

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trepulmix 1 mg/ml soluzione per infusione
Trepulmix 2,5 mg/ml soluzione per infusione
Trepulmix 5 mg/ml soluzione per infusione
Trepulmix 10 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Trepulmix 1 mg/ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione contiene 1 mg di treprostinil (sotto forma di sale di sodio).
Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 10 mg di treprostinil (sotto forma di sale di sodio).

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 36,8 mg (1,60 mmol) di sodio.

Trepulmix 2,5 mg/ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione contiene 2,5 mg di treprostinil (sotto forma di sale di sodio).
Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 25 mg di treprostinil (sotto forma di sale di sodio).

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 37,3 mg (1,62 mmol) di sodio.

Trepulmix 5 mg/ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione contiene 5 mg di treprostinil (sotto forma di sale di sodio).
Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 50 mg di treprostinil (sotto forma di sale di sodio).

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 39,1 mg (1,70 mmol) di sodio.

Trepulmix 10 mg/ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione contiene 10 mg di treprostinil (sotto forma di sale di sodio).
Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 100 mg di treprostinil (sotto forma di sale di sodio).

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 37,4 mg (1,63 mmol) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida da incolore a giallastra, priva di particelle visibili con un pH di 6,0-7,2 e un'osmolalità tra 253 e 284 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trepulmix è indicato per il trattamento di pazienti adulti di classe funzionale (CF) OMS III o IV affetti da:

- ipertensione polmonare tromboembolica cronica (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) inoperabile, oppure
- CTEPH persistente o recidivante dopo trattamento chirurgico, per migliorare la capacità di esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Trepulmix deve essere iniziata e monitorata esclusivamente da medici esperti nel trattamento dell'ipertensione polmonare. Il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico in un ambiente clinico in grado di fornire cure intensive.

Posologia

La velocità iniziale di infusione raccomandata è di 1,25 ng/kg/min. Qualora la dose iniziale fosse mal tollerata, la velocità di infusione deve essere ridotta a 0,625 ng/kg/min.

Adattamenti della dose

La velocità di infusione deve essere aumentata sotto controllo medico con incrementi fino a 1,25 ng/kg/min a settimana per le prime quattro settimane di trattamento e, successivamente, fino a 2,5 ng/kg/min a settimana.

La dose deve essere aggiustata su base individuale e sotto controllo medico al fine di raggiungere una dose di mantenimento che consenta il miglioramento dei sintomi e sia tollerata dal paziente.

Durante il periodo di osservazione (*follow-up*) di una sperimentazione clinica su pazienti affetti da CTEPH, la media delle dosi raggiunte è stata di 31 ng/kg/min dopo 12 mesi, di 33 ng/kg/min dopo 24 mesi e di 39 ng/kg/min dopo 48 mesi. Le relative dosi massime osservate nella sperimentazione clinica sono state, rispettivamente, di 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min e 50 ng/kg/min.

La brusca interruzione o riduzioni importanti e improvvise della dose di treprostiniil possono causare un effetto rimbalzo (*rebound*) dei sintomi dell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica. Si raccomanda pertanto di evitare l'interruzione della terapia con treprostiniil e di ricominciare l'infusione il prima possibile dopo una riduzione o interruzione brusca e accidentale della dose. La strategia ottimale per riprendere l'infusione di treprostiniil deve essere determinata caso per caso da personale medico qualificato. Nella maggior parte dei casi, dopo un'interruzione di massimo 4 ore, l'infusione di treprostiniil può riprendere alla stessa velocità di infusione; per le interruzioni di massimo 24 ore può essere necessaria una riduzione della dose fino al 50 % dell'ultima dose con una successiva titolazione progressiva fino alla dose clinicamente efficace. Per periodi di interruzione più lunghi può essere necessaria una nuova titolazione della dose di treprostiniil a partire da velocità di flusso ancora più basse. In ogni caso, la reintroduzione di treprostiniil deve avvenire sotto controllo medico.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

La dose iniziale di Trepulmix deve essere ridotta a 0,625 ng/kg/min e gli aumenti incrementali della dose devono essere effettuati con cautela (vedere paragrafo 5.2). È possibile ridurre gli incrementi per ciascun aumento della dose a 0,625 ng/kg/min; la decisione finale sugli incrementi della dose è a discrezione del medico responsabile.

Si noti che la "Compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C)" è elencata come controindicazione per l'uso di treprostiniil; vedere paragrafo 4.3.

Insufficienza renale

Poiché non sono stati condotti studi clinici su pazienti con insufficienza renale, non sono state formulate raccomandazioni terapeutiche per i pazienti affetti da insufficienza renale. Poiché treprostinil e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente attraverso la via urinaria, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti affetti da insufficienza renale al fine di prevenire conseguenze deleterie correlate al possibile aumento dell'esposizione sistemica.

Anziani

Non sono disponibili dati farmacocinetici su treprostinil negli anziani. Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti anziani a causa di una più elevata incidenza della compromissione epatica e/o renale.

Pazienti obesi

La terapia su pazienti obesi (peso \geq 30 % del peso ideale) deve essere iniziata e aumentata con dosi calcolate sulla base del peso ideale. Vedere paragrafo 5.2 per ulteriori informazioni.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di treprostinil nei bambini e negli adolescenti per l'indicazione di CTEPH.

Modo di somministrazione

Trepulmix è destinato all'uso sottocutaneo. Viene somministrato non diluito in infusione continua attraverso un catetere sottocutaneo, mediante una pompa per infusione ambulatoriale.

L'operatore sanitario responsabile della terapia deve garantire che il paziente sia adeguatamente istruito e in possesso delle competenze necessarie per utilizzare il dispositivo di infusione scelto. Tutti i pazienti devono essere istruiti per la preparazione del serbatoio di infusione di treprostinil, caricamento e collegamento della linea di infusione. Devono essere fornite al paziente una guida scritta messa a disposizione dal produttore della pompa o istruzioni appositamente preparate dal medico prescrittore. Ciò include le normali azioni richieste per la somministrazione del medicinale, consigli sulla modalità di gestione delle occlusioni e di altri segnali di allarme della pompa e i recapiti delle persone da contattare in caso di emergenza.

