

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok
Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok
Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok
Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 1 mg treprostinilu (ako sodná soľ).
Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 10 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 36,8 mg (1,60 mmol) sodíka.

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 2,5 mg treprostinilu (ako sodná soľ).
Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 25 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 37,3 mg (1,62 mmol) sodíka.

Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg treprostinilu (ako sodná soľ).
Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 50 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 39,1 mg (1,70 mmol) sodíka.

Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg treprostinilu (ako sodná soľ).
Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 100 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 37,4 mg (1,63 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok bez viditeľných častíc s pH 6,0 – 7,2 a osmolalitou od 253 do 284 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trepulmix je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s funkčnou triedou WHO III alebo IV a:

- neoperovateľnou chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou (CTEPH) alebo
- pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po chirurgickej liečbe na zlepšenie tolerancie záťaže.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Trepulmixom majú začať a sledovať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou pľúcnej hypertenzie. Liečba sa má začať pod starostlivým lekársym dohľadom v liečebnom zariadení schopnom poskytnúť intenzívnu starostlivosť.

Dávkovanie

Odporúčaná začiatočná rýchlosť infúzie je 1,25 ng/kg/min. Ak sa táto začiatočná dávka zle znáša, rýchlosť infúzie sa má znížiť na 0,625 ng/kg/min.

Úpravy dávky

Rýchlosť infúzie sa má zvyšovať pod lekársym dohľadom v prídavkoch do 1,25 ng/kg/min týždenne počas prvých štyroch týždňov liečby a potom do 2,5 ng/kg/min týždenne.

Dávka sa má upraviť na individuálnom základe a pod lekársym dohľadom, aby sa dosiahla udržiavacia dávka, pri ktorej sa symptómy zlepšia a ktorú pacient znáša.

Počas sledovacej fázy klinického skúšania u pacientov s CTEPH boli priemerné dávky dosiahnuté po 12 mesiacoch 31 ng/kg/min, po 24 mesiacoch 33 ng/kg/min a po 48 mesiacoch 39 ng/kg/min. Príslušné maximálne dávky pozorované v klinickom skúšaní boli 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min a 50 ng/kg/min.

Náhle vysadenie alebo neočakávané významné zníženia dávky treprostínilu môžu spôsobiť návrat symptómov chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie. Preto sa odporúča vyhnúť sa prerušeniu liečby treprostínilom a znova začať infúziu čo najskôr po náhlom náhodnom znížení dávky alebo prerušení liečby. Optimálnu stratégiu na opätovné zavedenie infúzií treprostínilu má v závislosti od prípadu určiť kvalifikovaný zdravotnícky personál. Vo väčšine prípadov možno po prerušení do 4 hodín opäť začať s infúziou treprostínilu s použitím rovnakej rýchlosti dávky; prerušenia až na 24 hodín môžu vyžadovať zníženie dávky až o 50 % poslednej dávky s následnou titráciou na klinicky účinnú dávku. Prerušenie na dlhšie obdobia môžu vyžadovať retitráciu dávky treprostínilu z ešte nižších rýchlostí prietoku. V každom prípade sa má treprostínil opakovane zaviesť pod lekársym dohľadom.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Začiatočná dávka Trepulmixu sa má znížiť na 0,625 ng/kg/min a zvyšovanie prírastku dávky sa má vykonať opatrne (pozri časť 5.2). Prírastky pri zvýšení dávky by sa mohli znížiť na 0,625 ng/kg/min, ale konečné rozhodnutie o prírastkoch dávky je na zvážení ošetrojúceho lekára.

Upozorňujeme, že závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) je uvedená ako kontraindikácia pre použitie treprostínilu, pozri časť 4.3.

Porucha funkcie obličiek

Keďže u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonali žiadne klinické štúdie, pre pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú stanovené žiadne odporúčania týkajúce sa liečby. Keďže sa treprostínil a jeho metabolity vylučujú prevažne močom, pri liečbe pacientov s poruchou funkcie

obličiek sa odporúča opatrnosť, aby sa zabránilo škodlivým následkom spojeným s možným zvýšením systémovej expozície.

