, oraz zapalenie tkanki łącznej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).*

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania treprostynilu obejmują zaczerwienienie, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty i biegunkę. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedawkowania, powinni po konsultacji z lekarzem natychmiast zmniejszyć dawkę treprostynilu, w zależności od nasilenia objawów, aż do momentu ustąpienia objawów przedawkowania. Zaleca się ostrożne dawkowanie pod kontrolą lekarza, a pacjentów należy uważnie monitorować pod względem nawrotu niepożądanych objawów. Nie jest znane antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny
Kod ATC: B01AC21

Mechanizm działania

Treprostynil jest analogiem prostacykliny.

Powoduje bezpośrednie działanie rozszerzające naczyń w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym oraz hamuje agregację płytek krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym badaniu klinicznym leczono łącznie 105 dorosłych pacjentów — mężczyzn (53,3%) i kobiet (46,7%) z nieoperacyjnym CTEPH lub trwałym albo nawracającym CTEPH po endarterektomii płucnej (wiek 18–88 lat, średnio 64 lata). Wymagane było występowanie u pacjentów CTEPH zaklasyfikowanego jako ciężkie, odpowiadające wynikowi testu 6-minutowego samodzielnego marszu (6MWT) między 150 m a 400 m oraz z klasyfikacją do III albo IV klasy czynnościowej według Światowej Organizacji Zdrowia / Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (WHO/NYHA). Pacjentów podzielono na dwie grupy leczenia treprostynilem (53 pacjentów otrzymujących większą dawkę i 52 pacjentów otrzymujących mniejszą dawkę leku we wlewie podskórnym łącznie przez 24 tygodnie) w opisany poniżej sposób. W grupie otrzymującej większą dawkę pacjentom podawano lek podskórnym za pomocą pompy infuzyjnej, stosując dawkę zwiększaną od około 1 do dawki docelowej wynoszącej około 30 ng/kg mc./min przez pierwsze 12 tygodni, a następnie 12 tygodni stabilnej perfuzji; w grupie otrzymującej mniejszą dawkę dawka docelowa wynosiła około 3 ng/kg mc./min z takim samym schematem dawkowania.

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności opierała się na indywidualnych różnicach pomiędzy wynikami 6MWT w punkcie początkowym i po 24 tygodniach. Treprostynil poprawił dystans w teście 6-minutowego marszu (6MWT, wartość początkowa w porównaniu z

wartością po 24 tygodniach leczenia) średnio o 45,43 m w grupie otrzymującej większą dawkę — w porównaniu z 3,83 m w grupie otrzymującej mniejszą dawkę ($p < 0,05$, ANCOVA). Eksploracyjne drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności (dla dawki mniejszej i większej) po 24 tygodniach leczenia wykazały znaczną poprawę w odniesieniu do klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), parametrów hemodynamicznych (średni naczyńowy opór płucny, średnie tętnicze ciśnienie płucne, średni rzut serca i średni wskaźnik sercowy) oraz mediany pro-BNP (stężenie peptydu natriuretycznego typu B) na korzyść grupy otrzymującej większą dawkę. Nie zaobserwowano istotnych różnic między dwiema grupami badanymi w liczbie pacjentów z klinicznym pogorszeniem, definiowanym jako obniżenie 6MWD o 20% w stosunku do wartości początkowej, pogorszenie klasy czynnościowej według NYHA i (lub) hospitalizacja z powodu CTEPH z koniecznością dodatkowego leczenia swoistego dla nadciśnienia płucnego. Duża dawka treprostynilu nie powodowała stwierdzonych istotnych zmian w skali tolerancji wysiłku według Borga (mierzonej podczas 6MWT) ani w wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

U ludzi stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiąga się na ogół w ciągu 15 do 18 godzin od rozpoczęcia podskórnej lub dożylniej infuzji treprostynilu. W stanie stacjonarnym stężenia treprostynilu w osoczu są proporcjonalne do dawki przy szybkości infuzji od 2,5 ng/kg mc./min do 125 ng/kg mc./min.