Al fine di evitare interruzioni nella somministrazione del medicinale, il paziente deve avere accesso a una pompa per infusione e a un set di infusione sottocutanea di ricambio, nel caso in cui l'apparecchiatura di somministrazione subisca un malfunzionamento imprevisto.

La pompa per infusione ambulatoriale utilizzata per somministrare Trepulmix non diluito, per via sottocutanea deve essere:

- piccola e leggera;
- in grado di regolare la velocità di infusione con incrementi di 0,002 ml/ora o inferiori;
- dotata di allarmi per la segnalazione di occlusioni, batteria scarica, errori di programmazione e malfunzionamento del motore;
- precisa, con una tolleranza di +/- 6 % sulla velocità di erogazione programmata;
- azionata a pressione positiva (continua o pulsata).

Il serbatoio deve essere di polipropilene o vetro.

I pazienti devono essere accuratamente istruiti nell'uso e nella programmazione della pompa, nonché nel collegamento e nella manutenzione del dispositivo di infusione.

Il lavaggio della linea di infusione ancora collegata al paziente può provocare un sovradosaggio imprevisto. Per ulteriori informazioni sui sintomi e sul trattamento del sovradosaggio, vedere il paragrafo 4.9 del presente documento.

Trepulmix è disponibile in concentrazioni di 1, 2,5, 5 e 10 mg/ml.

Per l'infusione sottocutanea, Trepulmix viene somministrato senza ulteriore diluizione a una velocità di infusione sottocutanea (ml/h) calcolata sulla base della dose del paziente (ng/kg/min), del peso (kg) e del dosaggio del flaconcino (mg/ml) di Trepulmix in uso. Durante l'uso, è possibile somministrare un unico serbatoio (siringa) di Trepulmix non diluito fino a un massimo di 72 ore a 37°C. La velocità di infusione sottocutanea viene calcolata utilizzando la seguente formula:

$$\text{Velocità di infusione sottocutanea (ml/h)} = \frac{\text{dose (ng/kg/min)} \times \text{peso corporeo(kg)} \times 0,00006^*}{\text{dosaggio del flaconcino di Trepulmix (mg/ml)}}$$

*Fattore di conversione di 0,00006 = 60 min/h x 0,000001 mg/ng

Per evitare errori di calcolo dovuti alla complessità della formula, consultare le tabelle di calcolo della dose riportate di seguito. Per ciascun dosaggio del medicinale è disponibile una tabella di calcolo della dose.

Gli esempi di calcolo per l'*infusione sottocutanea* sono i seguenti:

Esempio 1

Per una persona di 60 kg alla dose iniziale raccomandata di 1,25 ng/kg/min, utilizzando il flaconcino di Trepulmix con dosaggio da 1 mg/ml, la velocità di infusione sarebbe calcolata come segue:

$$\text{Velocità di infusione sottocutanea (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Esempio 2

Per una persona di 65 kg alla dose di 40 ng/kg/min utilizzando il flaconcino di Trepulmix con dosaggio da 5 mg/ml, la velocità di infusione sarebbe calcolata come segue:

$$\text{Velocità di infusione sottocutanea (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

La Tabella 1-1 fornisce indicazioni sulle velocità di infusione sottocutanea di Trepulmix 1 mg/ml per pazienti di peso corporeo diverso, corrispondenti a dosi fino a 42,5 ng/kg/min.

Tabella 1-1.

Impostazione della velocità di infusione della pompa sottocutanea (ml/h) per Trepulmix 1 mg/ml

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

Le celle ombreggiate indicano la massima velocità di infusione possibile con la sostituzione di una siringa da 3 ml ogni tre giorni.

La Tabella 1-2 fornisce indicazioni sulle velocità di infusione sottocutanea di Trepulmix 2,5 mg/ml per pazienti di peso corporeo diverso, corrispondenti a dosi fino a 42,5 ng/kg/min.

Tabella 1-2

Impostazione della velocità di infusione della pompa sottocutanea (ml/ora) per Trepulmix 2,5 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Peso del paziente (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

Le aree ombreggiate indicano la massima velocità di infusione possibile con la sostituzione di una siringa da 3 ml ogni tre giorni.

La Tabella 1-3 fornisce indicazioni sulle velocità di infusione sottocutanea di Trepulmix 5 mg/ml per pazienti di peso corporeo diverso corrispondenti a dosi fino a 80 ng/kg/min.

Tabella 1-3

Impostazione della velocità di infusione della pompa sottocutanea (ml/ora) per Trepulmix 5 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Peso del paziente (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

Le aree ombreggiate indicano la massima velocità di infusione possibile con la sostituzione di una siringa da 3 ml ogni tre giorni.

La Tabella 1-4 fornisce indicazioni sulle velocità di infusione sottocutanea di Trepulmix 10 mg/ml per pazienti di peso corporeo diverso corrispondenti a dosi fino a 155 ng/kg/min.

Tabella 1-4

Impostazione della velocità di infusione della pompa sottocutanea (ml/ora) per Trepulmix 10 mg/ml

Dose (ng/kg/min)	Peso del paziente (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
55	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
60	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
65	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
70	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
75	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
80	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
85	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
90	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
95	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
100	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
105	0,022	0,025	0,028	0,032	0,035	0,038	0,041	0,044	0,047	0,050	0,054	0,057	0,060	0,063
110	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
115	0,024	0,028	0,031	0,035	0,038	0,041	0,045	0,048	0,052	0,055	0,059	0,062	0,066	0,069
120	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
125	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
130	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
135	0,028	0,032	0,036	0,041	0,045	0,049	0,053	0,057	0,061	0,065	0,069	0,073	0,077	0,081
140	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
145	0,030	0,035	0,039	0,044	0,048	0,052	0,057	0,061	0,065	0,070	0,074	0,078	0,083	0,087
150	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
155	0,033	0,037	0,042	0,047	0,051	0,056	0,060	0,065	0,070	0,074	0,079	0,084	0,088	0,093

