

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trepulmix 1 mg/ml solução para perfusão
Trepulmix 2,5 mg/ml solução para perfusão
Trepulmix 5 mg/ml solução para perfusão
Trepulmix 10 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Trepulmix 1 mg/ml solução para perfusão

Um ml de solução contém 1 mg de treprostinilo (como sal de sódio).
Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém 10 mg de treprostinilo (como sal de sódio).

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 36,8 mg (1,60 mmol) de sódio.

Trepulmix 2,5 mg/ml solução para perfusão

Um ml de solução contém 2,5 mg de treprostinilo (como sal de sódio).
Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém 25 mg de treprostinilo (como sal de sódio).

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 37,3 mg (1,62 mmol) de sódio.

Trepulmix 5 mg/ml solução para perfusão

Um ml de solução contém 5 mg de treprostinilo (como sal de sódio).
Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém 50 mg de treprostinilo (como sal de sódio).

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 39,1 mg (1,70 mmol) de sódio.

Trepulmix 10 mg/ml solução para perfusão

Um ml de solução contém 10 mg de treprostinilo (como sal de sódio).
Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém 100 mg de treprostinilo (como sal de sódio).

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 37,4 mg (1,63 mmol) de sódio.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução transparente e incolor a ligeiramente amarela, isenta de partículas visíveis com um pH de 6,0 – 7,2 e uma osmolalidade entre 253 e 284 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Trepulmix está indicado para o tratamento de doentes adultos com Classe Funcional (CF) III ou IV da OMS e:

- hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) inoperável, ou
- HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico

para melhorar a capacidade de exercício.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Trepulmix deve ser iniciado e monitorizado apenas por médicos com experiência no tratamento da hipertensão pulmonar. O tratamento deve ser iniciado sob rigorosa supervisão médica num ambiente médico com capacidade para fornecer cuidados intensivos.

Posologia

A taxa de perfusão inicial recomendada é de 1,25 ng/kg/min. Se esta dose inicial for mal tolerada, a taxa de perfusão deve ser reduzida para 0,625 ng/kg/min.

Ajustes da dose

A taxa de perfusão deve ser aumentada sob supervisão médica em incrementos até 1,25 ng/kg/min por semana durante as primeiras quatro semanas de tratamento e, em seguida, até 2,5 ng/kg/min por semana.

A dose deve ser ajustada individualmente e sob supervisão médica, a fim de alcançar uma dose de manutenção com a qual os sintomas melhorem e que seja tolerada pelo doente.

Durante a fase de seguimento de um ensaio clínico em doentes com HPTEC, as doses médias atingidas após 12 meses foram de 31 ng/kg/min, após 24 meses de 33 ng/kg/min e após 48 meses de 39 ng/kg/min. As respetivas doses máximas observadas no ensaio clínico foram de 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min e 50 ng/kg/min, respetivamente.

A retirada abrupta ou reduções repentinas acentuadas na dose de treprostínilo podem causar um ressurgimento dos sintomas da hipertensão pulmonar tromboembólica crónica. Por conseguinte, recomenda-se evitar a interrupção da terapêutica com treprostínilo e reiniciar a perfusão logo que possível após uma interrupção ou redução abrupta accidental da dose. A estratégia ideal para reintroduzir a perfusão de treprostínilo necessita de ser determinada caso a caso por pessoal médico qualificado. Na maioria dos casos, após uma interrupção até 4 horas, o reinício da perfusão de treprostínilo pode ser efetuado utilizando a mesma dose; interrupções até 24 horas podem exigir uma redução da dose até 50 % da dose mais recente, com uma posterior titulação para a dose clinicamente eficaz. Períodos mais longos de interrupção podem exigir que a dose de treprostínilo seja titulada novamente a partir de velocidades de perfusão ainda mais baixas. Em todo o caso, a reintrodução de treprostínilo deve ser efetuada sob supervisão médica.

Populações especiais

Compromisso hepático

A dose inicial de Trepulmix deve ser reduzida para 0,625 ng/kg/min e os aumentos incrementais da dose devem ser efetuados com prudência (ver secção 5.2). Os incrementos podem ser reduzidos para 0,625 ng/kg/min por aumento de dose; a decisão final sobre os incrementos de dose fica ao critério do médico que supervisiona a administração.

Importa notar que «Compromisso hepático grave» (Classe C de Child-Pugh) está descrito como contra-indicação para a utilização de treprostínilo. Ver secção 4.3.

Compromisso renal

Dado que não foram realizados estudos clínicos em doentes com compromisso renal, não estão estabelecidas recomendações de tratamento para doentes com compromisso renal. Como o treprostínilo e os seus metabolitos são excretados principalmente através da via urinária, recomenda-se precaução ao tratar doentes com compromisso renal, a fim de evitar consequências deletérias relacionadas com o possível aumento da exposição sistémica.

Idosos

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos de treprostínilo em idosos. Recomenda-se precaução ao tratar doentes idosos devido a uma maior incidência de compromisso hepático e/ou renal.

Doentes obesos

A terapêutica de doentes obesos (peso ≥ 30 % acima do peso ideal) deve ser iniciada e aumentada com doses calculadas com base no seu peso ideal. Ver secção 5.2 para mais informações.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de treprostínilo em crianças e adolescentes para a indicação de HPTEC.

Modo de administração

Trepulmix destina-se a ser utilizado por via subcutânea. É administrado não diluído por perfusão contínua através de um cateter subcutâneo utilizando uma bomba de perfusão para uso em ambulatório.

