

1. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió
Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió
Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió
Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió

1 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.
10 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

36,8 mg (0,60 mmol) nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió

2,5 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.
25 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

37,3 mg (1,62 mmol) nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió

5 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.
50 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

39,1 mg (1,70 mmol) nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

10 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.
100 mg treprosztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

37,4 mg (1,63 mmol) nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Tiszta, színtelen vagy halványsárga színű, látható részecskéktől mentes oldat 6,0–7,2 közötti pH-értékkel és 253-284 mOsm/kg közötti ozmolalitásértékkel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Trepulmix felnőtt betegek kezelésére javallott a fizikai terhelhetőség növelése céljából a WHO szerinti III-as vagy IV-es funkcionális osztályba sorolt alábbi betegségekben:

- inoperábilis chronicus thromboemboliás pulmonalis hypertonia (CTEPH), illetve
- műtéti kezelés utáni persistens vagy recurrens CTEPH-ban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Trepulmix-kezelést a pulmonalis hypertonia kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és figyelemmel kísérnie. A kezelést szoros orvosi felügyelet alatt, intenzív ellátás biztosítására képes egészségügyi intézményben kell végezni.

Adagolás

A javasolt kezdő infúziósebesség 1,25 ng/ttkg/perc. Amennyiben a beteg nem tolerálja a kezdő dózist, az infúzió sebességét 0,625 ng/ttkg/perc értékre kell csökkenteni.

Dózismódosítás

Orvosi felügyelet mellett az infúzió sebességét a kezelés első négy hete során hetente legfeljebb 1,25 ng/ttkg/perc értékkel, ezt követően pedig hetente legfeljebb 2,5 ng/ttkg/perc értékkel kell növelni.

Az adagot személyre szabottan és orvosi felügyelet alatt úgy kell beállítani, hogy egy olyan fenntartó adagot érjenek el, amelynél a tünetek javulnak és amelyet a beteg tolerál.

Egy CTEPH-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálat utánkövetési fázisában az átlagos dózis 12 hónap elteltével 31 ng/ttkg/perc, 24 hónap elteltével 33 ng/ttkg/perc, 48 hónap elteltével pedig 39 ng/ttkg/perc volt. A klinikai vizsgálatban az ennek megfelelő maximális adag a fenti sorrendben 52 ng/ttkg/perc, 54 ng/ttkg/perc és 50 ng/ttkg/perc volt.

A treprosztilin adagjának hirtelen megvonása vagy gyors, jelentős csökkentése a chronicus thromboemboliás pulmonalis hypertonia tüneteinek rosszabbodását (rebound) eredményezheti. Ezért a treprosztilin-kezelés leállításának kerülése, illetve véletlenül bekövetkező hirtelen dóziscsökkentés vagy kihagyás után az infúzió mielőbbi újraindítása javasolt. A treprosztilin-infúzió újraindításának optimális stratégiáját betegenként egyedileg, képzett egészségügyi szakembernek kell meghatároznia. A legtöbb esetben – legfeljebb 4 órás megszakítást követően – a treprosztilin-infúzió újraindítása történhet azonos dózis alkalmazásával; a 24 órát meg nem haladó megszakítás a legutóbbi adag akár 50%-os csökkentését is teheti szükségessé, amelyet a klinikailag hatásos dózissal történő titrálás követ. Ennél hosszabb ideig tartó megszakítás esetén a treprosztilin adagjának újratitrálására lehet szükség, még alacsonyabb infúziós sebességgel kezdve. A treprosztilin-kezelés újraindítását minden esetben orvosi felügyelet mellett kell végezni.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A Trepulmix kezdő adagja ilyenkor kisebb, 0,625 ng/ttkg/perc, és óvatosan fokozatos dózisemelés kell végezni (lásd 5.2 pont). A dózisznövelés alkalmanként 0,625 ng/ttkg/perc értékre csökkenthető, és az adag növelésének mértékével kapcsolatos, végleges döntést a kezelést felügyelő orvosnak kell meghoznia.

Megjegyzendő, hogy a „Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C osztály)” szerepel a treprosztilin ellenjavallatai között, lásd 4.3 pont.

Vesekárosodás

Mivel vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek klinikai vizsgálatokat, ilyen betegek esetében kezelési ajánlásokat nem fogalmaztak meg. Mivel a treprosztilin és metabolitjai főként a

vizelettel választódnak ki, körültekintésre van szükség a vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésekor annak érdekében, hogy megelőzzék a szisztémás expozíció lehetséges megnövekedésével kapcsolatos, káros következményeket.

Idősek

A treprostinil időseknél történő alkalmazására vonatkozóan farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre. Az idős betegeknél előforduló vese- és/vagy májkárosodás nagyobb incidenciája miatt a kezelésük során óvatossággal kell eljárni.

Elhízott betegek

Az elhízott betegek (az ideális testtömeget legalább 30%-os mértékben meghaladó testtömegű betegek) kezelését az ideális testtömeg alapján kiszámított dózissal kell megkezdeni, majd növelni. További információért lásd az 5.2 pontot.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszernek gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása a CTEPH indikációjában.

Az alkalmazás módja

A Trepulmix szubkután alkalmazandó. Hígítás nélkül, folyamatos infúzióban kell beadni szubkután katéteren keresztül, ambuláns infúziós pumpa használatával.

A kezelésért felelős egészségügyi szakembernek gondoskodnia kell arról, hogy a beteg teljes körű felvilágosításban részesüljön és alkalmas legyen a kiválasztott infúziós eszköz használatára. A betegeket meg kell tanítani a treprostinil infúziós tartály előkészítésére és az infúziós vezeték és csatlakozás légtelenítésére. A pumpa írásos gyártói útmutatóját vagy a felíró orvos személyre szabott útmutatását biztosítani kell a betegeknél. Ebben be kell mutatni a gyógyszerbeadás szokásos (problémamentes) folyamatát, az elzáródások és egyéb pumpariasztások kezelésének módjára vonatkozó tanácsokat, valamint azt, hogy vészhelyzetben kihez lehet fordulni.