Le aree ombreggiate indicano la massima velocità di infusione compatibile con la sostituzione di una siringa da 3 ml ogni tre giorni.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattia veno-occlusiva polmonare.
- Grave insufficienza cardiaca sinistra scompensata.
- Compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C).
- Ulcera gastrointestinale attiva, emorragia intracranica, traumatismo gastrointestinale o altra sanguinamento gastrointestinale.
- Difetti valvolari congeniti o acquisiti con disfunzione miocardica clinicamente rilevante non correlata all'ipertensione polmonare.
- Cardiopatia coronarica grave o angina instabile.
- Infarto miocardico negli ultimi sei mesi.
- Aritmie gravi.
- Eventi cerebrovascolari (ad es., attacco ischemico transitorio, ictus) negli ultimi tre mesi.
- Co-somministrazione di altri prostanoidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Terapia generale

La decisione di iniziare la terapia con treprostinil deve tenere conto dell'elevata probabilità che si debba proseguire l'infusione continua per un periodo prolungato. Pertanto, deve essere attentamente valutata la capacità del paziente di accettare e di gestire correttamente il catetere fisso e il dispositivo di infusione. L'équipe clinica responsabile della terapia deve garantire che il paziente sia pienamente istruito e in possesso delle competenze necessarie per utilizzare il dispositivo di infusione scelto (vedere paragrafo 4.2).

Treprostinil è un potente vasodilatatore polmonare e sistemico. Nei soggetti che presentano una bassa pressione arteriosa sistemica, il trattamento con treprostinil può aumentare il rischio di ipotensione sistemica. Il trattamento non è raccomandato per i pazienti con pressione arteriosa sistolica inferiore a 85 mmHg.

Si raccomanda di monitorare la pressione arteriosa sistemica e la frequenza cardiaca durante qualsiasi modifica della dose e con istruzioni di interrompere l'infusione nel caso in cui dovessero svilupparsi sintomi di ipotensione o fosse rilevata una pressione sanguigna sistolica di 85 mmHg o inferiore.

Qualora, durante il trattamento con treprostinil, un paziente manifesti edema polmonare, bisogna considerare la possibilità di una concomitante malattia veno-occlusiva polmonare. Il trattamento deve essere quindi interrotto in quanto la malattia veno-occlusiva polmonare rappresenta una controindicazione alla terapia con treprostinil (vedere paragrafo 4.3).

Si consiglia cautela in situazioni in cui treprostinil, inibendo l'aggregazione piastrinica, può aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Sospensione

L'interruzione brusca o riduzioni importanti e improvvise della dose di treprostinil, possono causare un effetto rimbalzo (*rebound*) dell'ipertensione polmonare (vedere paragrafo 4.2).

Popolazioni speciali

La somministrazione deve avvenire con cautela nei pazienti affetti da insufficienza epatica e renale (vedere paragrafo 4.2).

Poiché treprostinil e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente per via urinaria, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti affetti da insufficienza renale al fine di prevenire conseguenze deleterie correlate al possibile aumento dell'esposizione sistemica (vedere paragrafo 4.2).

Contenuto di sodio

Trepulmix 1 mg/ml soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 36,8 mg di sodio per flaconcino da 10 ml con dosaggio da 1 mg/ml, equivalenti all'1,8 % dell'assunzione giornaliera massima raccomandata dall'OMS, pari a 2 g di sodio per un adulto.

Trepulmix 2,5 mg/ml soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 37,3 mg di sodio per flaconcino da 10 ml con dosaggio da 2,5 mg/ml, equivalenti all'1,9 % dell'assunzione giornaliera massima raccomandata dall'OMS, pari a 2 g di sodio per un adulto.

Trepulmix 5 mg/ml soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 39,1 mg di sodio per flaconcino da 10 ml con dosaggio da 5 mg/ml, equivalenti al 2,0 % dell'assunzione giornaliera massima raccomandata dall'OMS, pari a 2 g di sodio per un adulto.

Trepulmix 10 mg/ml soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 37,4 mg di sodio per flaconcino da 10 ml con dosaggio da 10 mg/ml, equivalenti all'1,9 % dell'assunzione giornaliera massima raccomandata dall'OMS, pari a 2 g di sodio per un adulto.

Da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

Medicinali concomitanti

La somministrazione concomitante di inibitori enzimatici del citocromo P450 (CYP2C8) (come gemfibrozil) può portare ad una maggiore esposizione a treprostnil (sia per la C_{max} che per l'AUC). La maggiore esposizione comporta il rischio di una maggiore incidenza di eventi avversi associati alla somministrazione di treprostnil. Pertanto, deve essere considerata una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di induttori enzimatici del CYP2C8 (ad esempio, rifampicina) può determinare una riduzione dell'esposizione a treprostnil. In caso di esposizione ridotta, è probabile che si registri una diminuzione dell'efficacia clinica. Pertanto, deve essere considerata una dose di treprostnil più elevata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Somministrazione concomitante di diuretici, agenti antiipertensivi o altri vasodilatatori

La somministrazione concomitante di treprostnil con farmaci diuretici, antiipertensivi o altri vasodilatatori, aumenta il rischio di ipotensione sistemica.

Somministrazione concomitante di inibitori dell'aggregazione piastrinica, inclusi FANS e anticoagulanti

Treprostnil può inibire la funzione piastrinica. La somministrazione concomitante di treprostnil con inibitori dell'aggregazione piastrinica, inclusi FANS, donatori di ossido nitrico o anticoagulanti, può aumentare il rischio di sanguinamento. I pazienti che assumono anticoagulanti devono essere tenuti sotto stretta osservazione. L'uso concomitante di altri inibitori delle piastrine deve essere evitato nei pazienti che assumono anticoagulanti.

