

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trepulmix 1 mg/ml raztopina za infundiranje
Trepulmix 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje
Trepulmix 5 mg/ml raztopina za infundiranje
Trepulmix 10 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Trepulmix 1 mg/ml raztopina za infundiranje

1 ml raztopine vsebuje 1 mg treprostinila (v obliki natrijeve soli).
Ena 10-ml viala raztopine vsebuje 10 mg treprostinila (v obliki natrijeve soli).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 10 ml viala vsebuje 36,8 mg (1,60 mmol) natrija.

Trepulmix 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje

1 ml raztopine vsebuje 2,5 mg treprostinila (v obliki natrijeve soli).
Ena 10-ml viala raztopine vsebuje 25 mg treprostinila (v obliki natrijeve soli).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 10 ml viala vsebuje 37,3 mg (1,62 mmol) natrija.

Trepulmix 5 mg/ml raztopina za infundiranje

1 ml raztopine vsebuje 5 mg treprostinila (v obliki natrijeve soli).
Ena 10-ml viala raztopine vsebuje 50 mg treprostinila (v obliki natrijeve soli).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 10-ml viala vsebuje 39,1 mg (1,70 mmol) natrija.

Trepulmix 10 mg/ml raztopina za infundiranje

1 ml raztopine vsebuje 10 mg treprostinila (v obliki natrijeve soli).
Ena 10-ml viala raztopine vsebuje 100 mg treprostinila (v obliki natrijeve soli).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 10 ml viala vsebuje 37,4 mg (1,63 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra brezbarvna do rahlo rumena raztopina brez vidnih delcev s pH 6,0–7,2 in osmolalnostjo od 253 do 284 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trepulmix je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s funkcionalnim razredom III ali IV po SZO in:

- neoperabilno kronično tromboembolično pljučno hipertenzijo (chronic thromboembolic pulmonary hypertension - CTEPH) ali
- vztrajno ali ponovno CTEPH po kirurškem zdravljenju za izboljšanje telesne zmogljivosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Trepulmix smejo uvesti in nadzorovati samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z zdravljenjem pljučne hipertenzije. Zdravljenje je treba začeti pod natančnim zdravniškim nadzorom v zdravstveni ustanovi, ki lahko nudi intenzivno nego.

Odmerjanje

Priporočena začetna hitrost infuzije je 1,25 ng/kg/min. Če bolnik ta začetni odmerek slabo prenaša, je treba hitrost infuzije zmanjšati na 0,625 ng/kg/min.

Prilagoditve odmerka

Hitrost infundiranja je treba prve štiri tedne zdravljenja pod zdravniškim nadzorom povečevati v korakih do 1,25 ng/kg/min na teden, nato pa v korakih do 2,5 ng/kg/min na teden.

Odmerek je treba prilagajati individualno in pod zdravniškim nadzorom, da se doseže vzdrževalni odmerek, pri katerem se simptomi izboljšajo in ki ga bolnik prenaša.

V fazi nadaljnjega spremljanja kliničnega preskušanja pri bolnikih s CTEPH je bil povprečni odmerek, dosežen po 12 mesecih, 31 ng/kg/min, po 24 mesecih 33 ng/kg/min, po 48 mesecih pa 39 ng/kg/min. Ustrezni največji odmerki, opaženi v kliničnem preskušanju, so bili 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min in 50 ng/kg/min.

Nenadna odtegnitev ali nenadno izrazito zmanjšanje odmerka treprostina lahko povzroči ponovni pojav simptomov kronične tromboembolične pljučne hipertenzije. Zato je priporočljivo, da se prekinitvi zdravljenja s treprostiniлом izognete in infundiranje po nenadnem nehotenem zmanjšanju odmerka ali prekinitvi čim prej znova začnete. Optimalno strategijo za ponovno uvedbo infuzije treprostina mora na podlagi posameznega primera določiti medicinsko usposobljeno osebje. V večini primerov je po prekinitvi do 4 ure infundiranje treprostina mogoče znova začeti pri isti hitrosti infundiranja; prekinitve do 24 ur lahko zahtevajo zmanjšanje odmerka za do 50 odstotkov odmerka pred prekinitvijo z naknadno titracijo do klinično učinkovitega odmerka. Daljša obdobja prekinitve lahko zahtevajo ponovno titriranje treprostina s še manjšimi pretoki. V vsakem primeru mora ponovno uvedbo treprostina nadzorovati zdravnik.

Posebne populacije

Okvara jeter

Začetni odmerek zdravila Trepulmix je treba zmanjšati na 0,625 ng/kg/min in nato odmerek previdno povečevati po korakih (glejte poglavje 5.2). Korake je mogoče zmanjšati na 0,625 ng/kg/min na povečanje odmerka, končno odločitev o povečanju odmerka pa sprejme nadzorni zdravnik.

Upoštevajte, da je „huda okvara jeter“ (razred C po Child-Pughovi klasifikaciji) navedena kot kontraindikacija za uporabo treprostina; glejte poglavje 4.3.

Okvara ledvic

Ker pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila opravljena nobena klinična študija, za bolnike z okvaro ledvic priporočila o zdravljenju niso določena. Ker se treprostini in njegovi presnovki izločajo predvsem skozi sečila, je pri zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic priporočljiva previdnost, da se preprečijo škodljive posledice, povezane z možnim povečanjem sistemske izpostavljenosti.

Starejši bolniki

Farmakokinetični podatki o treprostinilu pri starejših bolnikih niso voljo. Pri zdravljenju starejših bolnikov je potrebna previdnost zaradi večje pojavnosti okvare jeter in/ali ledvic.

Debeli bolniki

Zdravljenje debelih bolnikov (telesna masa $\geq 30\%$ nad idealno telesno maso) je treba začeti in povečevati z odmerki, izračunanimi na podlagi njihove idealne telesne mase. Za več informacij glejte poglavje 5.2.

Pediatrična populacija

Treprostinil ni namenjen za uporabo pri otrocih in mladostnikih za indikacijo CTEPH.

Način uporabe

Zdravilo Trepulmix je namenjeno za subkutano uporabo. Daje se nerazredčeno z neprekinjeno infuzijo s pomočjo podkožnega katetra z ambulantno infuzijsko črpalko.