Średni pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym wynosił od 1,32 do 1,42 godziny po infuzjach trwających 6 godzin, 4,61 godziny po infuzjach trwających 72 godziny oraz 2,93 godziny po infuzjach trwających co najmniej trzy tygodnie. Średnia objętość dystrybucji treprostynilu wynosiła od 1,11 do 1,22 l/kg, a klirens osoczowy wynosił od 586,2 do 646,9 ml/kg/h. Klirens jest mniejszy u pacjentów otyłych ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ pc.).

W siedmiodniowym ciągłym badaniu farmakokinetycznym u 14 zdrowych ochotników otrzymujących treprostynil w dawkach od 2,5 do 15 ng/kg mc./min podawany w infuzji podskórnej stężenie treprostynilu w stanie stacjonarnym w osoczu osiągało dwukrotnie wartości największe (odpowiednio o godzinie 1:00 i 10:00) i dwukrotnie wartości najmniejsze (odpowiednio o godzinie 7:00 i 16:00). Stężenia największe były w przybliżeniu od 20% do 30% większe niż stężenia najmniejsze.

Eliminacja

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników z użyciem treprostynilu znakowanego radioaktywnym węglem [^{14}C] 78,6% oraz 13,4% radioaktywnej dawki leku po podaniu podskórnym odzyskano odpowiednio w moczu i w kale w okresie 224 godzin. Nie zaobserwowano występowania pojedynczego głównego metabolitu. W moczu wykryto pięć metabolitów stanowiących od 10,2% do 15,5% podawanej dawki. Wspomniane pięć metabolitów stanowiło łącznie 64,4%. Trzy z nich to produkty utleniania 3-hydroksylooktylowego łańcucha bocznego, jeden jest pochodną wiązania z kwasem glukuronowym (glukuronid treprostynilu), a jeden nie został zidentyfikowany. Jedynie 3,7% dawki zostało wydalone w postaci niezmiennego macierzystego leku w moczu.

Wyniki badań *in vitro* wskazują na brak hamującego działania treprostynilu na wątrobowe izoenzymy mikrosomalne cytochromu P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A) u ludzi.

Ponadto podawanie treprostynilu nie miało indukującego wpływu na białka mikrosomalne wątroby, całkowitą ilość cytochromu (CYP) P450 lub aktywność izoenzymów CYP1A, CYP2B i CYP3A.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym i łagodną ($n=4$) lub umiarkowaną ($n=5$) niewydolnością wątroby treprostynil podawany podskórnie w dawce 10 ng/kg mc./min przez 150 minut charakteryzował się $AUC_{0-24 \text{ h}}$, które zwiększało się odpowiednio o 260% i 510% w porównaniu z

osobami zdrowymi. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens był mniejszy nawet o 80% w porównaniu ze zdrowymi osobami dorosłymi (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

W analizie wieloczynnikowej wszystkich badań łącznie u pacjentów w grupie wiekowej ≥ 65 lat wystąpiło niewielkie zmniejszenie klirensu osocznego treprostynilu. Jednak większość publikacji dotyczyła albo zdrowych ochotników, albo pacjentów z TNP. Rzadko opisywano pacjentów z CTEPH. W żadnej z publikacji nie przeprowadzono stratyfikacji ze względu na wiek. Jako że w niewielu badaniach analizowano parametry farmakokinetyczne, ale w żadnym badaniu nie opisano ani wskazania CTEPH, ani danych farmakokinetycznych, brak jest informacji dotyczących farmakokinetyki treprostynilu u pacjentów w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W trwających 13 i 26 tygodni badaniach ciągle podskórne infuzje treprostynilu sodowego powodowały działania niepożądane w miejscu infuzji u szczurów i psów (obrzęk/rumień, opuchnięcia, ból/wrażliwość na dotyk). Obserwowano ciężkie działania niepożądane (zmniejszona aktywność, wymioty, luźne stolce i obrzęki w miejscu infuzji) i zgon (związany z wgłobieniem jelita i wypadnięciem odbytu) u psów, którym podawano dawki ≥ 300 ng/kg mc./min. U zwierząt tych stwierdzono średnie stężenie treprostynilu w osoczu w stanie stacjonarnym wynoszące 7,85 ng/ml. Takie wartości stężenia w osoczu można uzyskać u ludzi leczonych infuzjami treprostynilu w dawce > 50 ng/kg mc./min.