Somministrazione concomitante di induttori/inibitori enzimatici del citocromo P450 (CYP2C8)

Gemfibrozil e altri inibitori del CYP2C8

Studi di farmacocinetica sull'uomo con treprostnil diolamina orale hanno evidenziato che la somministrazione concomitante di gemfibrozil, un inibitore enzimatico del citocromo P450 (CYP2C8),

raddoppia l'esposizione a treprostinil (sia per la C_{max} che per l'AUC). Qualora, dopo la fase di titolazione, al trattamento del paziente, venga aggiunto o sottratto un inibitore del CYP2C8 (ad es., gemfibrozil, trimetoprim e deferasirox), si deve considerare un adattamento della dose di treprostinil.

Rifampicina e altri induttori del CYP2C8

Studi di farmacocinetica sull'uomo con treprostinil diolamina orale hanno evidenziato che la somministrazione concomitante di rifampicina, un induttore enzimatico di CYP2C8, determina una riduzione (di circa il 20 %) dell'esposizione a treprostinil. Qualora, dopo la fase di titolazione, venga aggiunta o sottratta rifampicina al trattamento del paziente, si deve considerare un adattamento della dose di treprostinil.

Anche altri induttori del CYP2C8 (ad es., fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e iperico o erba di S. Giovanni) possono comportare una riduzione dell'esposizione a treprostinil. Qualora, dopo la fase di titolazione, venga aggiunto o sottratto un inibitore di CYP2C8 al trattamento del paziente, si deve considerare un adattamento della dose di treprostinil.

Somministrazione concomitante di bosentan

In uno studio di farmacocinetica sull'uomo con somministrazione concomitante di bosentan (250 mg/giorno) e treprostinil diolamina (dose orale di 2 mg/giorno), non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica tra treprostinil e bosentan.

Somministrazione concomitante di sildenafil

In uno studio di farmacocinetica sull'uomo con somministrazione concomitante di sildenafil (60 mg/giorno) e treprostinil diolamina (dose orale di 2 mg/giorno), non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica tra treprostinil e sildenafil.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In donne in gravidanza, i dati relativi all'uso di treprostinil non esistono o sono disponibili in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a evidenziare effetti sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Treprostinil deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Donne in età fertile

Durante il trattamento con treprostinil si raccomanda l'uso di un contraccettivo.

Allattamento

Non è noto se treprostinil sia escreto nel latte materno. È opportuno consigliare alle donne che allattano al seno durante il trattamento con treprostinil di interrompere l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Treprostinil altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari all'inizio del trattamento o durante un adattamento della dose. Eventuali adattamenti possono essere accompagnati da effetti indesiderati come ipotensione sintomatica sistemica o capogiro che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Oltre agli effetti locali derivanti dalla somministrazione di treprostinil attraverso infusione sottocutanea, quali dolore e reazione in sede di infusione, le reazioni avverse di treprostinil sono correlate alle proprietà farmacologiche delle prostacicline.

Tabella di sintesi delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono indicate sulla base dei termini della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. L'incidenza delle reazioni avverse riportate di seguito è espressa in base alle seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Incidenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiro	Comune
Patologie dell'occhio	Edema delle palpebre	Non comune
Patologie cardiache	Vasodilatazione	Molto comune
	Ipotensione	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Dispepsia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Vomito	Non comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Prurito	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Esantema	Non comune
	Dolore alla mandibola	Molto comune
	Mialgia, artralgia	Comune
	Dolore agli arti	Comune
	Dolore dorsale	Non comune
	Dolore in sede di infusione, reazione in sede di infusione, sanguinamento o ematoma	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	Comune
	Rossore	Comune
	Appetito ridotto	Non comune
	Stanchezza	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eventi di sanguinamento

A causa degli effetti sull'aggregazione piastrinica, treprostinil può aumentare il rischio di sanguinamento, come osservato, in sperimentazioni cliniche controllate sull'IPA, da un'aumentata incidenza di epistassi e sanguinamento gastrointestinale (inclusa emorragia gastrointestinale, emorragia rettale, emorragia gengivale e melena).

Eventi osservati durante la pratica clinica

Oltre alle reazioni avverse osservate durante le sperimentazioni cliniche in pazienti affetti da IPA, durante l'uso successivo all'approvazione di treprostinil per altre indicazioni, sono stati identificati gli eventi menzionati di seguito. Poiché sono stati segnalati su base volontaria da una popolazione di dimensioni non note, non è possibile effettuare una stima della frequenza. Gli eventi segnalati sono stati: infezione in sede di infusione, formazione di ascessi in sede di infusione sottocutanea, trombocitopenia e dolore osseo.

Inoltre, sporadicamente sono state segnalate eruzioni cutanee generalizzate, talvolta di natura maculare o papulare, e cellulite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).*

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio con treprostinil comprendono rossore, cefalea, ipotensione, nausea, vomito e diarrea. I pazienti che manifestano sintomi di sovradosaggio devono, dopo aver consultato il proprio medico, ridurre immediatamente la dose di treprostinil a seconda della gravità dei sintomi, fino a quando questi non si saranno risolti. Il dosaggio deve essere ripreso con cautela sotto controllo medico e i pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare la ricomparsa di effetti indesiderati. Non esiste alcun antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori dell'aggregazione piastrinica esclusa l'eparina

Codice ATC: B01AC21

Meccanismo d'azione

Treprostinil è un analogo della prostaciclina.

Esercita un effetto diretto di vasodilatazione sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica e inibisce l'aggregazione piastrinica.

Efficacia e sicurezza clinica

In una sperimentazione clinica controllata, multicentrica, randomizzata, sono stati trattati in totale 105 pazienti adulti maschi (53,3 %) e femmine (46,7 %) affetti da CTEPH inoperabile o CTEPH persistente o recidivante dopo endarteriectomia polmonare (18-88 anni, media 64 anni). I pazienti dovevano presentare una CTEPH classificata come severa sulla base dei risultati del test del cammino dei 6 minuti (6MWT) senza incoraggiamento, per una distanza compresa tra 150 m e 400 m, nonché una classe funzionale III o IV secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità/della New York Heart Association (OMS/NYHA). I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di trattamento con treprostinil (53 pazienti con dose alta e 52 pazienti con dose bassa, trattati con infusione sottocutanea per un totale di 24 settimane) come segue. Nel gruppo trattato con dose alta, ai pazienti è stata somministrata una dose sottocutanea attraverso la pompa per infusione che aumentava la dose da circa 1 a una dose "target" di circa 30 ng/kg/min per le prime 12 settimane, seguita da 12 settimane di perfusione stabile; nel gruppo trattato con dose bassa, la dose "target" era di circa 3 ng/kg/min in base allo stesso programma.