Starší pacienti

Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje o treprostinile u starších pacientov. Pri liečbe starších pacientov sa odporúča opatrnosť z dôvodu vyššieho výskytu poruchy funkcie pečene a/alebo obličiek.

Obézni pacienti

Liečba obéznych pacientov (hmotnosť ≥ 30 % vyššia ako ideálna hmotnosť) sa má začať a zvyšovať dávkami vypočítanými na základe ich ideálnej hmotnosti. Viac informácií sa nachádza v časti 5.2.

Pediatrická populácia

Použitie treprostinilu u detí a dospievajúcich na indikáciu CTEPH nie je relevantné.

Spôsob podávania

Trepulmix je na subkutánne použitie. Liek sa podáva neriedený formou kontinuálnej infúzie cez podkožný katéter s použitím ambulantnej infúznej pumpy.

Zdravotnícky pracovník zodpovedný za liečbu musí zabezpečiť, aby bol pacient plne zaškolený a vedel kompetentne používať zvolené infúzne zariadenie. Všetci pacienti musia byť poučení, pokiaľ ide o prípravu infúzneho rezervoára treprostinilu a preplachovanie rozvodových infúzných hadičiek a spojení. Pacient musí mať k dispozícii písomné pokyny buď od výrobcu pumpy, alebo špeciálne prispôbené rady od predpisujúceho lekára. To zahŕňa požadované normálne úkony týkajúce sa podania lieku, rady ako riešiť upchatie a iné problémy s pumpou, ako aj podrobnosti o tom, koho kontaktovať v prípade naliehavej situácie.

Aby sa predišlo prerušeniam podávania lieku, pacient musí mať prístup k záložnej infúznej pumpe a subkutánnej infúznej súprave pre prípad, že by došlo k náhodnej poruche súpravy na podávanie.

Ambulantná infúzna pumpa použitá na subkutánne podávanie nezriedeného Trepulmixu má byť:

- malá a ľahká,
- schopná upravovať rýchlosť infúzie s prírastkami o 0,002 ml/hod. alebo menej,
- vybavená zariadením signalizujúcim prerušenie, vybitie batérie, chybu v programe a poruchu motora,
- presná v rozmedzí ± 6 % naprogramovanej rýchlosti podávania,
- poháňaná pozitívnym pretlakom (nepretržitá alebo pulzná).

Rezervoár musí byť vyrobený z polypropylénu alebo zo skla.

Pacienti musia byť dôkladne zaškolení v používaní a programovaní pumpy a v pripojení a údržbe infúznej súpravy.

Preplachovanie infúznej hadičky v čase pripojenia na pacienta môže vyvolať náhodné predávkovanie. Viac informácií o symptómoch a liečbe predávkovania sa nachádza v časti 4.9 tohto dokumentu.

Trepulmix je dostupný v koncentráciách 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml a 10 mg/ml.

Pri subkutánnej infúzii sa Trepulmix podáva bez ďalšieho riedenia vypočítanou rýchlosťou subkutánnej infúzie (ml/hod.) na základe pacientovej dávky (ng/kg/min), hmotnosti (kg) a použitej sily injekčnej liekovky (mg/ml) Trepulmixu. Počas použitia sa môže podať jeden rezervoár (injekčná striekačka) nezriedeného Trepulmixu do 14 dní pri teplote 37 °C. Rýchlosť subkutánnej infúzie sa vypočíta pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\text{Rýchlosť subkutánnej infúzie (ml/hod.)}}{1} = \frac{\text{Dávka (ng/kg/min)} \times \text{Hmotnosť (kg)} \times 0,00006}{\text{Sila injekčnej liekovky Trepulmixu (mg/ml)}}$$

*Konverzný faktor 0,00006 = 60 min/hodinu x 0,000001 mg/ng

S cieľom vyhnúť sa chybám pri výpočte z dôvodu zložitého vzorca si pozrite nižšie uvedené tabuľky na výpočet dávky. Pre každú silu lieku je k dispozícii jedna tabuľka na výpočet dávky.