A gyógyszerbeadás megszakadásának elkerülése érdekében a betegnek hozzáférést kell biztosítani egy tartalék infúziós pumpához és szubkután infúziós szerelékhez a készülék véletlen meghibásodása esetére.

A hígítatlan Trepulmix szubkután beadására használt ambuláns infúziós pumpának meg kell felelnie az alábbi követelményeknek:

- kis méretű és könnyű,
- képes 0,002 ml/órás vagy annál kisebb lépésekben módosítani az infúzió sebességét,
- rendelkezik riasztással elzáródás, akkumulátorlemerülés, programozási hiba és motormeghibásodás esetére,
- pontos a programozott gyógyszerleadási sebesség $\pm$ 6%-os tartományán belül,
- pozitív nyomással (folyamatos vagy pulzatilis) működik.

A tartálynak polipropilénből vagy üvegből kell lennie.

A beteget alaposan meg kell tanítani a pumpa használatára és programozására, valamint az infúziós szerelék csatlakoztatására és kezelésére.

A beteghez csatlakoztatott infúziós vezeték átöblítése véletlen túladagolást eredményezhet. A túladagolás tüneteivel és kezelésével kapcsolatosan további információ a jelen dokumentum 4.9 pontjában található.

A Trepulmix 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml és 10 mg/ml koncentrációkban kerül forgalomba.

Szubkután infúzióként a Trepulmix-et további hígítás nélkül, a beteg dózisa (ng/ttkg/perc), testtömege (kg) és az alkalmazott Trepulmix hatáserőssége (mg/ml injekciós üveg) alapján kiszámított szubkután infúziós sebességgel (ml/óra) kell beadni. Használat közben egy tartály (fecskendő) hígítatlan

Trepulmix-et 37 °C-on legfeljebb 14 napon keresztül lehet alkalmazni. A szubkután infúziós sebességet az alábbi képlet alapján kell kiszámítani:

$$\text{Szubkután infúziós sebesség (ml/óra)} = \frac{\text{Dózis (ng/ttkg/min)} \times \text{testtömeg (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Trepulmix injekciós üveg hatáserőssége (mg/ml)}}$$

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

Az összetett képletből adódó számítási hibák elkerülése érdekében, kérjük, tekintse meg az alábbi dózisszámítási táblázatokat. Minden egyes hatáserősséghez külön dózisszámítási táblázat található.

Példa a *szubkután infúzió* kiszámítására:

1. példa:

Egy 60 kg-os testtömegű betegnél, 1,25 ng/ttkg/perc javasolt kezdő dózis és az 1 mg/ml hatáserősségű Trepulmix alkalmazása esetén az infúziós sebesség kiszámítása az alábbiak szerint történik:

$$\text{Szubkután infúziós sebesség (ml/óra)} = \frac{1,25 \text{ ng/ttkg/perc} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/óra}$$

2. példa:

Egy 65 kg-os testtömegű betegnél, 40 ng/ttkg/perc dózis és az 5 mg/ml hatáserősségű Trepulmix alkalmazása esetén az infúziós sebesség kiszámítása az alábbiak szerint történik:

$$\text{Szubkután infúziós sebesség (ml/óra)} = \frac{40 \text{ ng/ttkg/perc} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/óra}$$

Az 1-1. táblázat az 1 mg/ml-es Trepulmix szubkután infúziós sebességek kiszámításához nyújt útmutatást különböző testtömegű betegek számára, 42,5 ng/ttkg/perc megfelelő dóziséig.

1-1. táblázat:

Szubkután pumpa infúziós sebessége (ml/óra) 1 mg/ml hatáserősségű Trepulmix esetén

		Beteg testtömege (kg)															
Dózis (ng/ttkg/perc)		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

Az 1-2. táblázat az 2,5 mg/ml-es Trepulmix szubkután infúziós sebességek kiszámításához nyújt útmutatást különböző testtömegű betegek számára, 42,5 ng/ttkg/perc megfelelő dózissal.

1-2. táblázat:

Szubkután pumpa infúziós sebessége (ml/óra) 2,5 mg/ml hatáserősségű Trepulmix esetén

Dózis (ng/ttkg/perc)	Beteg testtömege (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
6,25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
7,5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,017	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	0,025	0,026	0,028	0,030	0,033
13,75	0,008	0,010	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034
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	0,033	0,035	0,037
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

Az 1-3. táblázat az 5 mg/ml-es Trepulmix szubkután infúziós sebességek kiszámításához nyújt útmutatást különböző testtömegű betegek számára, 80 ng/ttkg/perc megfelelő dózissal.

1-3. táblázat:

Szubkután pumpa infúziós sebessége (ml/óra) 5 mg/ml hatáserősségű Trepulmix esetén

Dózis (ng/ttkg/perc)	Beteg testtömege (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

Az 1-4. táblázat az 10 mg/ml-es Trepulmix szubkután infúziós sebességek kiszámításához nyújt útmutatást különböző testtömegű betegek számára, 155 ng/ttkg/perc megfelelő dózissal.

1-4. táblázat:

Szubkután pumpa infúziós sebessége (ml/óra) 10 mg/ml hatáserősségű Trepulmix esetén

Beteg testtömege (kg)															
Dózis (ng/ttkg/perc)	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	

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Pulmonalis venoocclusiv betegség.
- Súlyos dekompenzált balszívfél-elégtelenség.
- Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C. osztály).
- Aktív gastrointestinalis fekély, intracranialis vérzés, gastrointestinalis sérülés vagy egyéb gastrointestinalis vérzés.
- Congenitalis vagy szerzett billentyűelváltozások klinikailag releváns myocardialis dysfunctióval, amely nem a pulmonalis hypertonia következménye.
- Súlyos coronaria-betegség vagy instabil angina.
- Myocardialis infarctus az utóbbi hat hónapban.
- Súlyos arrhythmia.
- Cerebrovascularis események (pl. tranziens ischaemiás attack, stroke) az utóbbi három hónapban.
- Egyéb prosztanoidok egyidejű alkalmazása.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános kezelés

A treprostinil-kezelés megkezdésére vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni, hogy a folyamatos infúziót nagy valószínűséggel hosszú ideig kell folytatni. Ezért gondosan mérlegelni kell, hogy a beteg képes-e elfogadni egy állandó katétert és infúziós eszközt, illetve képes-e azokat felelősen használni. A kezelésért felelős klinikai csapatnak gondoskodnia kell arról, hogy a beteg teljes körű

felvilágosításban részesüljön és alkalmas legyen a kiválasztott infúziós eszköz használatára (lásd 4.2 pont).