L'analisi primaria di efficacia era basata sulla differenza individuale tra i dati, al basale, del 6MWT e dopo 24 settimane. Treprostinil ha migliorato la distanza percorsa in sei minuti (6MWD) (6MWT, test del cammino in 6 minuti: basale vs 24 settimane di trattamento) di una media di 45,43 m nel gruppo con dose alta rispetto a 3,83 m nel gruppo con dose bassa ($p < 0,05$, ANCOVA). Le misure esplorative di efficacia secondaria (bassa vs alta) dopo 24 settimane di trattamento hanno mostrato miglioramenti significativi nella classe funzionale NYHA, nei parametri emodinamici (resistenza vascolare polmonare media, pressione arteriosa polmonare media, gittata cardiaca media e indice cardiaco medio) e pro-BNP mediano (valori del peptide natriuretico cerebrale) a favore del gruppo con dose alta. Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi del test, relativamente al numero di pazienti che hanno mostrato un "peggioramento clinico", definito come una riduzione del 6MWD pari al 20 % rispetto al basale, un peggioramento della classe funzionale NYHA e/o il ricovero in ospedale dovuto a CTEPH, con la necessità di un ulteriore trattamento specifico per l'ipertensione polmonare. Treprostinil ad alta dose non ha mostrato modifiche significative nel punteggio della scala di Borg (misurato durante il 6MWT) o sommato al punteggio sulla qualità della vita valutata secondo il questionario Minnesota Living with Heart Failure.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Nell'uomo, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono di solito raggiunte entro 15-18 ore dall'inizio dell'infusione sottocutanea o endovenosa di treprostinil. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di treprostinil sono proporzionali alla dose e con velocità di infusione da 2,5 fino a 125 ng/kg/min.

In seguito alla somministrazione sottocutanea, l'emivita apparente di eliminazione media è compresa tra 1,32 e 1,42 ore, dopo infusioni nell'arco di 6 ore, 4,61 ore dopo infusioni nell'arco di 72 ore e 2,93 ore dopo infusioni della durata di almeno tre settimane. Il volume medio di distribuzione di treprostinil è compreso tra 1,11 e 1,22 l/kg mentre la *clearance* plasmatica è compresa tra 586,2 e 646,9 ml/kg/h. La *clearance* è minore nei soggetti obesi (IMC > 30 kg/m²).

In uno studio di farmacocinetica in cronico, di sette giorni, su 14 volontari sani con dosi di treprostinil comprese tra 2,5 e 15 ng/kg/min, somministrate per infusione sottocutanea, le concentrazioni plasmatiche di treprostinil allo stato stazionario hanno raggiunto due volte i livelli di picco (rispettivamente, alle ore 01:00 e alle 10:00) e due volte i livelli minimi (rispettivamente, alle ore 07:00 e alle 16:00). Le concentrazioni di picco erano approssimativamente maggiori del 20 % - 30 % rispetto alle concentrazioni minime.

Eliminazione

In uno studio condotto su volontari sani, utilizzando treprostinil radioattivo [¹⁴C], il 78,6 % e il 13,4 % della dose radioattiva sottocutanea sono stati, rispettivamente, recuperati nell'urina e nelle feci durante un periodo di 224 ore. Non è stato osservato alcun singolo metabolita principale. Sono stati rilevati cinque metaboliti nell'urina, compresi tra il 10,2 % e il 15,5 % della dose somministrata. Questi cinque metaboliti costituivano un totale combinato del 64,4 %. Tre sono prodotti dell'ossidazione della catena laterale del 3-idrossilottile, uno è un derivato glucurono-coniugato (treprostinil glucuronide), mentre uno non è identificato. Solo il 3,7 % della dose è stato recuperato nell'urina come farmaco originario immutato.

Uno studio *in vitro* non ha evidenziato alcun potenziale inibitorio di treprostinil sugli isoenzimi microsomiali epatici umani del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A).

Inoltre, la somministrazione di treprostinil non ha indotto alcun effetto sulla proteina microsomiale epatica, sul contenuto totale di citocromo (CYP) P450 o sull'attività degli isoenzimi CYP1A, CYP2B e CYP3A.

Insufficienza epatica

Nei pazienti affetti da ipertensione portopolmonare e insufficienza epatica lieve (n = 4) o moderata (n = 5), treprostinil, a una dose sottocutanea di 10 ng/kg/min per 150 minuti, ha prodotto un aumento dell'AUC_{0-24 ore}, rispettivamente del 260% e del 510%, rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti con insufficienza epatica, la *clearance* ha subito una riduzione fino all'80%, rispetto agli adulti sani (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti anziani

In un'analisi multivariata di studi raggruppati, i pazienti nella fascia di età ≥ 65 anni hanno manifestato una lieve riduzione della *clearance* plasmatica di treprostinil. La maggior parte delle pubblicazioni, tuttavia, esaminava volontari sani o pazienti affetti da PAH. I pazienti con CTEPH sono stati descritti di rado. Nessuna pubblicazione presenta una stratificazione per età. Poiché solo pochi studi hanno riferito in merito ai parametri di farmacocinetica, anche se nessuno di questi ha descritto l'indicazione della CTEPH e dati farmacocinetici, non sono disponibili informazioni sulla farmacocinetica di treprostinil nei pazienti anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, in base agli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione.