Príklady výpočtov pre *subkutánne infúzie*:

Príklad 1:

Pre osobu s hmotnosťou 60 kg pri odporúčanej začiatkovej dávke 1,25 ng/kg/min sa pri použití sily injekčnej liekovky Trepulmixu 1 mg/ml rýchlosť infúzie vypočíta nasledovne:

$$\frac{\text{Rýchlosť subkutánnej infúzie (ml/hod.)}}{1} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Príklad 2:

Pre osobu s hmotnosťou 65 kg pri dávke 40 ng/kg/min sa pri použití sily injekčnej liekovky Trepulmixu 5 mg/ml rýchlosť infúzie vypočíta nasledovne:

$$\frac{\text{Rýchlosť subkutánnej infúzie (ml/hod.)}}{1} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

Tabuľka 1-1 poskytuje vodidlo pre rýchlosť podávania subkutánnej infúzie Trepulmixu 1 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam do 42,5 ng/kg/min.

Tabuľka 1-1:

Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/hod.) pre Trepulmix 1 mg/ml

Dávka (ng/kg/min)	Hmotnosť pacienta (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

Tabuľka 1-2 poskytuje vodidlo pre rýchlosť podávania subkutánnej infúzie Trepulmixu 2,5 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam do 42,5 ng/kg/min.

Tabuľka 1-2:

Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/hod.) pre Trepulmix 2,5 mg/ml

Dávka (ng/kg/min)	Hmotnosť pacienta (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	0,018	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	0,026	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

Tabuľka 1-3 poskytuje návod na rýchlosť podávania subkutánnej infúzie Trepulmixu 5 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam až do 80 ng/kg/min.

Tabuľka 1-3:

Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/hod.) pre Trepulmix 5 mg/ml

Hmotnosť pacienta (kg)														
Dávka (ng/kg/min)	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
----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabuľka 1-4 poskytuje vodidlo pre rýchlosť podávania subkutánnej infúzie Trepulmixu 10 mg/ml u pacientov s rôznymi telesnými hmotnosťami zodpovedajúcimi dávkam do 155 ng/kg/min.

Tabuľka 1-4:

Nastavenie rýchlosti infúzie subkutánnej pumpy (ml/hod.) pre Trepulmix 10 mg/ml

Dávka (ng/kg/min)	Hmotnosť pacienta (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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pľúcna venookluzívna choroba.
- Závažné dekompenzované zlyhávanie ľavého srdca.
- Závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).
- Aktívny gastrointestinálny vred, intrakraniálna hemorágia, gastrointestinálne poranenie alebo iné gastrointestinálne krvácanie.
- Vrodené alebo získané poruchy chlopní s klinicky významnou dysfunkciou myokardu nesúvisiacou s pľúcnou hypertenziou.
- Závažná ischemická choroba srdca alebo nestabilná angína.
- Infarkt myokardu v priebehu posledných šiestich mesiacov.
- Závažné arytmie.
- Cerebrovaskulárne príhody (napr. prechodný ischemický atak, mŕtvica) v priebehu posledných troch mesiacov.
- Súbežné podávanie s inými prostanoidmi.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecná liečba

Pri rozhodovaní o začatí liečby treprostiniomom je potrebné zohľadniť vysokú pravdepodobnosť, že kontinuálna infúzia bude musieť pokračovať dlhší čas. Preto sa má starostlivo zvážiť pacientova schopnosť akceptovať zavedený katéter a byť zodpovedný za katéter za a infúziu súpravu. Zdravotnícky tím zodpovedný za liečbu musí zabezpečiť, aby bol pacient plne zaškolený a vedel kompetentne používať zvolené infúzne zariadenie (pozri časť 4.2).

Treprostinil je silné pľúcne a systémové vazodilatancium. U účastníkov s existujúcim nízkym systémovým arteriálnym tlakom môže liečba treprostinilom zvýšiť riziko systémovej hypotenzie. Liečba sa neodporúča u pacientov so systolickým arteriálnym tlakom nižším ako 85 mmHg.