W związku z tym, że w przeprowadzonych badaniach dotyczących reprodukcji u szczurów nie odnotowano wystarczającej stałej ekspozycji na treprostynil w odniesieniu do jakiegokolwiek dawki badanej, badania te mogą być niewystarczające w odniesieniu do możliwego wpływu na płodność oraz rozwój prenatalny i postnatalny.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny rakotwórczego działania treprostynilu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Kwas solny
Metakrezol
Sodu wodorotlenek
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po pierwszym otwarciu

30 dni

Podczas stosowania w ciągłej infuzji podskórnej

Wykazano chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną stabilność gotowego do podania pojedynczego zbiornika (strzykawki) nierozcieńczonego produktu leczniczego Trepulmix podawanego podskórnie przez okres 72 godzin w temperaturze 37°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Okres i warunki przechowywania gotowego do podania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji: Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 10 ml, zamknięta gumowym korkiem pokrytym teflonem i wyposażona w żółtą nasadkę.

Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji: Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 10 ml, zamknięta gumowym korkiem pokrytym teflonem i wyposażona w niebieską nasadkę.

Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji: Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 10 ml, zamknięta gumowym korkiem pokrytym teflonem i wyposażona w zieloną nasadkę.

Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji: Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 10 ml, zamknięta gumowym korkiem pokrytym teflonem i wyposażona w czerwoną nasadkę.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luksemburg

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 kwietnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Wiedeń

Austria

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE — 1 mg/ml****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji

treprostynil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml roztworu do infuzji zawiera 1 mg treprostynilu (w postaci treprostynilu sodowego).

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 10 mg treprostynilu (w postaci treprostynilu sodowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu cytrynian, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, kwas solny, metakrezol i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji.

Zawiera 1 fiolkę.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luksenburg

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1419/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI — 1 mg/ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji
treprostynil
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 mg/10 ml

6. INNE

SciPharm (Logo)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE — 2,5 mg/ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji

treprostynil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg treprostynilu (w postaci treprostynilu sodowego).

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 25 mg treprostynilu (w postaci treprostynilu sodowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu cytrynian, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, kwas solny, metakrezol i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji.

Zawiera 1 fiolkę.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1419/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI — 2,5 mg/ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji
treprostynil
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

25 mg/10 ml

6. INNE

SciPharm (Logo)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE — 5 mg/ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji

treprostynil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml roztworu do infuzji zawiera 5 mg treprostynilu (w postaci treprostynilu sodowego).

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 50 mg treprostynilu (w postaci treprostynilu sodowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu cytrynian, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, kwas solny, metakrezol i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji.

Zawiera 1 fiolkę.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1419/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI — 5 mg/ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji
treprostynil
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg/10 ml

6. INNE

SciPharm (Logo)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE — 10 mg/ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji

treprostynil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg treprostynilu (w postaci treprostynilu sodowego).

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 100 mg treprostynilu (w postaci treprostynilu sodowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu cytrynian, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, kwas solny, metakrezol i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji.

Zawiera 1 fiolkę.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luksemburg

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1419/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI — 10 mg/ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji
treprostynil
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg/10 ml

6. INNE

SciPharm (Logo)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji
Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji
Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji
Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji

treprostynil

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Trepulmix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trepulmix
3. Jak stosować lek Trepulmix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trepulmix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Trepulmix i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Trepulmix

Substancją czynną leku Trepulmix jest treprostynil.