Zdravstveni delavec, ki je odgovoren za zdravljenje, mora zagotoviti, da je bolnik popolnoma usposobljen in vešč uporabe izbranega pripomočka za infundiranje. Vsi bolniki morajo biti usposobljeni za pripravo infuzijskega rezervoarja s treprostinilom ter infuzijske dovajalne cevi in priključka. Bolniku morajo biti na voljo bodisi pisna navodila proizvajalca črpalke bodisi posebej prilagojen nasvet zdravnika, ki zdravilo predpisuje. To vključuje običajno potrebna dejanja za vnos zdravila, nasvet o upravljanju alarmov o zapori in drugih alarmov črpalke ter podrobnosti o tem, na koga se obrniti v nujnih primerih.

Da bi se izognili prekinitvam pri dovajanju zdravila, mora bolnik imeti dostop do rezervne infuzijske črpalke in kompletov za podkožno infundiranje za primer, da bi pri uporabi opreme prišlo do naključne okvare.

Ambulantna infuzijska črpalka, ki se uporablja za podkožno dajanje nerazredčenega zdravila Trepulmix, mora:

- biti majhna in lahka,
- omogočati prilagajanje hitrosti infundiranja v korakih po 0,002 ml/h ali manj,
- biti opremljena z alarmi za javljanje zapore, izpraznjenosti baterije, napake pri programiranju in nedelovanja motorja,
- biti točna do +/- 6 % programirane hitrosti dovajanja,
- biti gnana s pozitivnim tlakom (stalnim ali pulzirajočim).

Rezervoar mora biti narejen iz polipropilena ali stekla.

Bolniki morajo biti dobro usposobljeni za uporabo in programiranje črpalke ter priključitev in vzdrževanje infuzijskega kompleta.

Izpiranje infuzijske linije v času, ko je priključena na bolnika, lahko privede do nehotenega prevelikega odmerjanja. Za več informacij o simptomih in zdravljenju prevelikega odmerjanja glejte poglavje 4.9 tega dokumenta.

Zdravilo Trepulmix je na voljo v koncentracijah 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml in 10 mg/ml.

Pri podkožnem infundiranju se zdravilo Trepulmix dovaja brez nadaljnega redčenja s hitrostjo subkutanega infundiranja (ml/h), izračunano glede na bolnikov odmerek (ng/kg/min), telesno maso (kg) in koncentracijo zdravila Trepulmix (mg/ml) v viali, ki se uporablja. Pri uporabi se lahko posamezen rezervoar (brizga) nerazredčenega zdravila Trepulmix daje pri 37 °C do 72 ur. Hitrost subkutanega infundiranja se izračuna po naslednji formuli:

$$\text{Hitrost subkutanega infundiranja (ml/h)} = \frac{\text{Odmerek (ng/kg/min)} \times \text{Telesna masa (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Koncentracija zdravila Trepulmix v viali (mg/ml)}}$$

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

Da bi se izognili napakam pri izračunu zaradi zapletene formule, preverite spodnje preglednice za izračun odmerka. Za vsako koncentracijo zdravila je na voljo ena preglednica za izračun odmerka.

Primeri izračuna za *subkutano infundiranje*:

Primer 1:

Za 60-kg osebo se pri priporočenem začetnem odmerku 1,25 ng/kg/min pri uporabi vial z zdravilom Trepulmix v koncentraciji 1 mg/ml hitrost infundiranja izračuna na naslednji način:

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

Primer 2:

Za 65-kg osebo se pri odmerku 40 ng/kg/min pri uporabi vial z zdravilom Trepulmix v koncentraciji 5 mg/ml hitrost infundiranja izračuna na naslednji način:

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

V preglednici 1-1 so navedeni napotki za hitrost subkutanega infundiranja zdravila Trepulmix 1 mg/ml, ki ustreza odmerkom do 42,5 ng/kg/min za bolnike z različno telesno maso.

Preglednica 1-1:

Nastavitev hitrosti infundiranja (ml/h) s subkutano črpalko za zdravilo Trepulmix 1 mg/ml

Odmerek (ng/kg/min)	Bolnikova telesna masa (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	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

Osenčena območja označujejo največjo hitrost infundiranja, ki je mogoča pri menjavanju 3-ml brizge vsake tri dni.

V preglednici 1-2 so navedena navodila za hitrost subkutanega infundiranja zdravila Trepulmix 2,5 mg/ml, ki ustreza odmerkom do 42,5 ng/kg/min, za bolnike z različno telesno maso.

Preglednica 1-2:

Nastavitev hitrosti infundiranja (ml/h) s subkutano črpalko za zdravilo Trepulmix 2,5 mg/ml

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

Osenčena območja označujejo največjo hitrost infundiranja, ki je mogoča pri menjavanju 3-ml brizge vsake tri dni.

V preglednici 1-3 so navedena navodila za hitrost subkutanega infundiranja zdravila Trepulmix 5 mg/ml, ki ustreza odmerkom do 80 ng/kg/min, za bolnike z različno telesno maso.

Preglednica 1-3:

Nastavitev hitrosti infundiranja (ml/h) s subkutano črpalko za zdravilo Trepulmix 5 mg/ml

Odmerek (ng/kg/min)	Bolnikova telesna masa (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
12,5	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
17,5	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
20	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
25	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
27,5	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
30	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
32,5	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
35	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
37,5	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
40	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
42,5	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
45	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
47,5	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057

50	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
55	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
60	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
65	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
70	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
75	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
80	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096

Osenčena območja označujejo največjo hitrost infundiranja, ki je mogoča pri menjavanju 3-ml brizge vsake tri dni.

V preglednici 1-4 so navedena navodila za hitrost subkutanega infundiranja zdravila Trepulmix 10 mg/ml, ki ustreza odmerkom do 155 ng/kg/min, za bolnike z različno telesno maso.