A treprosztilin erős pulmonalis és szisztémás vasodilatátor. Alacsony vérnyomású betegeknél a treprosztilin-kezelés növelheti a szisztémás hypotensio kockázatát. Nem javasolt a kezelés olyan betegeknél, akiknél a szisztolés vérnyomás 85 Hgmm alatt van.

Dózismódosítás esetén javasolt a szisztémás vérnyomás és a szívfrekvencia monitorozása, és a beteget utasításokkal kell ellátni azzal kapcsolatosan, hogy le kell állítani az infúziót, ha hypotensio tünetei jelentkeznek, illetve a szisztolés vérnyomás 85 Hgmm vagy annál alacsonyabb lesz.

Amennyiben egy betegnél pulmonalis oedema alakul ki a treprosztilin alkalmazása alatt, mérlegelni kell az egyidejű pulmonalis venoocclusiv betegség lehetőségét. A kezelést le kell állítani, mivel a pulmonalis venoocclusiv betegség a treprosztilin-kezelés egyik ellenjavallata (lásd 4.3 pont).

Körültekintően kell eljárni olyan helyzetekben, ahol a thrombocyta-aggregáció gátlása révén a treprosztilin növelheti a vérzés kockázatát (lásd 4.5 és 4.8 pont).

A kezelés abbahagyása

A treprosztilin adagjának hirtelen megvonása vagy gyors, jelentős mértékű csökkentése a pulmonalis hypertonia rosszabbodását (rebound) eredményezheti (lásd 4.2 pont).

Különleges betegcsoportok

A máj- és vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adag meghatározását körültekintően kell végezni (lásd 4.2 pont).

Mivel a treprosztilin és metabolitjai főként a vizelettel választódnak ki, körültekintésre van szükség a vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésekor a szisztémás expozíció lehetséges megnövekedésével kapcsolatos, káros következmények megelőzése érdekében (lásd 4.2 pont).

Egyidejű gyógyszeres kezelés

Citokróm P450 (CYP2C8) enzim inhibitorainak (például gemfibrozil) egyidejű alkalmazása a treprosztilin fokozott expozícióját eredményezheti (C_{max} és AUC is). Fokozott expozíció esetén valószínű, hogy a treprosztilin alkalmazásával kapcsolatos, nemkívánatos események előfordulási gyakorisága növekedik. Ezért mérlegelni kell a dózis csökkentését (lásd 4.5 pont).

A CYP2C8 enzim induktorainak (például rifampicin) egyidejű alkalmazása a treprosztilin csökkent expozícióját eredményezheti. Csökkent expozíció esetén feltehetően a klinikai hatásosság is csökken. Ezért mérlegelni kell a treprosztilin-dózis növelését (lásd 4.5 pont).

Nátriumtartalom

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió

Az 1 mg/ml-es hatáserősségű gyógyszer 10 ml-es injekciós üvegenként 36,8 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által a felnőttek számára javasolt 2 g maximális napi nátriumbevitelének 1,8%-a.

Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió

A 2,5 mg/ml-es hatáserősségű gyógyszer 10 ml-es injekciós üvegenként 37,3 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által a felnőttek számára javasolt 2 g maximális napi nátriumbevitelének 1,9%-a.

Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió

Az 5 mg/ml-es hatáserősségű gyógyszer 10 ml-es injekciós üvegenként 39,1 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által a felnőttek számára javasolt 2 g maximális napi nátriumbevitelének 2,0%-a.

Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

A 10 mg/ml-es hatáserősségű gyógyszer 10 ml-es injekciós üvegenként 37,4 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által a felnőttek számára javasolt 2 g maximális napi nátriumbevitelének 1,9%-a.

Ezt figyelembe kell venni a nátriumszegény étrendet tartó betegeknél.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejű alkalmazás diuretikumokkal, antihypertensiv szerekkel és egyéb vasodilatátorokkal

A treprosztinil egyidejű alkalmazása diuretikumokkal, antihypertensiv szerekkel és egyéb vasodilatátorokkal növeli a szisztémás hypotensio kockázatát.

Egyidejű alkalmazás thrombocytaaggregáció-gátlókkal, beleértve az NSAID gyógyszereket, és antikoaguláns szerekkel

A treprosztinil gátolhatja a thrombocyták funkcióját. Növelheti a vérzés kockázatát a treprosztinil egyidejű alkalmazása thrombocytaaggregáció-gátlókkal – beleértve az NSAID-okat –, nitrogén-oxid donorokkal, illetve antikoaguláns szerekkel. Az antikoagulánsokat szedő betegeket szorosan figyelemmel kell kísérni. Az egyéb thrombocytaaggregáció-gátlók egyidejű alkalmazását kerülni kell olyan betegeknél, akiket antikoaguláns szerekkel kezelnek.

Egyidejű alkalmazás a citokróm P450 (CYP2C8) enzim induktoraival/inhibitoraival

Gemfibrozil és más CYP2C8-inhibitorok

Az orális treprosztinil-diolaminnal végzett, humán farmakokinetikai vizsgálatok arra utaltak, hogy a citokróm P450 (CYP2C8) enzimet gátló gemfibrozil egyidejű alkalmazása megduplázza a treprosztinil expozícióját (C_{max} és AUC is). Amennyiben egy CYP2C8-inhibitorral (például gemfibrozil, trimetoprim és deferazirox) egészítik ki a beteg kezelését, illetve elhagyják azt, mérlegelni kell a treprosztinil dózisának módosítását.