Treprostynil należy do grupy leków, które działają w sposób podobny do naturalnie występujących prostacyklin. Prostacykliny są podobnymi do hormonów substancjami, które obniżają ciśnienie krwi przez działanie rozkurczające na naczynia krwionośne, co powoduje ich poszerzenie i tym samym ułatwia przepływ krwi. Prostacykliny mogą również wpływać na zapobieganie krzepnięciu krwi.

W jakim celu stosuje się lek Trepulmix

Lek Trepulmix jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) albo trwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (stopień ciężkości odpowiadający III albo IV klasie czynnościowej (FC) według WHO) w celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów choroby. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest stanem, w którym ciśnienie krwi w naczyniach krwionośnych między sercem i płucami jest zbyt wysokie, co powoduje duszności, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, omdlenia, kołatanie serca lub nieprawidłowy rytm serca, suchy kaszel, ból w klatce piersiowej i obrzęk kostek lub nóg.

Jak działa lek Trepulmix

Lek Trepulmix obniża ciśnienie krwi w tętnicy płucnej przez usprawnienie przepływu krwi i zmniejszenie obciążenia serca pracą. Usprawnienie przepływu krwi prowadzi do lepszego zaopatrzenia organizmu w tlen i zmniejszenia wysiłku mięśnia sercowego, co przyczynia się do poprawy skuteczności jego pracy. Trepulmix łagodzi objawy związane z CTEPH i poprawia tolerancję wysiłkową pacjentów, których aktywność jest ograniczona.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trepulmix

Kiedy nie stosować leku Trepulmix

- Jeśli pacjent ma uczulenie na treprostynil lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta rozpoznano chorobę zwaną chorobą zarostową żył płucnych. Jest to choroba, w której naczynia krwionośne transportujące krew w płucach stają się obrzęknięte i niedrożne, powodując zwiększenie ciśnienia krwi w naczyniach między sercem i płucami.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.
- Jeśli u pacjenta występują choroby serca, np.
 - zawał mięśnia sercowego (atak serca) przeżyty w ciągu ostatnich sześciu miesięcy;
 - poważne zmiany częstości akcji serca;
 - ciężka postać choroby niedokrwiennej serca albo niestabilna dławica piersiowa;
 - rozpoznana wada serca, taka jak wada zastawek serca powodująca pogorszenie pracy serca;
 - jakakolwiek choroba serca, która nie jest leczona ani nie jest pod ścisłą obserwacją medyczną.
- Jeśli u pacjenta występuje określone duże ryzyko krwawienia — np. czynna choroba wrzodowa żołądka, urazy albo inne rodzaje krwawienia.
- Jeśli u pacjenta wystąpił udar mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy albo jakiegokolwiek inne zaburzenia ukrwienia mózgu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Trepulmix należy omówić to z lekarzem, jeśli:

- u pacjenta występuje jakakolwiek choroba wątroby;
- u pacjenta występuje choroba nerek;
- u pacjenta rozpoznano kliniczną otyłość (wskaźnik BMI ponad 30 kg/m²pc.);
- pacjent stosuje dietę niskosodową.

Podczas leczenia lekiem Trepulmix należy poinformować lekarza, jeśli:

- u pacjenta wystąpi obniżenie ciśnienia krwi (niedociśnienie tętnicze);
- u pacjenta wystąpi gwałtowne zwiększenie trudności w oddychaniu lub utrzymujący się kaszel (może to być związane z przekrwieniem płuc albo astmą, albo inną chorobą) — **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**;
- wystąpi nadmierne krwawienie, ponieważ treprostynil może zwiększać takie ryzyko w związku z działaniem zapobiegającym krzepnięciu krwi.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Trepulmix u dzieci i młodzieży.