O profissional de saúde responsável pela terapêutica tem de garantir que o doente tenha sido devidamente formado e esteja totalmente apto para utilizar o dispositivo de perfusão escolhido. Todos os doentes têm de ter formação na preparação do recipiente de perfusão de treprostínilo e na preparação da tubagem e das conexões para administração da perfusão. Têm de ser disponibilizadas ao doente orientações por escrito, quer por parte do fabricante da bomba quer através de aconselhamento personalizado por parte do médico prescriptor. Isto inclui as ações normais necessárias para a administração de medicamentos, conselhos de como proceder em caso de oclusão e outros alarmes da bomba, bem como detalhes da pessoa a contactar em caso de emergência.

Para evitar interrupções na administração do medicamento, o doente tem de ter acesso a uma bomba de perfusão e a conjuntos de perfusão subcutânea sobresselentes, caso o equipamento de administração sofra uma anomalia accidental.

A bomba de perfusão para uso em ambulatório utilizada para administrar Trepulmix não diluído por via subcutânea deve:

- ser pequena e leve,
- permitir ajustar as taxas de perfusão em incrementos de 0,002 ml/h ou menos,
- estar equipada com alarmes para oclusão, bateria fraca, erro de programação e anomalia do motor,
- ser precisa no intervalo de +/- 6 % da taxa de administração programada,
- ser acionada por pressão positiva (contínua ou pulsada).

O recipiente tem de ser fabricado em polipropileno ou vidro.

Os doentes têm de receber formação completa sobre a utilização e programação da bomba, bem como sobre a conexão e os cuidados a ter com o conjunto de perfusão.

A lavagem da linha de perfusão enquanto esta estiver conectada ao doente pode causar uma sobredosagem accidental. Para obter mais informações sobre os sintomas e o tratamento da sobredosagem, consulte a secção 4.9 deste documento.

Trepulmix está disponível em concentrações de 1, 2,5, 5 e 10 mg/ml.

Para perfusão subcutânea, Trepulmix é administrado sem diluição adicional a uma taxa de perfusão subcutânea (ml/h) calculada com base na dose (ng/kg/min) e no peso (kg) do doente bem como na dosagem do frasco para injetáveis (mg/ml) de Trepulmix em utilização. Durante a utilização, um recipiente único (seringa) de Trepulmix não diluído pode ser administrado até 72 horas a 37 °C. A taxa de perfusão subcutânea é calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de perfusão subcutânea (ml/h)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Dosagem do frasco para injetáveis de Trepulmix (mg/ml)}}$$

*Fator de conversão de 0,00006 = 60 min/hora x 0,000001 mg/ng

Para evitar erros de cálculo devido à complexidade da fórmula, consulte os quadros de cálculo da dose abaixo. Está disponível um quadro de cálculo da dose para cada dosagem do medicamento.

Em seguida, são dados exemplos de cálculos para *perfusão subcutânea*:

Exemplo 1:

Para uma pessoa com 60 kg na dose inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min utilizando a dosagem do frasco para injetáveis de 1 mg/ml de Trepulmix, a taxa de perfusão deve ser calculada da seguinte forma:

$$\text{Taxa de perfusão subcutânea (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Exemplo 2:

Para uma pessoa com 65 kg com uma dose de 40 ng/kg/min utilizando a dosagem do frasco para injetáveis de 5 mg/ml de Trepulmix, a taxa de perfusão deve ser calculada da seguinte forma:

$$\text{Taxa de perfusão subcutânea (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

O quadro 1-1 fornece orientações relativas às taxas de administração da perfusão subcutânea de Trepulmix 1 mg/ml para doentes com diferentes pesos corporais, correspondentes a doses até 42,5 ng/kg/min.

Quadro 1-1:

Fixação da taxa de perfusão da bomba subcutânea (ml/h) para Trepulmix 1 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Peso do doente (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

As áreas sombreadas indicam a taxa de perfusão mais elevada que é possível com uma troca de seringa de 3 ml a cada três dias.

O quadro 1-2 fornece orientações relativas às taxas de administração da perfusão subcutânea de Trepulmix 2,5 mg/ml para doentes com diferentes pesos corporais, correspondentes a doses até 42,5 ng/kg/min.

Quadro 1-2:

Fixação da taxa de perfusão da bomba subcutânea (ml/h) para Trepulmix 2,5 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Peso do doente (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

As áreas sombreadas indicam a taxa de perfusão mais elevada que é possível com uma troca de seringa de 3 ml a cada três dias.

O quadro 1-3 fornece orientações relativas às taxas de administração da perfusão subcutânea de Trepulmix 5 mg/ml para doentes com diferentes pesos corporais, correspondentes a doses até 80 ng/kg/min.

Quadro 1-3:

Fixação da taxa de perfusão da bomba subcutânea (ml/h) para Trepulmix 5 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Peso do doente (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

As áreas sombreadas indicam a taxa de perfusão mais elevada que é possível com uma troca de seringa de 3 ml a cada três dias.

O quadro 1-4 fornece orientações relativas às taxas de administração da perfusão subcutânea de Trepulmix 10 mg/ml para doentes com diferentes pesos corporais correspondentes a doses até 155 ng/kg/min.

Quadro 1-4:

Fixação da taxa de perfusão da bomba subcutânea (ml/h) para Trepulmix 10 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Peso do doente (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

As áreas sombreadas indicam a taxa de perfusão mais elevada que é possível com uma troca de seringa de 3 ml a cada três dias.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doença veno-oclusiva pulmonar.
- Insuficiência cardíaca esquerda descompensada grave.
- Compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).
- Úlcera gastrointestinal ativa, hemorragia intracraniana, lesão gastrointestinal ou outra hemorragia gastrointestinal.
- Defeitos valvulares congénitos ou adquiridos com disfunção miocárdica clinicamente relevante não relacionada com a hipertensão pulmonar.
- Doença coronária grave ou angina de peito instável.
- Enfarte do miocárdio nos últimos seis meses.
- Arritmias graves.
- Acontecimentos cerebrovasculares (por exemplo, ataque isquémico transitório, acidente vascular cerebral) nos últimos três meses.
- Coadministração com outros prostanoides.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Terapêutica geral

A decisão de iniciar a terapêutica com treprostínilo deve levar em consideração a elevada probabilidade de que a perfusão contínua tenha de ser continuada por um período prolongado. Por conseguinte, a capacidade do doente de aceitar e ser responsável por um cateter permanente e um dispositivo de perfusão deve ser cuidadosamente considerada. A equipa médica responsável pela terapêutica tem de garantir que o doente tenha sido devidamente formado e esteja totalmente apto para utilizar o dispositivo de perfusão escolhido (ver secção 4.2).