Preglednica 1-4:

Nastavitev hitrosti infundiranja (ml/h) s subkutano črpalko za zdravilo Trepulmix 10 mg/ml

		Bolnikova telesna masa (kg)													
Odmerek (ng/kg/min)		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

Osenčena območja označujejo največjo hitrost infundiranja, ki jo podpira menjavanje 3-ml brizge vsake tri dni.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pulmonalna venookluzivna bolezen.
- Hudo dekompenzirano levostransko srčno popuščanje.
- Huda okvara jeter (stopnje C po Child-Pughovi klasifikaciji).
- Aktivna razjeda na prebavilih, intrakranialna krvavitev, gastrointestinalna poškodba ali druga gastrointestinalna krvavitev.
- Prirojene ali pridobljene okvare zaklopk s klinično pomembno disfunkcijo miokarda, ki ni povezana s pljučno hipertenzijo.
- Huda koronarna bolezen srca ali nestabilna angina.
- Miokardni infarkt v zadnjih šestih mesecih.
- Hude aritmije.
- Cerebrovaskularni dogodki (npr. prehodni ishemični napad, možganska kap) v zadnjih treh mesecih.
- Sočasna uporaba z drugimi prostanoidi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno zdravljenje

Pri odločitvi za uvedbo zdravljenja s treprostinihom je treba upoštevati veliko verjetnost, da bo neprekinjena infuzija potekala dolgotrajno. Zato je treba skrbno razmisliti o bolnikovi sposobnosti za prejemanje ter odgovornosti za stalni kateter in infuzijski pripomoček. Zdravstveni tim, ki je odgovoren za zdravljenje, mora zagotoviti, da je bolnik popolnoma usposobljen in večč uporabe izbranega pripomočka za infundiranje (glejte poglavje 4.2).

Treprostinil je močan pljučni in sistemski vazodilatator. Pri osebah z nizkim sistemskim arterijskim tlakom lahko zdravljenje s treprostinihom poveča tveganje za sistemsko hipotenzijo. Zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih s sistoličnim arterijskim tlakom, manjšim od 85 mmHg.

Pri kakršni koli spremembi odmerka se priporoča spremljanje sistema krvnega tlaka in srčne frekvence z navodili za ustavitev infundiranja, če bi se pojavili simptomi hipotenzije ali če bi bil ugotovljen sistolični krvni tlak 85 mmHg ali manj.

Če bi se pri bolniku med zdravljenjem s treprostinihom pojavil pljučni edem, bi morali razmisliti o možnosti sočasne pljučne venookluzivne bolezni. Zdravljenje je treba prekiniti, saj je pljučna venookluzivna bolezen kontraindikacija za zdravljenje s treprostinihom (glejte poglavje 4.3).

Kadar bi treprostinil lahko z zaviranjem agregacije trombocitov povečal tveganje za krvavitev, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Odtegnitev

Nenadna odtegnitev ali nenadno izrazito zmanjšanje odmerka treprostinila lahko povzroči ponovni pojav pljučne hipertenzije (glejte poglavje 4.2).

Posebne populacije

Pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic je potrebno previdno odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Ker se treprostinil in njegovi presnovki izločajo predvsem skozi sečila, je pri zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic priporočljiva previdnost, da se preprečijo škodljive posledice, povezane z možnim povečanjem sistemske izpostavljenosti (glejte poglavje 4.2).

Vsebnost natrija

Trepulmix 1 mg/ml raztopina za infundiranje

Zdravilo vsebuje 36,8 mg natrija na 10-mililitrsko vialo s koncentracijo 1 mg/ml, kar ustreza 1,8 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Trepulmix 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje

Zdravilo vsebuje 37,3 mg natrija na 10-mililitrsko vialo s koncentracijo 2,5 mg/ml, kar ustreza 1,9 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Trepulmix 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Zdravilo vsebuje 39,1 mg natrija na 10-mililitrsko vialo s koncentracijo 5 mg/ml, kar ustreza 2,0 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Trepulmix 10 mg/ml raztopina za infundiranje

Zdravilo vsebuje 37,4 mg natrija na 10-mililitrsko vialo s koncentracijo 10 mg/ml, kar ustreza 1,9 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Sočasna zdravila

Sočasno dajanje encimskih inhibitorjev citokroma P450 (CYP2C8) (npr. gemfibrozila) lahko privede do povečane izpostavljenosti (tako po C_{max} kot tudi po AUC) treprostini. Pri povečani izpostavljenosti obstaja verjetnost za večjo incidenco neželenih dogodkov, povezanih z dajanjem treprostini. Zato je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.5).

Sočasno dajanje encimskih induktorjev CYP2C8 (na primer rifampicina) lahko privede do zmanjšanja izpostavljenosti treprostini. Pri zmanjšani izpostavljenosti je verjetna manjša klinična učinkovitost. Zato je treba razmisliti o večjem odmerku treprostini (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Sočasna uporaba z diuretiki, antihipertenzivi ali drugimi vazodilatatorji

Sočasna uporaba treprostini z diuretiki, antihipertenzivi ali drugimi vazodilatatorji poveča tveganje za sistemsko hipotenzijo.

Sočasna uporaba z inhibitorji agregacije trombocitov, vključno z nesteroidnimi antirevmatiki in antikoagulantmi

Treprostini lahko zavira delovanje trombocitov. Sočasno dajanje treprostini z inhibitorji agregacije trombocitov, vključno z nesteroidnimi antirevmatiki, dajalci dušikovega oksida ali antikoagulantmi, lahko poveča tveganje za krvavitve. Bolnike, ki jemljejo antikoagulate, je treba natančno nadzorovati. Pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulate, se je treba izogibati sočasni uporabi drugih inhibitorjev trombocitov.

Sočasna uporaba z encimskimi induktorji/inhibitorji citokroma P450 (CYP2C8)

Gemfibrozil in drugi inhibitorji CYP2C8

Farmakokinetične študije pri ljudeh s peroralnim treprostinijev diolaminom so pokazale, da sočasna uporaba encimskega inhibitorja citokroma P450 (CYP2C8) podvoji izpostavljenost (tako po C_{max} kot tudi po AUC) treprostini. Če se bolnikovemu zdravljenju po fazi titriranja doda ali odvzame encimski inhibitor CYP2C8 (npr. gemfibrozil, trimetoprim in deferasiroks), je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka treprostini.