Lek Trepulmix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych/stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować/stosować. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki stosowane w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi** (leki przeciwnadciśnieniowe lub inne leki rozszerzające naczynia krwionośne);
- leki stosowane w celu zwiększania częstości **wydalania moczu** (leki moczopędne), w tym furosemid;
- leki zapobiegające **krzepnięciu krwi** (przeciwwkrzepowe), takie jak leki zawierające warfarynę, heparynę albo tlenek azotu;
- wszelkie niesteroidowe leki przeciwzapalne (**NLPZ**) (np. kwas acetylosalicylowy, ibuprofen);
- leki, które mogą zwiększać lub zmniejszać działanie leku Trepulmix (np. gemfibrozyl, ryfampicyna, trimetoprim, deferasiroks, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, ziele dziurawca zwyczajnego), ponieważ może być konieczna modyfikacja dawki leku Trepulmix przez lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Trepulmix nie jest zalecany u kobiet w ciąży, planujących zajście w ciążę lub podejrzewających ciążę, chyba że lekarz uzna jego stosowanie za konieczne. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego leku u kobiet w ciąży.

Zdecydowanie zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych podczas stosowania leku Trepulmix.

Nie zaleca się stosowania leku Trepulmix u kobiet karmiących piersią, chyba że lekarz uzna jego stosowanie za konieczne. W razie przepisania pacjentce karmiącej piersią leku Trepulmix zaleca się zaprzestanie karmienia piersią, ponieważ nie wiadomo, czy lek przenika do mleka kobiecego.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trepulmix może powodować niskie ciśnienie krwi z zawrotami głowy lub omdleniami. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn i należy zgłosić się do lekarza po poradę.

Trepulmix zawiera sód

Jeśli pacjent stosuje dietę niskosodową, powinien poinformować o tym lekarza. Uwzględni on ten fakt.

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji

Lek ten zawiera 36,8 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 1,8% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji

Lek ten zawiera 37,3 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 1,9% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji

Lek ten zawiera 39,1 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 2,0% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji

Lek ten zawiera 37,4 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 1,9% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

3. Jak stosować lek Trepulmix

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Trepulmix jest podawany w postaci nierozcieńczonej w ciągłej infuzji podskórnej za pomocą małej rurki (kaniuli), która jest wprowadzana w okolicy brzucha lub uda pacjenta.

Trepulmix jest pompowany przez rurkę za pomocą przenośnej pompy.

Przed wyjściem ze szpitala lub kliniki pacjent zostanie poinformowany przez lekarza, jak przygotować lek Trepulmix i z jaką szybkością pompa powinna dostarczać treprostynil. Ponadto pacjent otrzyma informacje, w jaki sposób prawidłowo używać pompy i co zrobić, jeśli przestanie działać. Podane informacje powinny również zawierać wskazówki, z kim należy się skontaktować w nagłych przypadkach.

Zalanie podłączonego przewodu infuzyjnego może spowodować przypadkowe przedawkowanie.

Pacjenci dorośli

Trepulmix jest dostępny w postaci roztworu do infuzji o stężeniu 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml albo 10 mg/ml. Lekarz określi szybkość infuzji i dawkę odpowiednią do stanu klinicznego pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

U tych pacjentów nie jest konieczne specjalne dostosowywanie dawki.

Pacjenci z chorobą nerek lub wątroby

Lekarz określi szybkość infuzji i dawkę odpowiednią do stanu klinicznego pacjenta.

Szybkość infuzji

Szybkość infuzji można zmniejszać lub zwiększać indywidualnie **wyłącznie pod nadzorem lekarza**.

Celem modyfikacji szybkości infuzji jest ustalenie skutecznej szybkości podtrzymującej, która łagodzi objawy CTEPH przy jednoczesnym zminimalizowaniu wszelkich działań niepożądanych.

Jeśli objawy nasilą się lub pacjent potrzebuje całkowitego odpoczynku bądź jest ograniczony do przebywania w łóżku lub na krześle albo jeśli jakikolwiek wysiłek fizyczny powoduje dyskomfort, a objawy występują w spoczynku, to nie wolno zwiększać dawki bez skontaktowania się z lekarzem. Trepulmix może już nie wystarczać do leczenia choroby u pacjenta i może być konieczne inne leczenie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trepulmix

Jeśli pacjent przypadkowo przedawkuje lek Trepulmix, mogą wystąpić nudności, wymioty, biegunka, niskie ciśnienie krwi (zawroty głowy, oszołomienie lub omdlenia), zaczerwienienie skóry i (lub) bóle głowy.