O treprostínilo é um potente vasodilatador pulmonar e sistémico. Em indivíduos com baixa tensão arterial sistémica, o tratamento com treprostínilo pode aumentar o risco de hipotensão arterial sistémica. O tratamento não é recomendado para doentes com tensão arterial sistólica inferior a 85 mmHg. Recomenda-se monitorizar a tensão arterial sistémica e a frequência cardíaca durante qualquer alteração na dose, com instruções para interromper a perfusão caso ocorram sintomas de hipotensão ou seja detetada uma tensão arterial sistólica de 85 mmHg ou inferior.

Se um doente desenvolver edema pulmonar durante o tratamento com treprostínilo, deve-se considerar a possibilidade de uma doença veno-oclusiva pulmonar concomitante. O tratamento deve ser interrompido, uma vez que a doença veno-oclusiva pulmonar é uma contraindicação para a terapêutica com treprostínilo (ver secção 4.3).

Recomenda-se precaução em situações em que o treprostínilo possa aumentar o risco de hemorragia ao inibir a aglutinação das plaquetas (ver secções 4.5 e 4.8).

Retirada

A retirada abrupta ou reduções repentinas acentuadas na dose de treprostínilo podem causar um ressurgimento dos sintomas da hipertensão pulmonar (ver secção 4.2).

Populações especiais

A dose deve ser administrada com precaução aos doentes com compromisso hepático e renal (ver secção 4.2).

Como o treprostínilo e os seus metabolitos são excretados principalmente através da via urinária, recomenda-se precaução ao tratar doentes com compromisso renal, a fim de evitar consequências deletérias relacionadas com o possível aumento da exposição sistémica (ver secção 4.2).

Teor de sódio

Trepulmix 1 mg/ml solução para perfusão

Este medicamento contém 36,8 mg de sódio por 10 ml de frasco para injetáveis de 1 mg/ml, o que equivale a 1,8 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Trepulmix 2,5 mg/ml solução para perfusão

Este medicamento contém 37,3 mg de sódio por 10 ml de frasco para injetáveis de 2,5 mg/ml, o que equivale a 1,9 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Trepulmix 5 mg/ml solução para perfusão

Este medicamento contém 39,1 mg de sódio por 10 ml de frasco para injetáveis de 5 mg/ml, o que equivale a 2,0 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Trepulmix 10 mg/ml solução para perfusão

Este medicamento contém 37,4 mg de sódio por 10 ml de frasco para injetáveis de 10 mg/ml, o que equivale a 1,9 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

A ter em consideração em doentes numa dieta com sódio controlado.

Medicamentos de administração concomitante

A administração concomitante de inibidores enzimáticos do citocromo P450 (CYP2C8) (p. ex., gemfibrozil) pode levar ao aumento da exposição (C_{max} e AUC) ao treprostínilo. Com uma exposição aumentada há a probabilidade de uma maior incidência de acontecimentos adversos associados à administração de treprostínilo. Por conseguinte, deve ser considerada uma redução da dose (ver secção 4.5).

A administração concomitante de indutores enzimáticos do CYP2C8 (por exemplo, rifampicina) pode resultar numa menor exposição ao treprostínilo. Com uma exposição reduzida é provável que o medicamento tenha uma eficácia clínica reduzida. Por conseguinte, deve ser considerada a administração de uma dose mais elevada de treprostínilo (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Administração concomitante com diuréticos, agentes anti-hipertensivos ou outros vasodilatadores

A administração concomitante de treprostínilo com diuréticos, agentes anti-hipertensivos ou outros vasodilatadores aumenta o risco de hipotensão sistémica.

Administração concomitante com inibidores da aglutinação das plaquetas, incluindo AINE e anticoagulantes

O treprostínilo pode inibir a função plaquetária. A administração concomitante de treprostínilo com inibidores da aglutinação das plaquetas, incluindo AINE, dadores de óxido nítrico ou anticoagulantes pode aumentar o risco de hemorragia. Os doentes que estão a tomar anticoagulantes devem ser mantidos sob vigilância apertada. A utilização concomitante de outros inibidores de plaquetas deve ser evitada em doentes que tomam anticoagulantes.

Administração concomitante com indutores/inibidores enzimáticos do citocromo P450 (CYP2C8)

Gemfibrozil - e outros inibidores do CYP2C8

Os estudos farmacocinéticos realizados em seres humanos com treprostínilo diolamina por via oral indicaram que a administração concomitante de gemfibrozil, inibidor enzimático do citocromo P450

(CYP2C8), duplica a exposição (C_{max} e AUC) ao treprostínilo. Caso um inibidor do CYP2C8 (p. ex., gemfibrozil, trimetoprim e deferasirox) seja adicionado ou eliminado do tratamento do doente após a fase de titulação, deve ser considerado um ajuste da dose de treprostínilo.