Počas akejkol'vek zmeny dávky sa odporúča sledovať systémový krvný tlak a srdcovú frekvenciu s pokynmi na ukončenie infúzie, ak sa vyvinú symptómy hypotenzie alebo sa zistí systolický krvný tlak 85 mmHg alebo nižší.

Ak sa u pacienta objaví počas liečby treprostinilom pľúcny edém, musí sa zvážiť možnosť súbežnej pulmonárnej venookluzívnej choroby. Liečba sa má ukončiť, pretože pulmonárna venookluzívna choroba je kontraindikáciou liečby treprostinilom (pozri časť 4.3).

Opatrnosť sa odporúča v prípadoch, keď treprostinil môže zvýšiť riziko krvácania inhibíciou agregácie krvných doštičiek (pozri časti 4.5 a 4.8).

Vysadenie lieku

Náhle vysadenie alebo neočakávané výrazné zníženia dávky treprostinilu môžu vyvolať recidívu pľúcnej hypertenzie (pozri časť 4.2).

Osobitné skupiny pacientov

U pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek sa má liek podávať opatrne (pozri časť 4.2).

Keďže sa treprostinil a jeho metabolity vylučujú prevažne močom, pri liečbe pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť, aby sa zabránilo škodlivým následkom spojeným s možným zvýšením systémovej expozície (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie liekov

Súbežné podávanie inhibítorov enzýmov cytochrómu P450 (CYP2C8) (ako je napr. gemfibrozil) môže viesť k zvýšeniu expozície (C_{max} aj AUC) treprostinilu. Zvýšením expozície sa pravdepodobne zvýši výskyt nežiaducich udalostí spojených s podávaním treprostinilu. Preto je potrebné zvážiť zníženie dávky (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie induktorov enzýmu CYP2C8 (ako je napr. rifampicín) môže viesť k zníženiu expozície treprostinilu. Znížením expozície sa pravdepodobne zníži klinická účinnosť. Preto je potrebné zvážiť zvýšenie dávky treprostinilu (pozri časť 4.5).

Obsah sodíka

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 36,8 mg sodíka v 10 ml injekčnej liekovke s dávkou 1 mg/ml, čo zodpovedá 1,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 37,3 mg sodíka v 10 ml injekčnej liekovke s dávkou 2,5 mg/ml, čo zodpovedá 1,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 39,1 mg sodíka v 10 ml injekčnej liekovke s dávkou 5 mg/ml, čo zodpovedá 2,0 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 37,4 mg sodíka v 10 ml injekčnej liekovke s dávkou 10 mg/ml, čo zodpovedá 1,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

To majú vziať do úvahy pacienti, ktorí majú diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie s diuretikami, antihypertenzívami alebo inými vazodilatanciami

Súbežné podávanie treprostinilu s diuretikami, antihypertenzívami alebo inými vazodilatanciami zvyšuje riziko systémovej hypotenzie.

Súbežné podávanie s inhibítormi agregácie krvných doštičiek vrátane liekov NSAID a antikoagulancií

Treprostinil môže inhibovať funkciu krvných doštičiek. Súbežné podávanie treprostinilu s inhibítormi agregácie krvných doštičiek vrátane liekov NSAID, s donormi oxidu dusnatého alebo antikoagulanciami môže zvýšiť riziko krvácania. Je potrebné starostlivo sledovať pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá. U pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá, sa treba vyhnúť súbežnému použitiu iných inhibítorov agregácie krvných doštičiek.

Súbežné podávanie s induktormi/inhibítormi enzýmov cytochrómu P450 (CYP2C8)

Gemfibrozil a iné inhibítory CYP2C8

Vo farmakokinetických štúdiách s perorálnym treprostinil diolamínom u ľudí sa preukázalo, že súbežné podávanie inhibítora enzýmov cytochrómu P450 (CYP2C8) gemfibrozilu zdvojnásobuje expozíciu treprostinilu ($C_{\max}$ aj AUC). V prípade, že po titračnej fáze je k pacientovej medikácii pridaný alebo je z nej vyradený inhibítor CYP2C8 (napr. gemfibrozil, trimetoprim a deferasirox), je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostinilu.