Jeśli którykolwiek z tych objawów nasili się, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza lub szpitala. Lekarz może zmniejszyć dawkę albo przerwać infuzję aż do ustąpienia objawów. Następnie Trepulmix roztwór do infuzji będzie ponownie podawany w dawce zalecanej przez lekarza.

Przerwanie stosowania leku Trepulmix

Lek Trepulmix należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub specjalisty w szpitalu. Nie należy przerywać stosowania leku Trepulmix, chyba że tak zalecił lekarz.

Nagłe odstawienie lub nagłe zmniejszenie dawki leku Trepulmix może spowodować nawrót tętniczego nadciśnienia płucnego wraz z możliwym gwałtownym i ciężkim pogorszeniem stanu pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- poszerzenie naczyń krwionośnych
- ból wokół miejsca podania wlewu
- odczyn wokół miejsca podania wlewu
- krwawienie albo zasinienie wokół miejsca podania wlewu
- bóle głowy
- nudności
- biegunka
- ból szczęki

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób)

- zawroty głowy
- oszołomienie lub omdlenie w związku z niskim ciśnieniem krwi
- wysypki skórne
- ból mięśni (mialgia)
- ból stawów (artralgia)
- obrzęk stóp, kostek, nóg lub zatrzymanie płynów
- uderzenia gorąca
- ból ramion i (lub) nóg

Niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób)

- obrzęk powiek
- niestrawność
- wymioty
- swędzenie skóry
- wysypka
- ból pleców
- zmniejszenie apetytu
- zmęczenie

Inne możliwe działania niepożądane obserwowane u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP):

- epizody krwawienia, takie jak: krwawienie z nosa, odkrztuszanie krwi, krew w moczu, krwawienie z dziąseł, krew w kale

Inne możliwe działania niepożądane obserwowane w praktyce klinicznej:

- zakażenie w miejscu podania wlewu
- ropień w miejscu podania wlewu
- zmniejszenie liczby komórek odpowiedzialnych za krzepnięcie (płytek krwi) w krwi (małopłytkowość)
- bóle kości
- wysypki skórne z przebarwieniami lub wypukłymi guzkami
- zakażenie tkanki pod skórą (zapalenie tkanki łącznej)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można również zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).^{*} Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Trepulmix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Fiolkę leku Trepulmix należy zużyć lub wyrzucić w ciągu 30 dni od pierwszego otwarcia.

Podczas ciągłej infuzji podskórnej jeden zbiornik (strzykawka) nierozcieńczonego produktu Trepulmix musi zostać wykorzystany w ciągu 72 godzin.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenie fiolki, przebarwienie lub inne oznaki pogorszenia jakości.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Trepulmix

- Substancją czynną leku jest treprostynil.

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji

Każdy mililitr roztworu zawiera 1 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Każda fiolka roztworu o objętości 10 ml zawiera 10 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji

Każdy mililitr roztworu zawiera 2,5 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Każda fiolka roztworu o objętości 10 ml zawiera 25 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji

Każdy mililitr roztworu zawiera 5 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Każda fiolka roztworu o objętości 10 ml zawiera 50 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji

Każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Każda fiolka roztworu o objętości 10 ml zawiera 100 mg treprostynilu (w postaci soli sodowej).

Pozostałe składniki to:

- sodu cytrynian, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, kwas solny, metakrezol i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Trepulmix zawiera sól”.

Jak wygląda lek Trepulmix i co zawiera opakowanie

Trepulmix jest klarownym, bezbarwnym do żółtawego roztworem, dostępnym w fiolce z bezbarwnego szkła o pojemności 10 ml, zamkniętej gumowym korkiem i z nasadką kodowaną kolorem:

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji ma żółtą gumową nasadkę.

Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji

Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji ma niebieską gumową nasadkę.

Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji

Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji ma zieloną gumową nasadkę.

Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji

Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji ma czerwoną gumową nasadkę.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.