In studi di 13 e 26 settimane, infusioni sottocutanee continue di treprostnil sodico hanno provocato reazioni in sede di infusione in ratti e cani (edema/eritema, masse/gonfiori, dolore/sensibilità al tatto). Nei cani, con dosi ≥ 300 ng/kg/min, sono stati osservati gravi effetti clinici (ipoattività, emesi, feci liquide ed edema in sede di infusione) e morte (associata a invaginazione dell'intestino e prolasso rettale). In questi animali sono stati misurati, allo stato stazionario, livelli plasmatici medi di treprostnil di 7,85 ng/ml. Livelli plasmatici di questo ordine possono essere raggiunti nell'uomo con infusioni di treprostnil > 50 ng/kg/min.

Poiché negli studi riproduttivi sui ratti non è stata dimostrata una sufficiente esposizione continua a treprostnil per alcun dosaggio testato, tali studi potrebbero essere insufficienti a dimostrare i possibili effetti su fertilità e sullo sviluppo pre- e post-natale.

Non sono stati condotti studi a lungo termine su animali per valutare il potenziale carcinogeno di treprostnil.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Acido cloridrico
Metacresolo
Sodio idrossido
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni

Dopo la prima apertura

30 giorni

Durante l'uso con infusione sottocutanea continua

La stabilità chimica, fisica e microbica durante l'uso di un singolo contenitore (siringa) di Trepulmix non diluito, somministrato per via sottocutanea, è stata dimostrata per 72 ore a 37 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per la durata e le condizioni di conservazione durante l'uso vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Trepulmix 1 mg/ml soluzione per infusione: flaconcino di vetro trasparente di tipo I da 10 ml sigillato con un tappo di gomma rivestito in teflon e dotato di una capsula di chiusura di colore giallo.

Trepulmix 2,5 mg/ml soluzione per infusione: flaconcino di vetro trasparente di tipo I da 10 ml sigillato con tappo di gomma rivestito in teflon e dotato di una capsula di chiusura di colore blu.

Trepulmix 5 mg/ml soluzione per infusione: flaconcino di vetro trasparente di tipo I da 10 ml sigillato con tappo di gomma rivestito in teflon e dotato di una capsula di chiusura di colore verde.

Trepulmix 10 mg/ml soluzione per infusione: flaconcino di vetro trasparente di tipo I da 10 ml sigillato con tappo di gomma rivestito in teflon e dotato di una capsula di chiusura di colore rosso.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Lussemburgo

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienna

Austria

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE – 1 mg/ml****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trepulmix 1 mg/ml soluzione per infusione

treprostinil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml di soluzione per infusione contiene 1 mg di treprostinil (come treprostinil sodico).
Ogni flaconcino da 10 ml contiene 10 mg di treprostinil (come treprostinil sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio citrato, sodio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico, metacresolo e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione.

Contiene 1 flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Nessuna condizione particolare di conservazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Lussemburgo

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1419/001

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO – 1 mg/ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Trepulmix 1 mg/ml soluzione per infusione
treprostinil
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 mg/10 ml

6. ALTRO

SciPharm (Logo)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE – 2,5 mg/ml****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trepulmix 2,5 mg/ml soluzione per infusione

treprostinil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml di soluzione per infusione contiene 2,5 mg di treprostinil (come treprostinil sodico).

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 25 mg di treprostinil (come treprostinil sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio citrato, sodio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico, metacresolo e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione.

Contiene 1 flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Nessuna condizione particolare di conservazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Lussemburgo

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1419/002

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

<Giustificazione per non apporre il Braille accettata.>

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO – 2,5 mg/ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Trepulmix 2,5 mg/ml soluzione per infusione
treprostinil
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

25 mg/10 ml

6. ALTRO

SciPharm (Logo)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE – 5 mg/ml****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trepulmix 5 mg/ml soluzione per infusione

treprostinil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml di soluzione per infusione contiene 5 mg di treprostinil (come treprostinil sodico).

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 50 mg di treprostinil (come treprostinil sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio citrato, sodio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico, metacresolo e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione.

Contiene 1 flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Nessuna condizione particolare di conservazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Lussemburgo

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1419/003

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

<Giustificazione per non apporre il Braille accettata.>

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO – 5 mg/ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Trepulmix 5 mg/ml soluzione per infusione
treprostinil

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg/10 ml

6. ALTRO

SciPharm (Logo)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE – 10 mg/ml****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trepulmix 10 mg/ml soluzione per infusione

Treprostinil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml di soluzione per infusione contiene 10 mg di treprostinil (come treprostinil sodico).

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 100 mg di treprostinil (come treprostinil sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio citrato, sodio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico, metacresolo e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione.

Contiene 1 flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Nessuna condizione particolare di conservazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Lussemburgo

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1419/004

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

<Giustificazione per non apporre il Braille accettata.>

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO – 10 mg/ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Trepulmix 10 mg/ml soluzione per infusione
treprostinil
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg/10 ml

6. ALTRO

SciPharm (Logo)

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Trepulmix 1 mg/ml soluzione per infusione
Trepulmix 2,5 mg/ml soluzione per infusione
Trepulmix 5 mg/ml soluzione per infusione
Trepulmix 10 mg/ml soluzione per infusione

treprostinil

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Trepulmix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Trepulmix
3. Come usare Trepulmix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Trepulmix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Trepulmix e a cosa serve

Cos'è Trepulmix

Il principio attivo di Trepulmix è treprostinil.

Treprostinil appartiene ad una classe di medicinali che agiscono in maniera simile alle prostacicline naturali. Le prostacicline sono sostanze simili agli ormoni che riducono la pressione arteriosa attraverso il rilassamento e quindi la dilatazione dei vasi sanguigni e agevolando il flusso del sangue. Le prostacicline possono anche esercitare un'influenza nel prevenire la coagulazione del sangue.

A cosa serve Trepulmix

Trepulmix è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) inoperabile oppure persistente o recidivante dopo trattamento chirurgico (con classe funzionale OMS di gravità III o IV), per migliorare la capacità di esercizio fisico e i sintomi della malattia. L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica è una malattia in cui la pressione arteriosa nei vasi sanguigni tra cuore e polmoni è troppo elevata, che provoca respiro affannoso, capogiro, stanchezza, mancamento, palpitazioni o battito del cuore anormale, tosse secca, dolore toracico e caviglie o gambe gonfie.