Rifampicin és más CYP2C8-induktorok

Az orális treprosztinil-diolaminnal végzett, humán farmakokinetikai vizsgálatok arra utaltak, hogy a CYP2C8 enzim induktor rifampicin egyidejű alkalmazása (körülbelül 20%-kal) csökkenti a treprosztinil expozícióját. Amennyiben rifampicinnel egészítik ki a beteg kezelését, illetve elhagyják azt, mérlegelni kell a treprosztinil dózisának módosítását.

Más CYP2C8-induktorok (például fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál és közönséges orbáncfű) is csökkenthetik a treprosztinil expozícióját. Amennyiben egy CYP2C8-inhibitorral egészítik ki a beteg kezelését, illetve elhagyják azt, mérlegelni kell a treprosztinil dózisának módosítását.

Egyidejű alkalmazás boszentánnal

Humán farmakokinetikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmaztak boszentánt (250 mg/nap) és treprosztinil-diolamint (2 mg/nap orális adag), a treprosztinil és a boszentán között farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatást nem figyeltek meg.

Egyidejű alkalmazás szildenafilfillet

Humán farmakokinetikai vizsgálatokban, amelyekben egyidejűleg alkalmaztak szildenafilfillet (60 mg/nap) és treprosztinil-diolamint (2 mg/nap orális adag), a treprosztinil és a szildenafilfillet között farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatást nem figyeltek meg.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A treposztinil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozott mértékben áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során nyert eredmények nem elégségesek a terhességre kifejtett hatások tekintetében (lásd 5.3 pont). A treposztinil csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha az anyánál a lehetséges terápiás előnyök indokoltá teszik a potenciális magzati kockázat vállalását.

Fogamzóképes nők

A treposztinil-kezelés alatt fogamzásgátlás alkalmazása javasolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a treposztinil kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A treposztinillel kezelt szoptató nők számára javasolni kell a szoptatás abbahagyását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Trepulmix a kezelés megkezdésekor, illetve a dózismódosításkor kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ilyenkor nemkívánatos hatások jelentkezhetnek, például tüneteket okozó szisztémás hypotensio vagy szédülés, amelyek korlátozhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A szubkután infúzióban alkalmazott treposztinil beadásával kapcsolatos, helyi hatásokon felül, mint amilyen az infúzió beadási helyén jelentkező fájdalom és reakció, a treposztinil mellékhatásai a prosztaciklinek farmakológiai tulajdonságaihoz kapcsolódnak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások a MedDRA rendszerben alkalmazott kifejezésekkel, a MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek bemutatásra. Az alábbi mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő kategóriák szerint kerül besorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Incidencia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Szédülés	Gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Palpebralis oedema	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Vasodilatatio	Nagyon gyakori
	Hypotensio	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea	Nagyon gyakori
	Nausea	Nagyon gyakori
	Dyspepsia	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet	Kiütés	Gyakori

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Incidencia
betegségei és tünetei		
	Pruritus	Nem gyakori
	Exanthema	Nem gyakori
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Állkapocsfájdalom	Nagyon gyakori
	Myalgia, arthalgia	Gyakori
	Végtagfájdalom	Gyakori
	Hátfájás	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az infúzió beadási helyén jelentkező fájdalom, reakció, vérzés vagy haematoma	Nagyon gyakori
	Tályog az infúzió helyén	Gyakori
	Fertőzés az infúzió helyén	Gyakori
	Oedema	Gyakori
	Kipirulás	Gyakori
	Étvágycsökkenés	Nem gyakori
	Fáradtságérzés	Nem gyakori

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzéses események

A thrombocyta-aggregációra kifejtett hatása révén a treprosztinil növelheti a vérzés kockázatát, amit a Pulmonalis arteriás hypertonia (PAH) kapcsán végzett, kontrollos klinikai vizsgálatokban az epistaxis és a gastrointestinalis (GI) vérzések (köztük GI vérzés, rectalis vérzés, fogínyvérzés és melaena) megnövekedett incidenciája is mutat.

A klinikai gyakorlatban megfigyelt események:

A PAH-ban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatásokon felül az egyéb javallatokban a treprosztinil forgalomba helyezést követő alkalmazása során az alábbi eseményeket azonosították. Mivel ezeket önkéntes alapon, ismeretlen méretű populációból jelentették, az előfordulási gyakoriság nem becsülhető meg. A következő eseményeket jelentették: thrombocytopenia, csontfájdalom.

Ezenfelül ritkán generalizált, olykor macularis vagy papularis jellegű bőrkiütésről és cellulitistről számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A treprosztinil-túladagolás tünetei közé tartozik a kipirulás, fejfájás, hypotensio, nausea, hányás és diarrhoea. A túladagolás tüneteit észlelő betegeknek – a kezelőorvosukkal történt konzultációt követően – haladéktalanul csökkenteniük kell a treprosztinil-adagjukat a tünetek súlyosságától függően, amíg a túladagolás tünetei meg nem szűnnek. A kezelést körültekintéssel, orvosi felügyelet alatt kell újraindítani, és a beteget a nemkívánatos tünetek újbóli megjelenése tekintetében szoros megfigyelés alatt kell tartani. Nincs antidótuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithrombotikus gyógyszerek, Thrombocyt-aggregatio gátlók, kivéve heparin. ATC kód: B01AC21

Hatásmechanizmus

A treprosztilin egy prosztaciklin-analóg.