Rifampicín a iné induktory CYP2C8

Vo farmakokinetických štúdiách s perorálnym treprostinil diolamínom u ľudí sa preukázalo, že súbežné podávanie induktora enzýmu CYP2C8 rifampicínu znižuje expozíciu treprostinilu (približne o 20 %). V prípade, že po titračnej fáze je k pacientovej medikácii pridaný alebo je z nej vyradený rifampicín, je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostinilu.

Aj iné induktory CYP2C8 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) môžu znižovať expozíciu treprostinilu. V prípade, že po titračnej fáze je k pacientovej liečbe pridaný alebo je z nej vyradený inhibítor CYP2C8, je potrebné zvážiť úpravu dávky treprostinilu.

Súbežné podávanie s bosentanom

Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí, v ktorej boli súbežne podávané bosentan (250 mg/deň) a treprostinil diolamín (perorálna dávka 2 mg/deň), sa nepozorovala žiadna farmakokinetická interakcia medzi treprostinilom a bosentanom.

Súbežné podávanie so sildenafilom

Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí, v ktorej boli súbežne podávané sildenafil (60 mg/deň) a treprostinil diolamín (perorálna dávka 2 mg/deň), sa nepozorovala žiadna farmakokinetická interakcia medzi treprostinilom a sildenafilom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití treprostinilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska účinkov na graviditu (pozri časť 5.3). Treprostinil sa má používať počas gravidity len, ak možný prínos pre matku prevyšuje možné riziko pre plod.

Ženy vo fertilnom veku

Počas liečby treprostiniom sa odporúča používanie antikoncepcie.

Dojčenie

Nie je známe, či sa treprostinil vylučuje do ľudského mlieka. Dojčiacim ženám, ktoré užívajú treprostinil, sa má odporučiť, aby dojčenie prerušili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Trepulmix má na začiatku liečby alebo po úpravách dávky malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu ich sprevádzať nežiaduce účinky, ako je symptomatická systémová hypotenzia alebo závrat, ktoré môžu narušiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Okrem lokálnych účinkov spôsobených podávaním treprostinilu subkutánnou infúziou, ako sú bolesť v mieste podania infúzie a reakcia v mieste podania infúzie, nežiaduce reakcie treprostinilu súvisia s farmakologickými vlastnosťami prostacyklínov.

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa uprednostnených výrazov MedDRA podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Výskyt nežiaducich reakcií uvedených nižšie je vyjadrený podľa týchto kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Výskyt
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Závrat	Časté
Poruchy oka	Edém očného viečka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Vazodilatácia	Veľmi časté
	Hypotenzia	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Nevolnosť	Veľmi časté
	Dyspepsia	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Časté
	Pruritus	Menej časté
	Exantém	Menej časté
	Bolesť čeluste	Veľmi časté
Kostrová a svalová sústava a spojivové tkanivo	Myalgia, artralgia	Časté
	Bolesť v končatinách	Časté
	Bolesť chrbta	Menej časté
	Bolesť na mieste zavedenia infúzie, reakcia, krvácanie	Veľmi časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Výskyt
	alebo hematóm na mieste zavedenia infúzie	
	Absces v mieste zavedenia infúzie	Časté
	Infekcia v mieste zavedenia infúzie	Časté
	Edém	Časté
	Návaly horúčavy	Časté
	Znížená chuť do jedla	Menej časté
	Únava	Menej časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Príhody krvácania

V dôsledku účinkov na agregáciu krvných doštičiek môže treprostínil zvýšiť riziko krvácania, pretože v kontrolovaných klinických štúdiách sa v prípade PAH pozoroval zvýšený výskyt epistaxy a gastrointestinálneho (GI) krvácania (vrátane gastrointestinálnej hemorágie, rektálnej hemorágie, krvácania z ďasien a melény).