Rifampicin in drugi induktorji CYP2C8

Farmakokinetične študije pri ljudeh s peroralnim treprostinijev diolaminom so pokazale, da sočasna uporaba encimskega induktorja CYP2C8 rifampicina zmanjša (za približno 20 %) izpostavljenost treprostini. Če se bolnikovemu zdravljenju po fazi titriranja doda ali odvzame rifampicin, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka triprostini.

Tudi drugi encimski induktorji CYP2C8 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka) lahko privedejo do zmanjšane izpostavljenosti treprostini. Če se bolnikovemu zdravljenju po fazi titriranja doda ali odvzame inhibitor citokroma CYP2C8, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka triprostini.

Sočasna uporaba z bosentanom

V farmakokinetični študiji pri ljudeh, v kateri so sočasno dajali bosentan (250 mg/dan) in treprostinijev diolamin (peroralni odmerek 2 mg/dan), ni bila opažena nobena farmakokinetična interakcija med treprostini in bosentanom.

Sočasna uporaba s sildenafilom

V farmakokinetični študiji pri ljudeh, pri kateri so sočasno dajali sildenafil (60 mg/dan) in treprostinijev diolamin (peroralni odmerek 2 mg/dan), ni bila opažena nobena farmakokinetična interakcija med treprostini in sildenafilom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi treprostinih pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih glede vpliva na nosečnost niso zadostne (glejte poglavje 5.3). Treprostini se sme v nosečnosti uporabljati samo, če potencialna korist za mater odtehta potencialno tveganje za plod.

Ženske v rodni dobi

Pri zdravljenju s treprostinih se priporoča uporaba kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se treprostinih izloča v materino mleko. Doječe ženske, ki jemljejo treprostinih, morajo prenehati dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Treprostinih ima ob uvedbi blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To lahko spremljajo neželeni učinki, kot sta simptomatska sistemska hipotenzija ali omotica, ki lahko zmanjšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Poleg lokalnih učinkov, ki so posledica dajanja treprostinih s subkutano infuzijo, npr. bolečine na mestu infundiranja in reakcije na mestu infundiranja, so neželeni učinki treprostinih povezani s farmakološkimi lastnostmi prostaciklinov.

Preglednica s povzetkom neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni s preferenčnimi izrazi po MedDRA in razvrščeni po organskih sistemih MedDRA. Incidenca neželenih učinkov je izražena po naslednjih kategorijah: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostost
Bolezni živčevja	glavobol	Zelo pogosti
	omotica	Pogosti
Očesne bolezni	edem veke	Občasni
Srčne bolezni	vazodilatacija	Zelo pogosti
	hipotenzija	Pogosti
Bolezni prebavil	diareja	Zelo pogosti
	siljenje na bruhanje	Zelo pogosti
	dispepsija	Občasni
	bruhanje	Občasni
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	Pogosti
	pruritus	Občasni
	eksantem	Občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v čeljusti	Zelo pogosti
	mialgija, artralgijska	Pogosti
	bolečina v udih	Pogosti
	bolečine v hrbtu	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu infundiranja, reakcija na mestu infundiranja, krvavitev ali hematoma	Zelo pogosti
	edem	Pogosti
	rdečica	Pogosti

	zmanjšán tek	Občasni
	utrujenost	Občasni

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Treprostínil lahko zaradi učinka na agregacijo trombocitov poveča tveganje za krvavitve, na kar kaže povečana incidenca epistakse in gastrointestinalnih (GI) krvavitvev (vključno s krvavitvijo v prebavila, krvavitvijo iz danke, krvavitvijo iz dlesni in meleno) v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri pljučni arterijski hipertenziji (PAH).

Dogodki, opaženi v klinični praksi:

Poleg neželenih učinkov, o katerih so pri bolnikih s PAH poročali v kliničnih preskušanjih, so bili v obdobju po odobritvi uporabe treprostínila za druge indikacije opaženi naslednji dogodki. Ker je šlo za prostovoljna poročila iz populacije neznane velikosti, pogostnosti ni mogoče oceniti. Poročali so o naslednjih dogodkih: okužba na mestu infuzije, nastanek abscesa na mestu podkožne infuzije, trombocitopenija in bolečina v kosteh.

Poleg tega so redko poročali o generaliziranih izpuščajih, včasih makularnih ali papularnih, in celulitisu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V.*](#)

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja treprostínila vključujejo rdečico, glavobol, hipotenzijo, siljenje na bruhanje, bruhanje in drisko. Bolniki s simptomi prevelikega odmerjanja morajo po posvetovanju z zdravnikom nemudoma zmanjšati odmerek treprostínila, odvisno od resnosti simptomov, dokler niso simptomi prevelikega odmerjanja odpravljeni. Ponovno odmerjanje je treba uvesti previdno pod zdravniškim nadzorom, bolnike pa je treba skrbno spremljati glede ponovitve neželenih simptomov.

Antidot ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, inhibitorji agregacije trombocitov brez heparina
Oznaka ATC: B01AC21

Mehanizem delovanja

Treprostínil je analog prostaciklina.

Ima neposreden vazodilatacijski učinek na pljučni in sistemski arterijski obtok ter zavira agregacijo trombocitov.

Klinična učinkovitost in varnost

V randomiziranem, multicentričnem, kontroliranem kliničnem preskušanju so zdravili skupno 105 odraslih moških (53,3 %) in žensk (46,7 %) z neoperabilno CTEPH ali vztrajno ali ponovno CTEPH po pljučni endarteriektomiji (starih od 18 do 88 let, povprečno 64 let). CTEPH je morala biti pri bolnikih opredeljena kot huda, ocenjeno s 6-minutnim testom hoje (6MWT) od 150 do 400 m brez spodbujanja in funkcionalnim razredom III ali IV po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije/Newyorškega združenja za srce (SZO/NYHA). Bolnike so razdelili v dve skupini, zdravljeni s treprostínilom (53 bolnikov z velikim odmerkom in 52 bolnikov z majhnim odmerkom, zdravljenih s subkutano infuzijo skupno 24 tednov) na naslednji način. V skupini z velikim odmerkom so bolniki po infuzijski

črpalki prejemale subkutani odmerek, ki se je v prvih 12 tednih povečal s približno 1 ng/kg/min na ciljni odmerek približno 30 ng/kg/min, čemur je sledilo 12 tednov stabilne perfuzije; v skupini z majhnim odmerkom je bil ciljni odmerek po isti shemi približno 3 ng/kg/min.