Rifampicina – e outros indutores do CYP2C8

Os estudos farmacocinéticos realizados em seres humanos com treprostínilo diolamina por via oral indicaram que a administração concomitante do indutor enzimático do CYP2C8 rifampicina resultou numa exposição reduzida (em cerca de 20 %) ao treprostínilo. Caso a rifampicina seja adicionada ou eliminada do tratamento do doente após a fase de titulação, deve ser considerado um ajuste da dose de treprostínilo.

Também outros indutores do CYP2C8 (p. ex., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e hipericão) podem levar a uma exposição reduzida ao treprostínilo. Caso um inibidor do CYP2C8 seja adicionado ou eliminado do tratamento do doente após a fase de titulação, deve ser considerado um ajuste da dose de treprostínilo.

Administração concomitante com bosentano

Num estudo farmacocinético realizado em seres humanos, no qual foram administrados concomitantemente bosentano (250 mg/dia) e treprostínilo diolamina (dose oral de 2 mg/dia), não foi observada interação farmacocinética entre o treprostínilo e o bosentano.

Administração concomitante com sildenafil

Num estudo farmacocinético realizado em seres humanos, no qual foram administrados concomitantemente sildenafil (60 mg/dia) e treprostínilo diolamina (dose oral de 2 mg/dia), não foi observada interação farmacocinética entre o treprostínilo e o sildenafil.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de treprostínilo em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita aos efeitos na gravidez (ver secção 5.3). O treprostínilo só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Mulheres com potencial para engravidar

A contraceção é recomendada durante o tratamento com treprostínilo.

Amamentação

Desconhece-se se o treprostínilo é excretado no leite humano. As mulheres a amamentar que tomam treprostínilo devem ser aconselhadas a interromper a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O treprostínilo tem pouca influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas no início do tratamento ou durante os ajustes da dose. Estes podem ser acompanhados por efeitos indesejáveis, como hipotensão sistémica sintomática ou tonturas, que podem prejudicar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Além dos efeitos locais resultantes da administração de treprostínilo por perfusão subcutânea, como dor no local da perfusão e reação no local da perfusão, as reações adversas ao treprostínilo estão relacionadas com as propriedades farmacológicas das prostaciclina.

Tabela de reações adversas

As reações adversas são apresentadas como termos preferidos na terminologia MedDRA, de acordo com a classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. A incidência das reações adversas abaixo é expressa de acordo com as seguintes categorias: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muito raras ($< 1/10,000$).

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Incidência
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Muito frequentes
	Tonturas	Frequentes
Afeções oculares	Edema da pálpebra	Pouco frequentes
Cardiopatias	Vasodilatação	Muito frequentes
	Hipotensão	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes
	Náuseas	Muito frequentes
	Dispepsia	Pouco frequentes
	Vômitos	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção na pele	Frequentes
	Prurido	Pouco frequentes
	Exantema	Pouco frequentes
Perturbações musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos	Dor na mandíbula	Muito frequentes
	Mialgia, artralgia	Frequentes
	Dor nas extremidades	Frequentes
	Dor nas costas	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da perfusão, reação no local da perfusão, hemorragia ou hematoma	Muito frequentes
	Edema	Frequentes
	Vermelhidão	Frequentes
	Diminuição do apetite	Pouco frequentes
	Fadiga	Pouco frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Acontecimentos hemorrágicos

Devido aos seus efeitos na aglutinação das plaquetas, o treprostinilo pode aumentar o risco de hemorragia, conforme observado por uma maior incidência de epistaxe e hemorragia gastrointestinal (GI) (incluindo hemorragia GI, hemorragia retal, hemorragia gengival e melena) em ensaios clínicos controlados no quadro de HAP.

Acontecimentos observados durante a prática clínica:

Além das reações adversas descritas nos ensaios clínicos em doentes com HAP, foram identificados os seguintes acontecimentos durante a utilização pós-aprovação do treprostinilo noutras indicações. Por serem notificados voluntariamente numa população de dimensão desconhecida, não é possível efetuar estimativas de frequência. Foram notificados os seguintes acontecimentos: infeção no local da perfusão, formação de abscesso subcutâneo no local da perfusão, trombocitopenia e dor óssea.

Também foram raramente notificadas erupções cutâneas generalizadas, às vezes de natureza macular ou papular, e celulite.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).*

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem com treprostínilo incluem vermelhidão, dores de cabeça, hipotensão, náuseas, vômitos e diarreia. Os doentes com sintomas de sobredosagem devem, após consulta com o seu médico, reduzir imediatamente a sua dose de treprostínilo, dependendo da gravidade dos sintomas, até que os sintomas da sobredosagem sejam resolvidos. A dosagem deve ser recomeçada com precaução sob controlo médico e os doentes devem ser rigorosamente monitorizados quanto à recorrência de sintomas indesejados.

Não é conhecido nenhum antídoto.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, antiagregantes plaquetários (excl. heparina), código ATC: B01AC21

Mecanismo de ação

O treprostínilo é um análogo da prostaciclina.

Exerce um efeito vasodilatador direto na circulação arterial sistémica e pulmonar e inibe a aglutinação das plaquetas.

Eficácia e segurança clínicas

Num ensaio clínico aleatorizado, multicêntrico e controlado, foram tratados um total de 105 doentes adultos do sexo masculino (53,3 %) e do sexo feminino (46,7 %) com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente ou recorrente após endarterectomia pulmonar (18-88 anos de idade, média de 64 anos). Os doentes tinham de ter uma HPTEC classificada como grave, conforme definido por um teste de marcha de 6 minutos (TM6M) não encorajado entre 150 m e 400 m e uma classificação na classe funcional III ou IV da Organização Mundial de Saúde/New York Heart Association (OMS/NYHA). Os doentes foram divididos em dois grupos de tratamento com treprostínilo (53 doentes com dose elevada e 52 com dose baixa, tratados com perfusão subcutânea (s.c.) durante um total de 24 semanas da forma descrita em seguida. No grupo de dose elevada, foi administrada aos doentes uma dose subcutânea através de uma bomba de perfusão que foi aumentada de uma dose de aproximadamente 1 para uma dose alvo de aproximadamente 30 ng/kg/min nas primeiras 12 semanas, seguida de 12 semanas de perfusão estável; no grupo de dose baixa, a dose alvo foi de aproximadamente 3 ng/kg/min, seguindo o mesmo esquema.