Direkt vasodilatációs hatást fejt ki a pulmonalis és szisztémás arteriális keringésre, valamint gátolja a thrombocyt-aggregációt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy randomizált, multicentrikus, kontrollos klinikai vizsgálatban összesen 105 felnőtt (18–88 évesek, átlagos életkor 64 év), férfi (53,3%) és nő (46,7%) beteget kezeltek, akik inoperábilis CTEPH-ban, illetve pulmonalis endarterectomiát követő, persistens vagy recurrens CTEPH-ban szenvedtek. A CTEPH-nak súlyosnak kellett lennie, amelyet az sürgetés nélkül végzett 6 perces járásteszt (6MWT) során 150 m és 400 m közötti teljesítményben, valamint az Egészségügyi Világszervezet / *New York Heart Association* (WHO/NYHA) III-as vagy IV-es funkcionális osztályba tartozóként határoztak meg. A betegeket két treprosztilin-kezelési csoportba sorolták be (53 nagy dózisú és 52 kis dózisú kezelést kapó beteg, akiket szubkután infúzióval kezeltek összesen 24 héten keresztül) az alábbiak szerint. A nagy dózisú csoportban a betegek infúziós pumpában olyan szubkután adagot kaptak, amelyet körülbelül 1 ng/ttkg/perc értékről körülbelül 30 ng/ttkg/perc célértékig növeltek az első 12 hétben, amelyet 12 hétig stabil perfusio követett; a kis dózisú csoportban pedig a célérték körülbelül 3 ng/ttkg/perc volt ugyanolyan séma követése mellett.

Az elsődleges hatásossági elemzés a 6MWT során a kiinduláskor és 24 héttel később mért adatok egyéni különbségén alapult. A treprosztilin a nagy dózisú csoportban átlagosan 45,43 m-rel, a kis dózisú csoportban pedig 3,83 m-rel javította a 6 perces járásteszt alatt megtett távolságot (6MWT) (hat perces járásteszt: kiindulás vs. 24 hetes kezelés) ($p < 0,05$, ANCOVA). A feltárási másodlagos hatásossági (alacsony vs. magas) mérőszámok 24 hetes kezelés után szignifikáns javulást mutattak a *New York Heart Association* (NYHA) funkcionális osztályban, a hemodinamikai paraméterekben (átlagos pulmonalis vascularis rezisztencia, átlagos pulmonalis artériás nyomás, átlagos perctérfogat és átlagos szívindex), valamint a medián pro-BNP (agyi nátriuretikus peptid) értékében a magas dózisú csoport javára. Nem figyeltek meg szignifikáns eltérést a két vizsgálati csoport között a „klinikai súlyosbodást” mutató betegek számában, amelyet a 6MWD-érték kiinduláshoz képest 20%-os csökkenésével határoztak meg, valamint az NYHA funkcionális osztály súlyosbodásában és/vagy a CTEPH miatti kórházi beutalásban, ami a pulmonalis hypertonia további specifikus kezelését igényli. A nagy dózisú treprosztilin nem mutatott szignifikáns eltérést a Borg-féle dyspnoea-skálán (amelyet a 6MWT során mérték), illetve a Minnesota szívelégtelenség kérdőív (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) segítségével mért, összesített életminőségben.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Embernél az egyensúlyi plazmakoncentrációt általában a szubkután vagy intravénás treprosztilin-infúzió megkezdése után 15-18 órával éri el. A treprosztilin egyensúlyi plazmakoncentrációja arányos a dózissal 2,5-125 ng/ttkg/perc infúziós sebességek között.

Az átlagos látszólagos eliminációs féléletidő szubkután alkalmazást követően 1,32-1,42 óra 6 órás infúzió után, 4,61 óra 72 órás infúzió után, valamint 2,93 óra legalább három héten át tartó infúzió után. A treprosztilin átlagos megoszlási térfogata 1,11-1,22 l/kg között, a plazma clearance pedig

586,2-646,9 ml/kg között mozog. Elhízott személyeknél (testtömegindex [body mass index, BMI] > 30 kg/m²) kisebb mértékű a clearance.

Egy hétnapos krónikus farmakokinetikai vizsgálatban 14 egészséges önkéntes bevonásával, akiknek 2,5-15 ng/ttkg/perc szubkután treprosztinil-infúziót adtak be, a treprosztinil egyensúlyi plazmakoncentrációja két csúcsot (1 és 10 órákor) és két mélyponti szintet (7 és 16 órákor) mutatott. A csúcskoncentráció körülbelül 20-30%-kal magasabb volt a mélyponti koncentrációnál.

Elimináció

Egy vizsgálatban, amelynek során az egészséges önkéntesek [¹⁴C] radioaktív treprosztinilt kaptak, a szubkután radioaktív dózis 78,6%-a volt kimutatható a vizeletben, 13,4% pedig a székletben egy 224 órás időszak alatt. Egyetlen, fő metabolitot nem figyeltek meg. Öt metabolitot találtak a vizeletben, amelyek a beadott adag 10,2-15,5 %-ának feleltek meg. Ez az öt metabolit összesen 64,4 %-ot tett ki. Közülük három a 3-hidroxil-oktil oldallánc oxidációjának eredménye, egyikük egy glükuronid-konjugált származék (treprosztinil-glükuronid), egy pedig nem azonosított. Csupán a dózis 3,7 %-a volt jelen a vizeletben változatlan anyavegyület formájában.

Egy *in vitro* vizsgálat igazolta, hogy a treprosztinil gátló hatást fejt ki a humán hepaticus mikroszómális citokróm P450 izoenzimekre (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 és CYP3A).

Emellett a treprosztinil alkalmazásának nem volt induktoros hatása a hepaticus mikroszómális proteinre, a teljes citokróm (CYP) P450 tartalomra, illetve a CYP1A, CYP2B és CYP3A izoenzimek aktivitására.

Májelégtelenség

Portopulmonalis hypertóniában és enyhe (n = 4) vagy közepesen súlyos (n = 5) májelégtelenségben szenvedő betegeknél a 10 ng/ttkg/perc adagban, 150 percen keresztül beadott treprosztinil AUC_{0-24 h} értéke 260%-kal, illetve 510%-kal emelkedett az egészséges alanyokhoz képest. Májelégtelenség esetén a clearance akár 80%-kal is csökkent az egészséges felnőttekhez képest (lásd 4.2 pont).