Primarna analiza učinkovitosti je temeljila na individualnih razlikah v podatkih 6MWT ob izhodišču in po 24 tednih. Treprostiniil je razdaljo, prehojeno v šestih minutah (6MWT) (šestminutni test hoje ob izhodišču in po 24 tednih zdravljenja), pri skupini z velikim odmerkom izboljšal za povprečno 45,43 m, v skupini z majhnim odmerkom pa za 3,83 m ($p < 0,05$, ANCOVA). Raziskovalno merjenje sekundarne učinkovitosti (majhna ali velika) je po 24 tednih zdravljenja pokazalo pomembno izboljšanje funkcijskega razreda Newyorškega združenja za srce (NYHA), hemodinamskih parametrov (povprečne pljučne žilne upornosti, povprečnega pljučnega arterijskega tlaka, povprečnega srčnega pretoka in povprečnega srčnega indeksa) in medianega pro-BNP (vrednosti možganskega natriuretičnega peptida) v korist skupine z velikim odmerkom. Ugotovljene niso bile nobene pomembne razlike med obema testnima skupinama v številu bolnikov, pri katerih je prišlo do „kliničnega poslabšanja“, opredeljenega kot zmanjšanje 6MWD za 20 odstotkov glede na izhodišče, poslabšanje funkcionalnega razreda NYHA in/ali hospitalizacija zaradi CTEPH, pri kateri je bilo treba uvesti dodatno specifično zdravljenje pljučne hipertenzije. Pri uporabi treprostiniila v velikem odmerku se niso pokazale pomembne spremembe v oceni dispneje po Borgu (izmerjeni pri testu 6MWT) ali sešteti oceni kakovosti življenja, ocenjeni z minesotskim vprašalnikom o življenju s srčnim popuščanjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Pri ljudeh so plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja navadno dosežene po 15 do 18 urah od uvedbe subkutane ali intravenskega infundiranja treprostiniila. Plazemske koncentracije treprostiniila v stanju dinamičnega ravnovesja so pri hitrostih infundiranja od 2,5 do 125 ng/kg/min sorazmerne odmerku.

Srednji navidezni razpolovni čas izločanja po subkutanem dajanju je po 6-urnem infundiranju znašal od 1,32 do 1,42 ure, 4,61 ure po 72-urnem infundiranju in 2,93 ure po infundiranju, ki je trajalo najmanj tri tedne. Povprečni volumen porazdelitve triprostiniila je segal od 1,11 do 1,22 l/kg, plazemski očistek pa je znašal od 586,2 do 646,9 ml/kg/h. Očistek je bil manjši pri debelih preskušancih ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$).

V sedemdnevni kronični farmakokinetični študiji s 14 zdravimi prostovoljci, pri katerih je odmerek treprostiniila, ki so ga prejemale s subkutanim infundiranjem, znašal od 2,5 do 15 ng/kg/min, so koncentracije treprostiniila v stanju dinamičnega ravnovesja dosegle najvišjo vrednost dvakrat (ob 1. uri in 10. uri zjutraj), najnižjo vrednost pa prav tako dvakrat (ob 7. uri zjutraj in 4. uri popoldne). Najvišje koncentracije so presegale najnižje za približno 20 do 30 odstotkov.

Izločanje

V študiji, ki so jo z uporabo treprostiniila, radioaktivno označenega s [^{14}C], opravili pri zdravih prostovoljcih, se je z urinom in blatom v 224 urah izločilo 78,6 % in 13,4 % subkutane radioaktivnega odmerka treprostiniila. Ugotovili niso nobenega posameznega glavnega presnovka. V urinu so našli pet presnovkov, katerih deleži so segali od 10,2 % do 15,5 % prejetega odmerka. Teh pet presnovkov je skupaj predstavljalo 64,4 % danega odmerka treprostiniila. To so produkti oksidacije 3-hidroksiloktilne stranske verige, eden je glukurokonjugirani derivat (treprostiniiljev glukoronid), eden pa ni opredeljen. V urin se je nespremenjenega izločilo samo 3,7 % odmerka izhodiščnega zdravila.

Študija *in vitro* ni pokazala inhibitornega delovanja treprostiniila na izoencime humanega jetrnega mikrosomskega citokroma P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A).

Poleg tega dajanje treprostiniila ni povečalo ravni jetrnih mikrosomskih beljakovin, skupne vsebnosti citokroma (CYP P450) ali aktivnosti izoencimov CYP1A, CYP2B in CYP3A.

Jetrna insuficienca

Pri bolnikih s portopulmonalno hipertenzijo in blago ($n = 4$) ali zmerno ($n = 5$) jetrno insuficienco je imel treprostiniol v subkutani infuziji odmerka 10 ng/kg/min, ki je trajala 150 minut, AUC_{0-24h} , ki je bila za 260 % in 510 % večja kot pri zdravih preskušancih. Očistek je bil pri bolnikih z jetrno insuficienco za do 80 odstotkov manjši kot pri zdravih odraslih (glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki

V multivariantni analizi združenih študij se je pri bolnikih v starostni skupini ≥ 65 let očistek treprostiniola iz plazme rahlo zmanjšal. Vendar pa so v večini objav proučevali bodisi zdrave prostovoljce bodisi bolnike s PAH. Bolniki s CTEPH so bili redko opisani. V nobeni objavi niso izvedli starostne stratifikacije. Ker so v samo nekaterih študijah poročali o farmakokinetičnih parametrih, v nobeni pa hkrati o znakih CTEPH in farmakokinetičnih podatkih, podatki o farmakokinetiki treprostiniola pri starejših bolnikih niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V 13. in 26. tednu študij je neprekinjeno subkutano infundiranje natrijevega treprostiniola pri podganah in psih povzročilo reakcije na mestu infundiranja (edem/eritem, mase/otekline, bolečino/občutljivost na dotik). Pri psih so bili pri živalih, ki so prejemale > 300 ng/kg/min, opaženi hudi klinični učinki (hipoaktivnost, emeza, redko blato in edemi na mestu infundiranja) in smrt (povezana z intususcepcijami črevesja in rektalnim prolapsom). Pri teh živalih so bile izmerjene povprečne ravni plazemskega treprostiniola v stanju dinamičnega ravnovesja 7,85 ng/ml. Plazemske ravni tega reda so morda dosežene pri ljudeh, zdravljenih z infuzijami treprostiniola v odmerku > 50 ng/kg/min.