Udalosti pozorované počas klinickej praxe:

Okrem nežiaducich reakcií hlásených z klinických skúšaní u pacientov s PAH boli počas používania treprostínilu po schválení v iných indikáciách identifikované nasledujúce udalosti. Keďže sú hlásené dobrovoľne z populácie neznámej veľkosti, nie je možné odhadnúť frekvenciu. Boli hlásené tieto udalosti: trombocytopenia a bolesť kostí.

Okrem toho boli zriedkavo hlásené generalizovaná vyrážka, niekedy makulárna alebo papulárna, a celulitída.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Medzi symptómy predávkovania treprostínilom patria návaly horúčavy, bolesť hlavy, hypotenzia, nevoľnosť, vracanie a hnačka. Pacienti so symptómami predávkovania majú po konzultácii so svojím lekárom okamžite znížiť dávku treprostínilu v závislosti od závažnosti symptómov, kým príznaky predávkovania neodznejú. Dávkovanie sa má opatrne obnoviť pod lekárskej dohľadom a pacient sa má pozorne sledovať z hľadiska návratu nežiaducich symptómov.

Nie je známe žiadne antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, antiagreganciá trombocytov okrem heparínu
ATC kód: B01AC21

Mechanizmus účinku

Treprostínil je analóg prostacyklínu.

Má priamy vazodilatačný účinok na pľúcný a systémový arteriálny obeh a inhibuje agregáciu krvných doštičiek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V randomizovanom, multicentrickom, kontrolovanom klinickom skúšaní bolo celkovo liečených 105 dospelých pacientov (53,3 %) a pacientok (46,7 %) s neoperovateľnou CTEPH alebo s pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po pľúcnej endarterektómii (18 – 88 rokov, priemerný vek 64 rokov). Pacienti museli mať diagnostikovanú závažnú CTEPH, definovanú podľa (ne)odporúčaného 6-minútového testu chôdze (6MWT) od 150 m do 400 m a zaradenie do funkčnej triedy WHO/NYHA III alebo IV. Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín liečených treprostiniom (53 pacientov liečených vysokými dávkami a 52 pacientov liečených nízkymi dávkami subkutánnej (s.c.) infúzie počas celkovo 24 týždňov) nasledovne. V skupine liečenej vysokými dávkami bola pacientom podávaná subkutánna dávka s použitím infúznej pumpy, ktorá sa počas prvých 12 týždňov zvyšovala z približne 1 ng/kg/min na cieľovú dávku približne 30 ng/kg/min, po ktorej nasledovalo 12 týždňov stabilnej perfúzie; v skupine, ktorej boli podávané nízke dávky, bola cieľová dávka približne 3 ng/kg/min podľa rovnakej schémy.

Analýza primárnej účinnosti bola založená na individuálnom rozdiel medzi údajmi 6MWT vo východiskovom bode a po 24 týždňoch. Treprostinil zlepšil vzdialenosť pri 6-minútovom teste chôdze (6MWT, 6-minútový test chôdze: východiskový stav verzus 24 týždňov liečby) priemerne o 45,43 m v skupine liečenej vysokými dávkami v porovnaní s 3,83 m v skupine liečenej nízkymi dávkami ($p < 0,05$, ANCOVA). Merania skúmanej sekundárnej účinnosti (nízke verzus vysoké) po 24 týždňoch liečby preukázali významné zlepšenia vo funkčnej triede NYHA (New York Heart Association), hemodynamických parametroch (priemerná pľúcna vaskulárna rezistencia, priemerný pľúcny arteriálny tlak, priemerný kardiálny výdaj a priemerný kardiálny index) a medián pro-BNP (hodnoty mozgového natriuretického peptidu) v prospech skupiny liečenej vysokými dávkami. Medzi týmito dvomi testovanými skupinami sa nepozorovali významné rozdiely v počte pacientov, u ktorých sa prejavilo „klinické zhoršenie“ definované ako zníženie 6MWD o 20 % v porovnaní s východiskovým stavom, zhoršenie funkčnej triedy NYHA a/alebo hospitalizácia v dôsledku CTEPH s potrebou ďalšej špecifickej liečby pľúcnej hypertenzie. Vysoké dávky treprostinilu nevykazovali významné zmeny v Borgovom skóre dyspnoe (meranom počas 6MWT) alebo v celkovom skóre kvality života posúdenom na základe Minnesotského dotazníka o živote so srdcovým zlyhaním.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