A análise de eficácia primária baseou-se na diferença individual entre os dados do TM6M na base de referência e após 24 semanas. O treprostínilo melhorou a distância no teste de marcha de seis minutos (DM6M) (teste de marcha de seis minutos: base de referência vs. 24 semanas de tratamento) numa média de 45,43 m no grupo de dose elevada versus 3,83 m no grupo de dose baixa ($p < 0,05$, ANCOVA). As medidas de eficácia secundária exploratória (baixa vs. elevada), após 24 semanas de tratamento, mostraram melhorias significativas na classe da New York Heart Association (NYHA), nos parâmetros hemodinâmicos (resistência vascular pulmonar média, tensão arterial pulmonar média, eficiência cardíaca média e índice cardíaco médio) e no valor mediano de pró-BNP (pró-peptídeo natriurético cerebral) a favor do grupo de dose elevada. Não se registaram diferenças significativas entre os dois grupos testados no número de doentes que apresentaram um «agravamento clínico», definido como uma redução da DM6M de 20 % em comparação com a base de referência, agravamento da classe funcional da NYHA e/ou hospitalização devido à HPTEC com a necessidade de tratamento específico adicional para a hipertensão pulmonar. O treprostínilo em dose elevada não mostrou alterações significativas na Pontuação de Dispneia de Borg (medida durante o TM6M) ou na

pontuação somada de Qualidade de Vida, avaliada pelo questionário Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Nos seres humanos, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são geralmente atingidas ao fim de 15 a 18 horas após o início da perfusão subcutânea ou intravenosa de treprostinilo. As concentrações plasmáticas de treprostinilo no estado estacionário são proporcionais à dose para taxas de perfusão de 2,5 a 125 ng/kg/min.

A semivida de eliminação aparente média após administração subcutânea variou entre 1,32 e 1,42 horas após perfusões de 6 horas, 4,61 horas após perfusões de 72 horas e 2,93 horas após perfusões com duração de pelo menos três semanas. O volume médio de distribuição do treprostinilo variou entre 1,11 e 1,22 l/kg, e a depuração plasmática variou entre 586,2 e 646,9 ml/kg/h. A depuração é menor em indivíduos obesos (IMC > 30 kg/m²).

Num estudo farmacocinético de administração crónica de sete dias realizado em 14 voluntários saudáveis com doses de treprostinilo entre 2,5 e 15 ng/kg/min administradas por perfusão subcutânea, as concentrações plasmáticas de treprostinilo no estado estacionário atingiram níveis máximos duas vezes (às 1h00 e 10h00, respetivamente) e níveis mínimos duas vezes (às 7h00 e 16h00, respetivamente). As concentrações máximas foram aproximadamente 20 % a 30 % superiores às concentrações mínimas.

Eliminação

Num estudo realizado em voluntários saudáveis utilizando treprostinilo radioativo [¹⁴C], 78,6 % e 13,4 % da dose radioativa subcutânea foram recuperados na urina e nas fezes, respetivamente, durante um período de 224 horas. Não foi observado nenhum metabolito principal único. Foram detetados cinco metabolitos na urina, variando entre 10,2 % e 15,5 % da dose administrada. Estes cinco metabolitos representaram um total combinado de 64,4 %. Três são produtos da oxidação da cadeia lateral 3-hidroxioceto, um é um derivado glucuroconjugado (treprostinilo glucuronido) e um não foi identificado. Apenas 3,7 % da dose foi recuperada na urina como medicamento precursor inalterado.

Um estudo *in vitro* não demonstrou potencial inibitório do treprostinilo para as isoenzimas do sistema microsomal hepático humano, citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A).

Além disso, a administração de treprostinilo não teve efeito indutor na proteína microsomal hepática, no conteúdo total do citocromo (CYP) P450 nem nas atividades das isoenzimas CYP1A, CYP2B e CYP3A.

Insuficiência hepática

Em doentes com hipertensão portopulmonar e insuficiência hepática ligeira (n=4) ou moderada (n=5), o treprostinilo na dose subcutânea de 10 ng/kg/min durante 150 minutos teve uma AUC_{0-24h} aumentada em 260 % e 510 %, respetivamente, em comparação com indivíduos saudáveis. A depuração em doentes com insuficiência hepática apresentou uma redução até 80 %, em comparação com adultos saudáveis (ver secção 4.2).

Doentes idosos

Numa análise multivariada de estudos agrupados, os doentes na faixa etária ≥65 anos registaram uma pequena redução na depuração plasmática de treprostinilo. No entanto, a maioria das publicações considerou tanto voluntários saudáveis como doentes com HAP. Os doentes com HPTEC foram raramente descritos. A estratificação por idade não foi realizada em nenhuma publicação. Como apenas alguns estudos referiram parâmetros PK, mas nenhum referiu a indicação HPTEC e dados PK, não existem informações disponíveis sobre a farmacocinética do treprostinilo em doentes idosos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução.

Em estudos de 13 e 26 semanas, perfusões subcutâneas contínuas de treprostínilo sódico causaram reações no local da perfusão em ratos e cães (edema/eritema, massas/inchaços, dor/sensibilidade ao toque). Foram observados efeitos clínicos graves (hipoatividade, vômitos, fezes soltas e edema no local da perfusão) e morte (associada a intussuscepções intestinais e prolapso retal) em cães aos quais foi administrada uma dose de ≥ 300 ng/kg/min. Foram medidos níveis plasmáticos médios de treprostínilo em estado estacionário de 7,85 ng/ml nesses animais. Podem ser alcançados níveis plasmáticos desta ordem em seres humanos tratados com perfusões de treprostínilo em doses >50 ng/kg/min.