Ker ni bila stalno zadostna izpostavljenost treprostiniolu dokazana pri nobenem odmerku, preskušanjem v reproduktivnih študijah na podganah, te študije morda ne potrjujejo zadovoljivo učinkov na plodnost, prenatalni in postnatalni razvoj.

Dolgotrajnih študij pri živalih za ugotavljanje kancerogenega potenciala treprostiniola niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
klorovodikova kislina
metakrezol
natrijev hidroksid
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po prvem odprtju

30 dni

Med uporabo s kontinuirano subkutano infuzijo

Kemična, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo posameznega vsebnika (brizge) nerazredčenega odmerka zdravila Trepulmix, danega subkutano, je bila dokazana za 72 ur pri 37 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za čase in pogoje shranjevanja med uporabo glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trepulmix 1 mg/ml raztopina za infundiranje: 10 ml viala iz prosojnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim teflonskim zamaškom in opremljena z rumeno zaporko.

Trepulmix 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje 10 ml viala iz prosojnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim teflonskim zamaškom in opremljena z modro zaporko.

Trepulmix 5 mg/ml raztopina za infundiranje: 10 ml viala iz prosojnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim teflonskim zamaškom in opremljena z zeleno zaporko.

Trepulmix 10 mg/ml raztopina za infundiranje: 10 ml viala iz prosojnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim teflonskim zamaškom in opremljena z rdečo zaporko.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03. aprila 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca zdravila, odgovornega za sproščanje serij

Amomed Pharma GmbH
Storchengasse 1
1150 Wien
Avstrija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONASTA ŠKATLA – 1 mg/ml

1. IME ZDRAVILA

Trepulmix 1 mg/ml raztopina za infundiranje
treprostinil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 1 mg treprostinila (v obliki natrijevega treprostinilata).
Ena viala z 10 ml vsebuje 10 mg treprostinila (v obliki natrijevega treprostinilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, metakrezol in voda za
injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

Vsebuje 1 vialo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksenburg

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1419/001

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA VIALO – 1 mg/ml

1. IME ZDRAVILA

Trepulmix 1 mg/ml raztopina za infundiranje
treprostinil
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

SciPharm (logotip)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA – 2,5 mg/ml****1. IME ZDRAVILA**

Trepulmix 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje
treprostinil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 2,5 mg treprostinila (v obliki natrijevega treprostinilata).
Ena 10 ml viala vsebuje 25 mg treprostinila (v obliki natrijevega treprostinilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, metakrezol in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje
Vsebuje 1 vialo.

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksenburg

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1419/002

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

<Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.>

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI – 2,5 mg/ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trepulmix 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje

treprostinil

s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

25 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

SciPharm (logotip)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA – 5 mg/ml****1. IME ZDRAVILA**

Trepulmix 5 mg/ml raztopina za infundiranje

treprostinil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg treprostinila (v obliki natrijevega treprostinilata).

Ena 10 ml viala vsebuje 50 mg treprostinila (v obliki natrijevega treprostinilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, metakrezol in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

Vsebuje 1 vialo.

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luksenburg

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1419/003

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

<Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.>

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI – 5 mg/ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trepulmix 5 mg/ml raztopina za infundiranje

treprostinil

s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

SciPharm (logotip)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA – 10 mg/ml****1. IME ZDRAVILA**

Trepulmix 10 mg/ml raztopina za infundiranje
treprostinil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 10 mg treprostinila (v obliki natrijevega treprostinilata).
Ena 10 ml viala vsebuje 100 mg treprostinila (v obliki natrijevega treprostinilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, metakrezol in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje
Vsebuje 1 vialo.

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksenburg

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1419/004

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

<Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.>

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI – 10 mg/ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trepulmix 10 mg/ml raztopina za infundiranje

treprostinil

s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

SciPharm (logotip)

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Trepulmix 1 mg/ml raztopina za infundiranje
Trepulmix 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje
Trepulmix 5 mg/ml raztopina za infundiranje
Trepulmix 10 mg/ml raztopina za infundiranje

treprostinil

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Trepulmix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trepulmix
3. Kako uporabljati zdravilo Trepulmix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trepulmix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Trepulmix in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Trepulmix

Učinkovina v zdravilu Trepulmix je treprostinil.

Treprostinil spada v skupino zdravil, ki delujejo podobno kot naravni prostaciklini. Prostaciklini so hormonom podobne snovi, ki znižujejo krvni tlak tako, da sproščajo krvne žile in povzročijo njihovo razširitev, kar omogoča lažji pretok krvi. Prostaciklini lahko tudi zavirajo strjevanje krvi.

Za zdravljenje česa se uporablja zdravilo Trepulmix

Zdravilo Trepulmix se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilno kronično tromboembolično pljučno hipertenzijo (CTEPH) ali vztrajno ali ponovno CTEPH po kirurškem zdravljenju (resnost, opredeljena s funkcionalnim razredom III ali IV po SZO) za izboljšanje telesne zmogljivosti in zmanjšanje simptomov bolezni. Kronična tromboembolična pljučna hipertenzija je stanje, pri katerem je krvni tlak v krvnih žilah med srcem in pljuči previsok, kar povzroči kratko sapo, omotico, utrujenost, omedlevico, palpitacije ali nenormalen srčni utrip, suh kašelj, bolečino v prsnem košu in otekle gležnje ali noge.