Idősek

Az összesített vizsgálatok többváltozós elemzése kimutatta, hogy a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél kismértékben csökken a treprosztinil plazma-clearance-e. A legtöbb publikációban azonban vagy egészséges önkénteseket, vagy PAH-ban szenvedő betegeket vizsgáltak, a CETPH-ban szenvedő betegeket ritkán ismertették. Életkor szerinti csoportosítást egyetlen publikációban sem végeztek. Mivel a PK paramétereiről csak néhány vizsgálat számolt be, a CETPH-indikációról és a PK adatokról együttesen viszont egy sem, a treprosztinil idősebb betegeknél történő alkalmazása során fellépő farmakokinetikai tulajdonságokra vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó preklinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A folyamatos szubkután treprosztinil-nátrium-infúzió 13 és 26 hetes vizsgálatokban az infúzió beadási helyén reakciókat okozott patkányoknál és kutyáknál (oedema/erythema, daganatok/duzzanatok, fájdalom/nyomásérzékenység). Kutyák esetében súlyos klinikai hatásokat (csökkent aktivitás, hányás, laza széklet és az infúzió beadási helyén jelentkező oedema), valamint haláleseteket (bél intussusceptio és rectalis prolapsus kapcsán) figyeltek meg azoknál az állatoknál, akiket ≥ 300 ng/ttkg/percdózissal kezeltek. A treprosztinil átlagos egyensúlyi plazmaszintje 7,85 ng/ml

volt ezeknél az állatoknál. Ilyen mértékű plazmaszintet > 50 ng/ttkg/percdózisú treprosztinil-infúzióval lehetne elérni embereknél.

Mivel folyamatosan elégséges treprosztinil expozíciót a patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatokban tanulmányozott dózisok egyikénél sem igazoltak, ezek a vizsgálatok elégtelenek lehetnek a termékenységre, a prenatalis és postnatalis fejlődésre kifejtett, lehetséges hatások tekintetében.

Hosszú távú állatkísérleteket nem végeztek a treprosztinil karcinogén potenciáljának vizsgálatára.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-citrát
sósav
metakrezol
nátrium-hidroxid
nátrium-klorid
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Első felbontás után

30 nap.

Folyamatos szubkután infúzió alkalmazása alatt

A szubkután alkalmazott, hígítatlan Trepulmix egyetlen tartályának (fecskendő) kémiai, fizikai és mikrobiológiai stabilitása 37 °C-on 14 napon át bizonyított.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió

Teflon bevonatú gumidugóval lezárt és sárga kupakkal ellátott, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üveg.

Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió

Teflon bevonatú gumidugóval lezárt és kék kupakkal ellátott, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üveg.

Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió

Teflon bevonatú gumidugóval lezárt és zöld kupakkal ellátott, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üveg.

Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

Teflon bevonatú gumidugóval lezárt és piros kupakkal ellátott, 10 ml-es, I. típusú átlátszó injekciós üveg.

Kartondobozonként 1 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kisserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések, valamint egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. április 03.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. december 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó neve és címe

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Bécs
Ausztria

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv (RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 1 mg/ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió
treprostinil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg treprostinilt tartalmaz (treprostinil-nátrium formájában) milliliterenként.

10 mg treprostinilt tartalmaz (treprostinil-nátrium formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-citrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, metakrezol és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

1 injekciós üveget tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1419/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 1 mg/ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió
treprosztinil
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

SciPharm (logó)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 2,5 mg/ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió
Trepesztinil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg trepesztinilt tartalmaz (trepesztinil-nátrium formájában) milliliterenként.

25 mg trepesztinilt tartalmaz (trepesztinil-nátrium formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-citrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, metakrezol és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

1 injekciós üveget tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1419/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 2,5 mg/ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió
treprosztilil
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

25 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

SciPharm (logó)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 5 mg/ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió
treprostinil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg treprostinilt tartalmaz (treprostinil-nátrium formájában) milliliterenként.

50 mg treprostinilt tartalmaz (treprostinil-nátrium formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-citrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, metakrezol és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

1 injekciós üveget tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1419/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 5 mg/ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió
treprosztilil
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

SciPharm (logó)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 10 mg/ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió
treprosztinil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg treprosztinilt tartalmaz (treprosztinil-nátrium formájában) milliliterenként.

100 mg treprosztinilt tartalmaz (treprosztinil-nátrium formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-citrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, metakrezol és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

1 injekciós üveget tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szubkután alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1419/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 10 mg/ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió
treprosztilin
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

SciPharm (logó)

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió
Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió
Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió
Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

treprosztilin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Trepulmix és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trepulmix alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Trepulmix-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trepulmix-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Trepulmix és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Trepulmix?

A Trepulmix hatóanyaga a treprosztilin.

A treprosztilin azon gyógyszerek csoportjába tartozik, amelyek hasonlóan fejtik ki hatásukat, mint a természetesen előforduló prosztaciklinek. A prosztaciklinek hormonszerű vegyületek, amelyek csökkentik a vérnyomást a vérerek ellazítása által, azok tágulását okozva, ami lehetővé teszi, hogy a vér könnyebben tudjon áramlani. A prosztaciklinek a vérárvadás gátlása révén is kifejtik hatásukat.

Milyen betegségek kezelésére alkalmazzák a Trepulmix-et?

A Trepulmix-et nem operálható krónikus tromboembóliás pulmonális hipertóniában (CTEPH), illetve sebészeti kezelést követően is fennálló vagy kiújult CTEPH-ban (súlyosság szerint WHO III-as vagy IV-es súlyossági osztály) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák a fizikai terhelhetőség növelése és a betegség tüneteinek enyhítése céljából. A krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia olyan betegség, amelynél a vérnyomás túl magas a szív és a tüdő között található vérerekben, ezáltal légszomjat, szédülést, fáradtságot, ájulást, szívdobogásérzést vagy kóros szívritmust, száraz köhögést, mellkasi fájdalmat és duzzadt bokákat vagy lábakat okoz.