Como não foi comprovada uma exposição contínua suficiente ao treprostínilo para nenhuma dosagem testada nos estudos reprodutivos em ratos, estes estudos podem ser insuficientes quanto aos possíveis efeitos sobre a fertilidade e o desenvolvimento pré-natal e pós-natal.

Não se realizaram estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico do treprostínilo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio
Ácido clorídrico
Metacresol
Hidróxido de sódio
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

3 anos

Após a primeira abertura

30 dias

Durante a utilização em perfusão subcutânea contínua

A estabilidade química, física e microbiana em recipiente para utilização única (seringa) de Trepulmix não diluído administrado por via subcutânea foi demonstrada durante 72 horas a 37 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições e tempo de conservação durante a utilização, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Trepulmix 1 mg/ml solução para perfusão: frasco para injetáveis de vidro transparente tipo I de 10 ml, selado com uma rolha de borracha revestida com teflon e com uma tampa amarela.

Trepulmix 2,5 mg/ml solução para perfusão: frasco para injetáveis de vidro transparente tipo I de 10 ml, selado com uma rolha de borracha revestida com teflon e com uma tampa azul.

Trepulmix 5 mg/ml solução para perfusão: frasco para injetáveis de vidro transparente tipo I de 10 ml, selado com uma rolha de borracha revestida com teflon e com uma tampa verde.

Trepulmix 10 mg/ml solução para perfusão: frasco para injetáveis de vidro transparente tipo I de 10 ml, selado com uma rolha de borracha revestida com teflon e com uma tampa vermelha.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburgo

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de abril de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viena
Áustria

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO – 1 mg/ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trepulmix 1 mg/ml solução para perfusão
treprostinilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução para perfusão contém 1 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).
Cada frasco para injetáveis com 10 ml contém 10 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Citrato de sódio, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, metacresol e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão.
Contém 1 frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não são necessárias condições especiais de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburgo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1419/001

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – 1mg/ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trepulmix 1 mg/ml solução para perfusão
treprostinilo
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg/10 ml

6. OUTRAS

SciPharm (Logotipo)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO – 2,5 mg/ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trepulmix 2,5 mg/ml solução para perfusão

Treprostínilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução para perfusão contém 2,5 mg de treprostínilo (como treprostínilo sódico).

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 25 mg de treprostínilo (como treprostínilo sódico).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Citrato de sódio, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, metacresol e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão.

Contém 1 frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não são necessárias condições especiais de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburgo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/1419/002

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

<Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.>

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – 2,5 mg/ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trepulmix 2,5 mg/ml solução para perfusão

treprostinilo

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

25 mg/10 ml

6. OUTRAS

SciPharm (Logotipo)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO – 5 mg/ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trepulmix 5 mg/ml solução para perfusão

Treprostínilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução para perfusão contém 5 mg de treprostínilo (como treprostínilo sódico).

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 50 mg de treprostínilo (como treprostínilo sódico).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Citrato de sódio, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, metacresol e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão.

Contém 1 frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não são necessárias condições especiais de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburgo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1419/003

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

<Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.>

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – 5 mg/ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trepulmix 5 mg/ml solução para perfusão

treprostinilo

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/10 ml

6. OUTRAS

SciPharm (Logotipo)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO – 10 mg/ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trepulmix 10 mg/ml solução para perfusão

Treprostinilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução para perfusão contém 10 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de treprostinilo (como treprostinilo sódico).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Citrato de sódio, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, metacresol e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão.

Contém 1 frasco para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não são necessárias condições especiais de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburgo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1419/004

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

<Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.>

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS – 10 mg/ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trepulmix 10 mg/ml solução para perfusão

treprostinilo

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/10 ml

6. OUTRAS

SciPharm (Logotipo)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Trepulmix 1 mg/ml solução para perfusão
Trepulmix 2,5 mg/ml solução para perfusão
Trepulmix 5 mg/ml solução para perfusão
Trepulmix 10 mg/ml solução para perfusão

treprostínilo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Trepulmix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Trepulmix
3. Como utilizar Trepulmix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Trepulmix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Trepulmix e para que é utilizado

O que é Trepulmix

A substância ativa do Trepulmix é o treprostínilo.

O treprostínilo pertence a um grupo de medicamentos que funcionam de modo semelhante às prostaciclina que ocorrem naturalmente. As prostaciclina são substâncias semelhantes às hormonas que reduzem a tensão arterial relaxando os vasos sanguíneos, fazendo-os alargar, o que permite que o sangue flua mais facilmente. As prostaciclina também podem ter influência na prevenção da coagulação do sangue.

Para que é utilizado Trepulmix

Trepulmix é utilizado no tratamento de doentes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) inoperável ou HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico (gravidade classificada na Classe Funcional (CF) III ou IV da OMS) para melhorar a capacidade de exercício e os sintomas da doença. A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica é uma condição em que a tensão arterial é muito elevada nos vasos sanguíneos entre o coração e os pulmões, causando falta de ar, tonturas, cansaço, desmaios, palpitações ou batimentos cardíacos anormais, tosse seca, dor no peito e tornozelos ou pernas inchados.