Kako zdravilo Trepulmix deluje

Zdravilo Trepulmix znižuje krvni tlak v pljučni arteriji tako, da izboljša pretok krvi in zmanjša delovno obremenitev srca. Izboljšani pretok krvi poveča oskrbo telesa s kisikom in razbremeni srce, zato srce deluje učinkoviteje. Zdravilo Trepulmix zmanjšuje simptome, povezane s CTEPH, in zmožnost telesne dejavnosti pri bolnikih, ki zmorejo biti le omejeno dejavni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trepulmix

Ne uporabljajte zdravila Trepulmix:

- če ste alergični na treprostinil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);

- če so vam postavili diagnozo bolezni, imenovane „pljučna venookluzivna bolezen“. To je bolezen, pri kateri krvne žile, ki prenašajo kri skozi vaša pljuča, otečejo in se zamašijo, zaradi česar se zviša tlak v krvnih žilah med srcem in pljuči;
- če imate hudo bolezen jeter;
- če imate težave s srcem, na primer:
 - srčni napad (miokardni infarkt) v zadnjih šestih mesecih,
 - hude spremembe srčnega utripa,
 - hudo koronarno bolezen srca ali nestabilno angino,
 - ugotovljeno okvaro srca, npr. puščajočo srčno zaklopko, ki povzroča slabo delovanje srca,
 - katero koli bolezen srca, ki ni zdravljena ali pod skrbnim zdravniškim nadzorom;
- če vas posebej močno ogroža krvavitev – npr. aktivne razjede na želodcu, poškodbe ali druga stanja s krvavitvijo;
- če ste v zadnjih treh mesecih prestali možgansko kap ali katero koli drugo prekinitev oskrbe možganov s krvjo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Trepulmix se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate katero koli bolezen jeter,
- imate bolezen ledvic,
- so vas opozorili, da ste bolezensko debeli (ITM večji od 30 kg/m²),
- ste na dieti z malo natrija.

Med zdravljenjem z zdravilom Trepulmix povejte zdravniku:

- če se vaš krvni tlak zniža (hipotenzija),
- če se soočate s hitrim poslabševanjem vaših težav z dihanjem ali vztrajnim kašljem (to je lahko povezano z zastoji v pljučih ali astmo ali drugim stanjem), **se nemudoma posvetujte z zdravnikom;**
- če čezmerno krvavitev, saj lahko treprostini s preprečevanjem strjevanja krvi poveča tveganje.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Trepulmix se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Trepulmix

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete/uporabljate, ste pred kratkim jemali/uporabljali ali pa boste morda začeli jemati/uporabljati katero koli drugo zdravilo. Povejte zdravniku, če jemljete:

- zdravila za zdravljenje **visokega krvnega tlaka** (antihipertenzive ali druge vazodilatatorje),
- zdravila za povečanje **odvajanja vode** (diuretike), vključno s furosemidom,
- zdravila, ki preprečujejo **strjevanje krvi** (antikoagulate), npr. varfarin, heparin ali zdravila na osnovi dušikovega oksida,
- katero koli nesteroidno protivnetno (**NSAID** – nonsteroidal anti-inflammatory drugs) zdravilo (npr. acetilsalicilno kislino, ibuprofen),
- zdravila, ki lahko povečajo ali zmanjšajo učinke zdravila Trepulmix (npr. gemfibrozil, rifampicin, trimetoprim, deferasiroks, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka), saj bo vaš zdravnik morda moral prilagoditi odmerjanje zdravila Trepulmix.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Trepulmix ni priporočljivo, če ste noseči, načrtujete zanositev ali menite, da bi lahko bili noseči, razen če vaš zdravnik meni, da je zdravilo nujno. Varnost tega zdravila za uporabo med nosečnostjo ni dokazana.

Pri zdravljenju z zdravilom Trepulmix se močno priporoča uporaba kontracepcije.

Zdravilo Trepulmix ni priporočljivo uporabljati pri dojenju, razen če vaš zdravnik meni, da je zdravilo nujno. Priporočamo vam, da ob predpisanem zdravilu Trepulmix prenehate dojit, saj ni znano, ali prehaja v materino mleko.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Trepulmix lahko povzroči nizek krvni tlak z omotico ali omedlevico. V takem primeru ne vozite in ne upravljajte strojev ter se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Trepulmix vsebuje natrij

Povejte zdravniku, če uživate prehrano z nadzorovanim vnosom natrija. Zdravnik bo to upošteval.

Trepulmix 1 mg/ml raztopina za infundiranje

To zdravilo vsebuje 36,8 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v eni viali. To ustreza 1,8 % priporočenega največjega dnevnega prehrabnega vnosa natrija za odraslega.

Trepulmix 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje

To zdravilo vsebuje 37,3 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v eni viali. To ustreza 1,9 % priporočenega največjega dnevnega prehrabnega vnosa natrija za odraslega.

Trepulmix 5 mg/ml raztopina za infundiranje

To zdravilo vsebuje 39,1 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v eni viali. To ustreza 2,0 % priporočenega največjega dnevnega prehrabnega vnosa natrija za odraslega.

Trepulmix 10 mg/ml raztopina za infundiranje

To zdravilo vsebuje 37,4 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v eni viali. To ustreza 1,9 % priporočenega največjega dnevnega prehrabnega vnosa natrija za odraslega.

3. Kako uporabljati zdravilo Trepulmix

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Trepulmix se daje nerazredčeno v obliki neprekinjene subkutane infuzije (pod kožo) po majhni cevki (kanili), ki se uvede v trebuh ali stegno.

Zdravilo Trepulmix skozi cevko potiska prenosna črpalka.

Preden zapustite bolnišnico ali kliniko, vam bo zdravnik povedal, kako pripraviti zdravilo Trepulmix in s kakšno hitrostjo mora črpalka dovajati treprostinil. Posredovane vam bodo tudi informacije o pravilni uporabi črpalke in o tem, kaj storiti, če črpalka preneha delovati. Te informacije vam morajo povedati tudi, na koga se obrniti v nujnih primerih.

Izpiranje infuzijske linije v času, ko je priključena na bolnika, lahko povzroči nehoteno preveliko odmerjanje.

Odrasli

Zdravilo Trepulmix je na voljo v obliki 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ali 10 mg/ml raztopine za infundiranje. Zdravnik bo določil hitrost infuzije in odmerek, primeren za vaše stanje.