Hogyan fejt ki hatását a Trepulmix?

A Trepulmix csökkenti a vérnyomást a tüdő verőereiben a véráramlás javítása és a szív munkájának csökkentése által. A jobb véráramlás növeli a szervezet oxigénellátását és csökkenti a szív terhelését, ezáltal a szívműködés hatékonyabbá válik. A Trepulmix javítja a CTEPH tüneteit és a fizikai terhelhetőséget olyan betegeknél, akiknek a fizikai terhelhetősége korlátozott.

2. Tudnivalók a Trepulmix alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Trepulmix-et

- ha allergiás a treprosztinilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Önnél úgynevezett „pulmonális venookklúzív betegséget” diagnosztizáltak. Ez egy olyan betegség, amelynél a vért a tüdőbe vezető erek megduzzadnak és vérrögök zárják el azokat, ami magas vérnyomást eredményez a szív és a tüdők között található vérerekben;
- ha súlyos májbetegségben szenved;
- ha szívbetegségben szenved, például:
 - szívroham (szívinfarktus) zajlott le Önnél az utóbbi hat hónapban,
 - súlyos szívritmuszavarai vannak,
 - súlyos koszorúér-betegség vagy instabil angina áll fenn Önnél,
 - olyan szívélváltozást (például billentyűeltérést) diagnosztizáltak Önnél, amely rontja a szív funkcióját,
 - bármilyen szívbetegsége van, amit nem kezelnek, illetve amivel Ön nem áll szoros orvosi gondozás alatt,
- ha a vérzés kockázata fokozott Önnél – például aktív gyomorfekélye van, sérülés vagy egyéb vérzéses állapot áll fenn;
- ha Önnek szélütése (stroke) volt az utóbbi 3 hónapban, vagy ha az agy vérellátásának bármely egyéb zavara jelentkezett.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Trepulmix alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- májbetegségben szenved;
- vesebetegségben szenved;
- arról tájékoztatták Önt, hogy orvosi értelemben elhízott (testtömegindexe meghaladja a 30 kg/m² értéket);
- alacsony nátriumtartalmú diétát tart.

A Trepulmix-kezelés során tájékoztassa a kezelőorvosát:

- ha a vérnyomása csökken (hipotenzió);
- ha a légszomj gyors rosszabbodását észleli vagy az állandó köhögés alakul ki Önnél (ezt okozhatja tüdőbeli folyadékpanasz, asztma vagy más betegség), **haladéktalanul forduljon kezelőorvosához;**
- ha kiterjedt vérzése van, mivel ilyenkor a treprosztinil a véralvadás gátlása révén fokozott kockázatot jelent.

Gyermekek és serdülők

A Trepulmix nem alkalmazható gyermekeknél vagy serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Trepulmix

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett/alkalmazott, valamint szedni/alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- a **magasvérnyomás-betegség** kezelésére használt gyógyszerek (vérnyomáscsökkentők vagy egyéb értágítók);
- a **vizeletürítés** növelésére használt gyógyszerek (diuretikumok), beleértve a furoszemidet;
- A **véralvadás** megakadályozására használt gyógyszerek (véralvadásgátlók), például a warfarin, a heparin vagy a nitrogén-oxid alapú készítmények;
- nem-szteroid gyulladáscsökkentő (**NSAID**) gyógyszerek (például acetil-szalicilsav, ibuprofén);
- a Trepulmix hatását fokozni vagy gyengíteni képes gyógyszerek (például gemfibrozil, rifampicin, trimetoprim, deferazirox, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű), mivel szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa módosítsa a Trepulmix adagját.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve gyermeket szeretne vagy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, nem javasolt a Trepulmix alkalmazása, kivéve, ha a kezelőorvosa nélkülözhetetlennek tartja azt. A gyógyszer biztonságosságát terhes nők esetében nem igazolták.

A Trepulmix-kezelés alatt fogamzásgátlás alkalmazása szükséges.

A Trepulmix alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt, kivéve, ha a kezelőorvosa nélkülözhetetlennek tartja azt. Tanácsos abbahagyni a szoptatást, ha az orvosa Trepulmix-kezelést rendel Önnek, mivel nem ismert, hogy ez a gyógyszer átjut-e az anyatejbe.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Trepulmix alacsony vérnyomást eredményezhet, amelyet szédülés vagy ájulás kísérhet. Alacsony vérnyomás esetén ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, illetve kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A Trepulmix nátriumot tartalmaz

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha nátriumszegény diétát tart. Ezt figyelembe fogja venni.

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió

Ez a gyógyszer 36,8 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez az ajánlott napi maximális nátriumbevitel 1,8%-ának felel meg felnőtteknél.

Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 37,3 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez az ajánlott napi maximális nátriumbevitel 1,9%-ának felel meg felnőtteknél.

Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 39,1 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez az ajánlott napi maximális nátriumbevitel 2%-ának felel meg felnőtteknél.

Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 37,4 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez az ajánlott napi maximális nátriumbevitel 1,9%-ának felel meg felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a Trepulmix-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Trepulmix-et hígítás nélkül, folyamatos szubkután (bőr alatti) infúzióban, a has vagy a comb bőre alá beszúrt kis csövön (kanül) keresztül kell beadni.

A Trepulmix-et egy hordozható pumpa juttatja a kis csövön át a szervezetbe.

Mielőtt elhagyná a kórházat vagy rendelőt, a kezelőorvosa elmondja Önnek, hogyan kell előkészíteni a Trepulmix-et és milyen sebességgel kell bejuttatnia a pumpával a treprostinilt. Egy tájékoztatót kell kapnia a pumpa megfelelő alkalmazásáról és a meghibásodás esetén elvégzendő teendőkről is. A tájékoztatónak tartalmaznia kell azt is, hogy sürgős esetben kihez fordulhat.