Como funciona o Trepulmix

Trepulmix reduz a tensão arterial dentro da artéria pulmonar, melhorando o fluxo sanguíneo e reduzindo a quantidade de trabalho que o coração tem de fazer. O fluxo sanguíneo melhorado leva a um maior fornecimento de oxigénio ao corpo e a uma tensão reduzida no coração, fazendo com que este funcione de forma mais eficaz. Trepulmix melhora os sintomas associados à HPTEC e a capacidade de exercício em doentes limitados em termos de atividade.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Trepulmix

Não utilize Trepulmix:

- se tem alergia ao treprostínilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se foi diagnosticado com uma doença denominada «doença veno-oclusiva pulmonar». Esta é uma doença na qual os vasos sanguíneos que transportam sangue através dos pulmões ficam inchados e obstruídos, resultando numa tensão mais elevada nos vasos sanguíneos entre o coração e os pulmões.
- se sofre de doença hepática grave.
- se tem um problema cardíaco, por exemplo:
 - um ataque cardíaco (enfarte do miocárdio) nos últimos seis meses
 - alterações graves na frequência cardíaca
 - doença coronária grave ou angina de peito instável
 - um defeito cardíaco diagnosticado, como uma válvula cardíaca defeituosa que faz com que o coração funcione mal
 - qualquer doença do coração que não esteja a ser tratada ou sob rigorosa observação médica
- se tem um elevado risco específico de hemorragia – por exemplo, úlceras ativas no estômago, lesões ou outras condições hemorrágicas.
- se teve um acidente vascular cerebral nos últimos 3 meses ou qualquer outra interrupção do fornecimento de sangue ao cérebro.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Trepulmix se:

- sofre de alguma doença hepática
- sofre de doença renal
- foi avisado de que é clinicamente obeso (IMC superior a 30 kg/m²)
- segue um regime alimentar pobre em sódio

Durante o tratamento com Trepulmix, informe o seu médico:

- se a sua tensão arterial diminuir (hipotensão).
- se sentir um rápido aumento de dificuldades respiratórias ou tosse persistente (isto pode estar relacionado com a congestão nos pulmões, asma ou outra condição), **consulte o seu médico imediatamente**.
- se tiver hemorragia excessiva, uma vez que o treprostínilo pode aumentar o risco, impedindo a coagulação do sangue.

Crianças e adolescentes

Trepulmix é contraindicado em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Trepulmix

Informe o seu médico se estiver a tomar/utilizar, tiver tomado/utilizado recentemente, ou se vier a tomar/utilizar outros medicamentos. Informe o seu médico se estiver a tomar:

- medicamentos utilizados para tratar a **tensão arterial elevada** (medicamentos anti-hipertensivos ou outros vasodilatadores).
- medicamentos utilizados para aumentar o **débito urinário** (diuréticos), incluindo a furosemida.
- medicamentos que interrompem a **coagulação do sangue** (anticoagulantes), como a varfarina, heparina ou produtos à base de óxido nítrico.
- quaisquer medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (**AINE**) (por exemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno).
- medicamentos que podem aumentar ou enfraquecer os efeitos de Trepulmix (p. ex., gemfibrozil, rifampicina, trimetoprim, deferasirox, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipericão), pois o seu médico pode necessitar de ajustar a dosagem de Trepulmix.

Gravidez e amamentação

Trepulmix não é recomendado se estiver grávida, planeia engravidar ou se pensa estar grávida, a menos que seja considerado essencial pelo seu médico. A segurança deste medicamento para utilização durante a gravidez não foi estabelecida.

A contraceção é altamente recomendada durante o tratamento com Trepulmix.

Trepulmix não é recomendado para utilização durante a amamentação, a menos que seja considerado essencial pelo seu médico. É aconselhável interromper a amamentação se Trepulmix lhe for prescrito, pois é desconhecido se este medicamento passa para o leite materno.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Trepulmix pode induzir tensão arterial baixa com tonturas ou desmaios. Se tal for o caso, não conduza nem utilize máquinas e aconselhe-se com o seu médico.

Trepulmix contém sódio

Informe o seu médico se estiver a seguir um regime alimentar com sódio controlado, para que essa informação seja tomada em consideração.

Trepulmix 1 mg/ml solução para perfusão

Este medicamento contém 36,8 mg de sódio (componente principal do sal de mesa/cozinha) por frasco para injetáveis. Isto equivale a 1,8 % da dose máxima diária recomendada de sódio na dieta para um adulto.

Trepulmix 2,5 mg/ml solução para perfusão

Este medicamento contém 37,3 mg de sódio (componente principal do sal de mesa/cozinha) por frasco para injetáveis. Isto equivale a 1,9 % da dose máxima diária recomendada de sódio na dieta para um adulto.

Trepulmix 5 mg/ml solução para perfusão

Este medicamento contém 39,1 mg de sódio (componente principal do sal de mesa/cozinha) por frasco para injetáveis. Isto equivale a 2,0 % da dose máxima diária recomendada de sódio na dieta para um adulto.

Trepulmix 10 mg/ml solução para perfusão

Este medicamento contém 37,4 mg de sódio (componente principal do sal de mesa/cozinha) por frasco para injetáveis. Isto equivale a 1,9 % da dose máxima diária recomendada de sódio na dieta para um adulto.

3. Como utilizar Trepulmix

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Trepulmix é administrado não diluído como perfusão subcutânea contínua (sob a pele) através de um pequeno tubo (cânula) localizado no abdómen ou na coxa.

Trepulmix é empurrado através da tubagem por uma bomba portátil.

Antes de sair do hospital ou da clínica, o seu médico dir-lhe-á como preparar o Trepulmix e a que velocidade a bomba deve administrar o treprostínio. Também lhe devem ser fornecidas informações sobre como utilizar a bomba corretamente e o que fazer se esta parar de funcionar. As informações também devem indicar quem contactar em caso de emergência.

A lavagem da linha de perfusão enquanto esta estiver conectada ao doente pode causar uma sobredosagem acidental.