Starejši bolniki

Posebno prilagajanje odmerka ni potrebno.

Bolniki s hudimi obolenji jeter ali ledvic

Zdravnik bo določil hitrost infuzije in odmerek, primeren za vaše stanje.

Hitrost infundiranja

Hitrost infundiranja se lahko individualno zmanjša ali poveča **samo pod zdravniškim nadzorom**.

Namen prilagajanja hitrosti infundiranja je vzpostaviti učinkovito vzdrževalno hitrost, ki bo izboljšala simptome CTEPH, obenem pa karseda zmanjšala neželene učinke.

Če se vaši simptomi okrepijo ali potrebujete popolno mirovanje ali ste vezani na posteljo ali stol ali če kakršnakoli telesna dejavnost povzroči neudobje in se vaši simptomi pojavijo v mirovanju, ne povečajte odmerka brez zdravniškega nasveta. Zdravilo Trepulmix morda ne bo več zadostno za zdravljenje vaše bolezni in bo potrebno drugo zdravljenje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Trepulmix, kot bi smeli

Če ste pomotoma odmerili preveč zdravila Trepulmix, se lahko pojavijo siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, nizek krvni tlak (omotica, vrtoglavica ali omedlevica), rdečica kože in/ali glavoboli.

Če postane katerikoli od teh učinkov hud, se nemudoma obrnite na zdravnika ali bolnišnico. Zdravnik lahko infuzijo zmanjša ali prekine, dokler simptomi ne izginejo. Zdravilo Trepulmix raztopina za infundiranje bo nato ponovno uvedeno v odmerku, ki ga bo priporočil zdravnik.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Trepulmix

Zdravilo Trepulmix vedno uporabljajte, kot vam je naročil zdravnik ali bolnišnični specialist. Zdravila Trepulmix ne prenehajte jemati, razen če vam tega ne naroči zdravnik.

Nenadna odtegnitev ali zmanjšanje odmerka zdravila Trepulmix lahko povzroči ponovitev pljučne arterijske hipertenzije, kar lahko privede do hitrega in hudega poslabšanja stanja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- razširitev krvnih žil,
- bolečina okoli mesta infundiranja,
- reakcija okoli mesta infundiranja,
- krvavitev ali modrice okoli mesta infundiranja,
- glavobol,
- slabost,
- driska,
- bolečina v čeljusti.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- omotica,
- vrtoglavica ali omedlevica zaradi nizkega krvnega tlaka,
- kožni izpuščaji,
- bolečine v mišicah (mialgija),
- bolečine v sklepih (artralgija),
- otekanje stopal, gležnjev, nog ali zastajanje tekočine
- vročinski oblivi,
- bolečine v rokah in/ali nogah.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- otekle veke (edem veke),
- prebavne motnje,
- bruhanje,
- srbenje kože,
- eksantem,

- bolečine v hrbtu,
- zmanjšan tek,
- utrujenost.

Drugi možni neželeni učinki, opaženi pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH):

- epizode krvavitve, npr. krvavitev iz nosu, izkašljevanje krvi, kri v urinu, krvavitev iz dlesni, kri v blatu.

Drugi možni neželeni učinki, opaženi med klinično prakso:

- okužba na mestu infuzije,
- absces na mestu infuzije,
- zmanjšanje števila celic za strjevanje krvnih celic (trombocitov) v krvi (trombocitopenija),
- bolečine v kosteh,
- kožni izpuščaji z obarvanjem ali bunčicami,
- okužba tkiva pod kožo (celulitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).^{*} S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Trepulmix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Vialo zdravila Trepulmix morate uporabiti ali zavreči v 30 dneh po prvem odpiranju.

Med neprekinjeno podkožno infuzijo je treba posamezen rezervoar (brizgo) nerazredčenega zdravila Trepulmix uporabiti v 72 urah.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite poškodbo vial, obarvanje ali druge znake kvarjenja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Trepulmix

- Učinkovina je treprostiniil
- Trepulmix 1 mg/ml raztopina za infundiranje
1 ml raztopine vsebuje 1 mg treprostiniila (v obliki natrijeve soli).
Ena 10 ml viala raztopine vsebuje 10 mg treprostiniila (v obliki natrijeve soli).
- Trepulmix 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje
1 ml raztopine vsebuje 2,5 mg treprostiniila (v obliki natrijeve soli)
Ena 10 ml viala raztopine vsebuje 25 mg treprostiniila (v obliki natrijeve soli).
- Trepulmix 5 mg/ml raztopina za infundiranje
1 ml raztopine vsebuje 5 mg treprostiniila (v obliki natrijeve soli)
Ena 10 ml viala raztopine vsebuje 50 mg treprostiniila (v obliki natrijeve soli).

Trepulmix 10 mg/ml raztopina za infundiranje

1 ml raztopine vsebuje 10 mg treprostinila (v obliki natrijeve soli)

Ena 10 ml viala raztopine vsebuje 100 mg treprostinila (v obliki natrijeve soli).

Druge sestavine so:

- natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, metakrezol in voda za injekcije (glejte poglavje 2, „Zdravilo Trepulmix vsebuje natrij“).

Izgled zdravila Trepulmix in vsebina pakiranja

Zdravilo Trepulmix je bistra brezbarvna do rahlo rumena raztopina, ki je na voljo v 10 ml viali iz prosojnega stekla, zaprti z gumijastim zamaškom in barvno kodirano zaporko:

Trepulmix 1 mg/ml raztopina za infundiranje

Trepulmix 1 mg/ml raztopina za infundiranje ima rumeno gumijasto zaporko.

Trepulmix 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje

Trepulmix 2,5 mg/ml raztopina za infundiranje ima modro gumijasto zaporko.

Trepulmix 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Trepulmix 5 mg/ml raztopina za infundiranje ima zeleno gumijasto zaporko.

Trepulmix 10 mg/ml raztopina za infundiranje

Trepulmix 10 mg/ml raztopina za infundiranje ima rdečo gumijasto zaporko.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksenburg

Proizvajalec

Amomed Pharma GmbH
Storchengasse 1
1150 Wien
Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.