Az Ön bőre alá csatlakoztatott infúziós vezeték átöblítése véletlen túladagolást eredményezhet.

Felnőtt betegek

A Trepulmix 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml és 10 mg/ml oldatos infúzió formájában van forgalomban. A kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön állapotának megfelelő adagolási (infúziós) sebességet és adagot.

Idősek

Időseknek nem szükséges az adag külön módosítása.

Máj- vagy vesebetegségben szenvedő betegek

A kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön állapotának megfelelő infúziósebességet és adagot.

Infúziósebesség

Az infúzió sebességét egyedileg, **kizárólag orvosi felügyelet mellett** lehet csökkenteni vagy növelni.

A beadási (infúziós) sebesség módosításának célja a hatásos fenntartó sebesség elérése, amely javítja a CTEPH tüneteit, ugyanakkor minimalizálja a mellékhatásokat.

Ha az Ön tünetei súlyosbodnak, ha teljes nyugalmat igényel, illetve olyan az állapota, hogy ágyhoz vagy székhez köti, ha bármely fizikai tevékenység kellemetlen érzést vált ki Önnél és a tünetei nyugalomban jelentkeznek, ne emelje az adagját a kezelőorvosával való megbeszélés nélkül. Előfordulhat, hogy a Trepulmix már nem elégséges az Ön betegségének kezelésére és másik terápiára van szükség.

Ha az előírtnál több Trepulmix-et alkalmazott

Ha Ön véletlenül túlادagolta a Trepulmix-et, émelygést, hányást, hasmenést, alacsony vérnyomást (szédülés, ájulás), bőrpírt és/vagy fejfájást tapasztalhat.

Amennyiben ezek a tünetek súlyossá válnak, haladéktalanul lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával vagy a kórházzal. A kezelőorvosa csökkentheti az adagot vagy felfüggesztheti az infúziót, amíg a tünetek meg nem szűnnek. Ezután a Trepulmix oldatos infúzió alkalmazását a kezelőorvos által javasolt adagban kell újratekdeni.

Ha abbahagyja a Trepulmix alkalmazását

A Trepulmix-et mindig a kezelőorvosa vagy a kórházi szakember utasításainak megfelelően alkalmazza. Ne hagyja abba a Trepulmix alkalmazását, kivéve, ha kezelőorvosa utasítja erre.

A Trepulmix hirtelen megvonása vagy az adag hirtelen csökkentése a pulmonális artériás hipertónia visszatérését idézheti elő, ami az Ön állapotának gyors és súlyos romlását okozhatja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- a vérerek tágulata
- fájdalom az infúzió beadásának helyén
- reakció az infúzió beadásának helyén
- vérzés vagy véraláfutás az infúzió beadási helyén
- fejfájás
- hányinger
- hasmenés
- állkapocsfájdalom

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szédülés
- szédülés vagy ájulás az alacsony vérnyomás miatt
- bőrkkiütés

- fertőzés az infúzió beadásának helyén
- genny (tályog) az infúzió beadásának helye körül
- izomfájdalom (mialgia)
- ízületi fájdalom (artralgia)
- lábak, bokák duzzanata vagy folyadék-visszatartás
- hőhullám
- végtagfájdalom

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- feldagadt szemhéj (szemhéj ödéma)
- emésztési zavarok
- hányás
- bőrviszketés
- exanthema (hólyagos kiütés)
- hátfájás
- étvágycsökkenés
- fáradtság

A pulmonális artériás hipertóniás (PAH) betegeknél megfigyelt, egyéb mellékhatások:

- vérzéses epizódok, például: orrvérzés, vérköpés, vér a vizeletben, fogínyvérzés, vér a székletben

A klinikai gyakorlatban megfigyelt, egyéb, lehetséges mellékhatások:

- véralvadásban részt vevő sejtek (vérlemezkék) számának csökkenése a vérben (trombocitopénia)
- csontfájdalom
- bőrkkiütés elszíneződéssel vagy kiemelkedő dudorokkal
- szöveti fertőzés a bőr alatt (cellulitisz)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Trepulmix-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A Trepulmix injekciós üveget a felnyitást követően 30 napon belül fel kell használni vagy megsemmisíteni.

A folyamatos szubkután infúzió alatt minden tartály hígítatlan Trepulmix tartályt (fecskendő) 14 napon belül fel kell használni.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az injekciós üveg sérült, illetve elszíneződést vagy a bomlás egyéb jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Trepulmix?

- A készítmény hatóanyaga a treposztinil.

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió

1 mg treposztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.

10 mg treposztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió:

2,5 mg treposztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.

25 mg treposztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió:

5 mg treposztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.

50 mg treposztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

10 mg treposztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.

100 mg treposztinilt tartalmaz (nátriumsó formájában) 10 ml-es injekciós üvegenként.

- Egyéb összetevők:

Nátrium-citrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav, metakrezol és injekcióhoz való víz.

Lásd 2. pont „A Trepulmix nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Trepulmix külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Trepulmix átlátszó, színtelen vagy halványsárga színű oldat, amelyet gumidugóval és színkóddal ellátott kupakkal lezárt, 10 ml-es, átlátszó injekciós üvegben forgalmaznak:

Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió

A Trepulmix 1 mg/ml oldatos infúzió sárga gumikupakkal rendelkezik.

Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió

A Trepulmix 2,5 mg/ml oldatos infúzió kék gumikupakkal rendelkezik.

Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió

A Trepulmix 5 mg/ml oldatos infúzió zöld gumikupakkal rendelkezik.

Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió

A Trepulmix 10 mg/ml oldatos infúzió piros gumikupakkal rendelkezik.

Kartondobozonként 1 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

Gyártó

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Bécs
Ausztria

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 (Ausztria)
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.U.
Tel: +34 91 449 19 89

Polska

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

France

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

Portugal

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
(Espanha)
Tel: +34 91 449 19 89

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

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Avstrija)
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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.