Come agisce Trepulmix

Trepulmix riduce la pressione sanguigna nell'arteria polmonare, migliorando il flusso sanguigno e riducendo il lavoro del cuore. Un migliore flusso sanguigno si traduce in un maggiore apporto di ossigeno all'organismo e in una diminuzione dello sforzo del cuore, consentendo al cuore stesso di funzionare più efficacemente. Trepulmix migliora i sintomi associati alla CTEPH e la capacità di esercizio fisico dei pazienti con limitata attività motoria.

2. Cosa deve sapere prima di usare Trepulmix

Non usi Trepulmix:

- se è allergico a treprostinil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se le è stata diagnosticata una malattia denominata “malattia veno-occlusiva polmonare”. Si tratta di una malattia per la quale i vasi sanguigni che trasportano il sangue ai polmoni, si gonfiano e si intasano, provocando un aumento della pressione nei vasi sanguigni tra il cuore e i polmoni;
- se è affetto da una grave malattia del fegato;
- se ha un problema al cuore, ad esempio:
 - un attacco cardiaco (infarto miocardico) negli ultimi sei mesi;
 - alterazioni gravi della frequenza cardiaca;
 - grave malattia delle arterie coronarie o angina instabile;
 - le è stato diagnosticato un difetto al cuore, come un difetto alla valvola cardiaca che fa funzionare male il cuore;
 - qualsiasi malattia al cuore non trattata o non tenuta sotto stretto controllo medico;
- se presenta un alto rischio di sanguinamento, ad esempio, in presenza di ulcere allo stomaco attive, lesioni o altre condizioni di sanguinamento;
- se ha avuto un ictus negli ultimi 3 mesi o qualsiasi altra condizione che ha interrotto l’apporto di sangue al cervello.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Trepulmix, se:

- soffre di una qualsiasi malattia del fegato;
- soffre di una malattia dei reni;
- se le è stato comunicato che, dal punto di vista medico, soffre di obesità (Indice di Massa Corporea/IMC maggiore di 30 kg/m²);
- sta seguendo una dieta a basso contenuto di sodio.

Durante il trattamento con Trepulmix, informi il medico:

- se la sua pressione arteriosa diminuisce (ipotensione);
- se presenta un rapido aumento nella difficoltà di respirare o una tosse persistente (questo può essere correlato a congestione polmonare, asma o altre condizioni), **si rivolga immediatamente al medico**;
- in presenza di eccessivo sanguinamento, poiché treprostinil può aumentare tale rischio, perché impedisce la coagulazione del sangue.

Bambini e adolescenti

Trepulmix non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Trepulmix

Informi il medico se sta assumendo/usando, ha recentemente assunto/usato o potrebbe assumere/usare qualsiasi altro medicinale. Informi il medico se sta assumendo:

- medicinali usati per il trattamento dell'**ipertensione arteriosa** (farmaci antipertensivi o altri vasodilatatori);
- medicinali usati per aumentare la velocità di **minzione** (diuretici), inclusa furosemide;
- medicinali che arrestano la **coagulazione del sangue** (anticoagulanti) quali warfarin, eparina o prodotti a base di ossido nitrico;
- qualsiasi medicinale antinfiammatorio non steroideo (**FANS**) (ad esempio, acido acetilsalicilico, ibuprofene);
- medicinali che possono aumentare o ridurre gli effetti di Trepulmix (ad esempio, gemfibrozil, rifampicina, trimetoprim, deferasirox, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, ivermectina o erba di S. Giovanni), poiché potrebbe essere necessario un adeguamento della dose di Trepulmix da parte del medico.

Gravidanza e allattamento

Trepulmix non è raccomandato se è in corso una gravidanza, se sta pianificando o se sospetta una gravidanza, a meno che il medico non lo ritenga necessario. La sicurezza di questo medicinale per un uso durante la gravidanza non è stata accertata.

Durante il trattamento con Trepulmix si raccomanda fortemente l'uso di un contraccettivo.

L'uso di Trepulmix non è raccomandato durante l'allattamento, a meno che il medico non lo ritenga necessario. Se le viene prescritto Trepulmix, è consigliabile interrompere l'allattamento, poiché non è noto se questo medicinale venga eliminato con il latte materno.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Trepulmix può causare un abbassamento della pressione arteriosa, accompagnato da capogiro e mancamento. In tal caso non guidare veicoli né utilizzare macchinari e chiedere consiglio al medico.

Trepulmix contiene sodio

Informi il medico se segue una dieta a basso contenuto di sodio. Il medico lo terrà presente.

Trepulmix 1 mg/ml soluzione per infusione

Questo medicinale contiene in ogni flaconcino 36,8 mg di sodio (componente principale del sale da cucina), che equivalgono all'1,8 % della dose giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

Trepulmix 2,5 mg/ml soluzione per infusione

Questo medicinale in ogni flaconcino contiene 37,3 mg di sodio (componente principale del sale da cucina), che equivalgono all'1,9 % della dose giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

Trepulmix 5 mg/ml soluzione per infusione

Questo medicinale in ogni flaconcino contiene 39,1 mg di sodio (componente principale del sale da cucina), che equivalgono al 2,0 % della dose giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

Trepulmix 10 mg/ml soluzione per infusione

Questo medicinale in ogni flaconcino contiene 37,4 mg di sodio (componente principale del sale da cucina), che equivalgono all'1,9 % della dose giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

3. Come usare Trepulmix

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Trepulmix viene somministrato non diluito come infusione continua per via sottocutanea (sotto la pelle), attraverso un tubicino (cannula) inserito nell'addome o nella coscia.

Trepulmix viene spinto nel tubicino attraverso una pompa portatile.

Prima di lasciare l'ospedale o la clinica, il medico le spiegherà come preparare Trepulmix e a quale velocità la pompa deve erogare la dose di treprostinil. Le devono anche essere fornite informazioni sull'uso corretto della pompa o su cosa fare in caso di malfunzionamento. Le dovrà essere anche indicato a chi rivolgersi in caso di emergenza.