Doentes adultos

Trepulmix está disponível em solução para perfusão de 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ou 10 mg/ml. O seu médico determinará a taxa de perfusão e a dose apropriada para a sua condição.

Doentes idosos

Não são necessários ajustes da dose especiais para estes doentes.

Doentes com doença hepática ou renal

O seu médico determinará a taxa de perfusão e a dose apropriada para a sua condição.

Taxa de perfusão

A taxa de perfusão pode ser reduzida ou aumentada individualmente **apenas sob supervisão médica**.

O objetivo de ajustar a taxa de perfusão é estabelecer uma taxa de manutenção eficaz que melhore os sintomas da HPTEC minimizando simultaneamente quaisquer efeitos indesejáveis.

Se os seus sintomas aumentarem ou se necessitar de repouso absoluto, ou se estiver limitado à sua cama ou cadeira, ou se alguma atividade física lhe causar desconforto e os seus sintomas ocorrerem durante o repouso, não aumente a sua dose sem aconselhamento médico. Trepulmix poderá já não ser suficiente para tratar a sua doença e poderá ser necessário outro tratamento.

Se utilizar mais Trepulmix do que deveria

Em caso de sobredosagem acidental de Trepulmix, pode sentir náuseas, vômitos, diarreia, tensão arterial baixa (tonturas, vertigens ou desmaios), vermelhidão na pele e/ou dores de cabeça.

Se algum destes efeitos se agravar, deve contactar o seu médico ou hospital imediatamente. O seu médico pode reduzir ou interromper a perfusão até que os sintomas desapareçam. Trepulmix solução para perfusão será posteriormente reintroduzido na dose recomendada pelo seu médico.

Se parar de utilizar Trepulmix

Utilize sempre Trepulmix conforme indicado pelo seu médico ou especialista hospitalar. Não interrompa a utilização de Trepulmix, a menos que o seu médico assim o tenha aconselhado.

A retirada abrupta ou reduções repentinas na dose de Trepulmix podem fazer com que a hipertensão arterial pulmonar retorne com possibilidade de deterioração rápida e grave da sua condição.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- alargamento dos vasos sanguíneos
- dor ao redor do local da perfusão
- reação ao redor do local da perfusão
- hemorragia ou hematomas ao redor do local da perfusão
- cefaleias
- náuseas
- diarreia
- dor na mandíbula

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- tonturas
- vertigens ou desmaios devido à tensão arterial baixa
- erupções na pele
- dores musculares (mialgia)
- dor nas articulações (artralgia)
- inchaço dos pés, dos tornozelos, das pernas ou retenção de líquidos
- afrontamentos
- dor nos braços e/ou nas pernas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- pálpebras inchadas (edema da pálpebra)
- indigestões
- vômitos
- comichão na pele
- exantema
- dores nas costas
- diminuição do apetite
- fadiga (cansaço)

Outros efeitos indesejáveis possíveis observados em doentes com hipertensão arterial pulmonar (HAP):

- episódios hemorrágicos como: hemorragia nasal, tosse com sangue, sangue na urina, sangramento das gengivas, sangue nas fezes.

Outros efeitos indesejáveis possíveis observados durante a prática clínica:

- infecção no local da perfusão
- abscesso no local da perfusão
- diminuição das células de coagulação sanguínea (plaquetas) no sangue (trombocitopenia)
- dor óssea
- erupções cutâneas com descoloração ou inchaços salientes
- infecção do tecido sob a pele (celulite)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).* Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Trepulmix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Um frasco para injetáveis de Trepulmix tem de ser utilizado ou eliminado no prazo de 30 dias após a primeira abertura.

Durante a perfusão subcutânea contínua, tem de ser utilizado um único recipiente (seringa) de Trepulmix não diluído no prazo de 72 horas.

Não utilize este medicamento se verificar algum dano no frasco para injetáveis, descoloração ou outros sinais de deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Trepulmix

A substância ativa é o treprostínilo.

Trepulmix 1 mg/ml solução para perfusão

Cada ml de solução contém 1 mg de treprostínilo (como sal de sódio).

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém 10 mg de treprostínilo (como sal de sódio).

Trepulmix 2,5 mg/ml solução para perfusão

Cada ml de solução contém 2,5 mg de treprostínilo (como sal de sódio).

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém 25 mg de treprostínilo (como sal de sódio).

Trepulmix 5 mg/ml solução para perfusão

Cada ml de solução contém 5 mg de treprostínilo (como sal de sódio).

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém 50 mg de treprostínilo (como sal de sódio).

Trepulmix 10 mg/ml solução para perfusão

Cada ml de solução contém 10 mg de treprostínilo (como sal de sódio).

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém 100 mg de treprostínilo (como sal de sódio).

Os outros componentes são:

Citrato de sódio, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, metacresol e água para preparações injetáveis. Ver secção 2 «Trepulmix contém sódio».

Qual o aspeto de Trepulmix e o conteúdo da embalagem

Trepulmix é uma solução transparente e incolor a ligeiramente amarela, disponível num frasco para injetáveis de vidro transparente de 10 ml, selado com uma rolha de borracha e uma tampa codificada por cores:

Trepulmix 1 mg/ml solução para perfusão

Trepulmix 1 mg/ml solução para perfusão tem uma tampa de borracha amarela.

Trepulmix 2,5 mg/ml solução para perfusão

Trepulmix 2,5 mg/ml solução para perfusão tem uma tampa de borracha azul.

Trepulmix 5 mg/ml solução para perfusão

Trepulmix 5 mg/ml solução para perfusão tem uma tampa de borracha verde.

Trepulmix 10 mg/ml solução para perfusão

Trepulmix 10 mg/ml solução para perfusão tem uma tampa de borracha vermelha.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburgo

Fabricante

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viena
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>