Il lavaggio della linea di infusione mentre è ancora collegata può provocare un sovradosaggio accidentale.

Pazienti adulti

Trepulmix è disponibile come soluzione per infusione da 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml o 10 mg/ml. Il medico stabilirà la velocità di infusione e la dose idonea alla sua condizione.

Pazienti anziani

Non sono necessari speciali adattamenti della dose per questi pazienti.

Pazienti con malattia epatica o renale

Il medico stabilirà la velocità di infusione e la dose idonea alla sua condizione.

Velocità di infusione

La velocità di infusione può essere ridotta o aumentata su base individuale **soltanto sotto controllo medico**.

L'adattamento della velocità di infusione ha lo scopo di stabilire una efficace velocità di mantenimento, capace di migliorare i sintomi della CTEPH e allo stesso tempo di ridurre al minimo gli effetti indesiderati.

Se i sintomi si aggravano, se necessita di riposo completo o se è costretto a letto o in poltrona, oppure se qualsiasi attività fisica le crea disagio o i suoi sintomi si manifestano anche quando è a riposo, non aumenti la dose senza aver consultato il medico. Trepulmix potrebbe non essere più sufficiente a trattare la malattia e potrebbe essere necessario un altro trattamento.

Se usa più Trepulmix di quanto deve

Se assume accidentalmente più Trepulmix di quanto deve, è possibile che manifesti nausea, vomito, diarrea, bassa pressione arteriosa (capogiro, leggera confusione mentale o mancamento), pelle arrossata e/o mal di testa.

Se uno qualsiasi di questi effetti diventa grave, contatti immediatamente il medico o l'ospedale. Il medico potrà ridurre o interrompere l'infusione fino alla scomparsa dei sintomi. Trepulmix soluzione per infusione sarà poi reintrodotta alla dose raccomandata dal medico.

Se interrompe il trattamento con Trepulmix

Usi sempre Trepulmix secondo le istruzioni del medico o dello specialista dell'ospedale. Non interrompa il trattamento con Trepulmix, a meno che non sia il medico a raccomandarlo.

L'interruzione brusca o riduzioni improvvise della dose di Trepulmix possono provocare una recidiva dell'ipertensione arteriosa polmonare con possibilità di rapido e grave deterioramento della sua condizione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- dilatazione dei vasi sanguigni
- dolore attorno alla sede di infusione
- reazione attorno alla sede di infusione
- sanguinamento o lividi attorno alla sede di infusione
- mal di testa

- nausea
- diarrea
- dolore alla mandibola

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- capogiro
- leggera confusione mentale o mancamento dovuti alla bassa pressione arteriosa
- eruzioni cutanee
- dolore muscolare (mialgia)
- dolore articolare (artralgia)
- gonfiore di piedi, caviglie, gambe o ritenzione di liquidi
- vampata di calore
- dolore alle braccia e/o alle gambe

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- palpebre gonfie (edema delle palpebre)
- indigestione
- vomito
- prurito della pelle
- esantema
- dolore dorsale
- appetito ridotto
- stanchezza

Ulteriori possibili effetti indesiderati osservati nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (IPA):

- episodi di sanguinamento quali: sangue dal naso, tosse ematica, sangue nell'urina, sanguinamento delle gengive, sangue nelle feci

Altri possibili effetti indesiderati osservati nella pratica clinica:

- infezione in sede di infusione
- ascesso in sede di infusione
- diminuzione delle cellule (piastrine) deputate alla coagulazione del sangue (trombocitopenia)
- dolore alle ossa
- eruzioni cutanee con alterazione del colore o formazione di protuberanze
- infezione del tessuto sotto la pelle (cellulite)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).* Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Trepulmix

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Un flaconcino di Trepulmix deve essere usato o gettato via entro 30 giorni dalla prima apertura.

Durante l'infusione sottocutanea continua, deve essere utilizzato un unico serbatoio (siringa) di Trepulmix non diluito, entro 72 ore.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi lesione sul flaconcino, alterazione del colore o segni di deterioramento.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Trepulmix

Il principio attivo è treprostinil.

Trepulmix 1 mg/ml soluzione per infusione

Ogni ml di soluzione contiene 1 mg di treprostinil (come sale di sodio).

Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 10 mg di treprostinil (come sale di sodio).

Trepulmix 2,5 mg/ml soluzione per infusione

Ogni ml di soluzione contiene 2,5 mg di treprostinil (come sale di sodio).

Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 25 mg di treprostinil (come sale di sodio).

Trepulmix 5 mg/ml soluzione per infusione

Ogni ml di soluzione contiene 5 mg di treprostinil (come sale di sodio).

Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 50 mg di treprostinil (come sale di sodio).

Trepulmix 10 mg/ml soluzione per infusione

Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di treprostinil (come sale di sodio).

Ogni flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 100 mg di treprostinil (come sale di sodio).

Gli altri componenti sono: sodio citrato, sodio cloruro, sodio idrossido, acido cloridrico, metacresolo e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 "Trepulmix contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Trepulmix e contenuto della confezione

Trepulmix è una soluzione trasparente, da incolore a giallastra, disponibile in un flaconcino da 10 ml di vetro trasparente sigillato con tappo di gomma colorato e capsula di chiusura:

Trepulmix 1 mg/ml soluzione per infusione

Trepulmix 1 mg/ml soluzione per infusione con tappo di chiusura in gomma di colore giallo.

Trepulmix 2,5 mg/ml soluzione per infusione

Trepulmix 2,5 mg/ml soluzione per infusione con tappo di chiusura in gomma di colore blu.

Trepulmix 5 mg/ml soluzione per infusione

Trepulmix 5 mg/ml soluzione per infusione con tappo di chiusura in gomma di colore verde.

Trepulmix 10 mg/ml soluzione per infusione

Trepulmix 10 mg/ml soluzione per infusione con tappo di chiusura in gomma di colore rosso.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Lussemburgo

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>