U ľudí sa zvyčajne dosiahli rovnovážne koncentrácie v plazme do 15 až 18 hodín po začatí buď subkutánnej alebo intravenózne infúzie treprostinilu. Rovnovážne koncentrácie treprostinilu v plazme sú závislé od dávky pri rýchlostiach infúzie 2,5 až 125 ng/kg/min.

Priemerný zjavný polčas eliminácie po subkutánnom podaní je v rozsahu od 1,32 do 1,42 hodiny po infúzii v trvaní 6 hodín, 4,61 hodiny po infúzii v trvaní 72 hodín a 2,93 hodiny po infúzii trvajúcej minimálne tri týždne. Priemerný distribučný objem treprostinilu je v rozsahu od 1,11 do 1,22 l/kg a plazmatický klírens je v rozsahu od 586,2 do 646,9 ml/kg/h. Klírens je nižší u obéznych účastníkov (index telesnej hmotnosti (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$).

V sedemdňovej chronickej farmakokinetikej štúdii so 14 zdravými dobrovoľníkmi s dávkami treprostinilu v rozsahu od 2,5 do 15 ng/kg/min podávanými subkutánnou infúziou dosiahli rovnovážne koncentrácie treprostinilu v plazme dvakrát maximálne hladiny (o 1.00 hodine a 10.00 hodine) a dvakrát minimálne hladiny (o 7.00 hodine a 16.00 hodine). Maximálne koncentrácie boli približne o 20 % až 30 % vyššie ako minimálne koncentrácie.

Eliminácia

V štúdií vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi s použitím [¹⁴C] rádioaktívneho treprostínilu sa počas obdobia 224 hodín získalo 78,6 %, resp. 13,4 % subkutánnej rádioaktívnej dávky v moči a stolici. Nebol pozorovaný ani jeden hlavný metabolit. V moči sa zistilo päť metabolitov v rozsahu od 10,2 % do 15,5 % podanej dávky. Týchto päť metabolitov tvorilo celkovo 64,4 %. Tri sú produkty oxidácie bočného reťazca 3-hydroxyloktylu, jeden je glukurokonjugovaný derivát (glukuronid treprostínilu) a jeden nie je identifikovaný. Iba 3,7 % dávky sa získalo v moči ako nezmenený pôvodný liek.

V *in vitro* štúdií sa nepreukázal inhibičný potenciál treprostínilu na izoenzýmy ľudského hepatálneho mikrozomálneho cytochrómu P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A).

Okrem toho, podávanie treprostínilu nemalo indukčný účinok na hepatálny mikrozomálny proteín, celkový obsah cytochrómu (CYP) P450 alebo na pôsobenie izoenzýmov CYP1A, CYP2B a CYP3A.

Insuficiencia pečene

U pacientov s portopulmonárnou hypertenziou a miernou (n = 4) alebo stredne závažnou (n = 5) insuficienciou pečene bola AUC_{0–24 h} pri subkutánnej dávke treprostínilu 10 ng/kg/min počas 150 minút, čo je zvýšenie o 260 %, respektíve 510 % v porovnaní so zdravými účastníkmi. Klírens u pacientov s insuficienciou pečene sa znížil až o 80 % v porovnaní so zdravými dospelými (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Podľa multivariačnej analýzy združených štúdií mali pacienti vo vekovej skupine ≥ 65 rokov mierne zníženie plazmatického klírensu treprostínilu. Väčšina publikácií sa však týkala buď zdravých dobrovoľníkov alebo pacientov s PAH. Pacienti s CTEPH boli opísaní len zriedkavo. Stratifikácia podľa veku nebola skúmaná ani v jednej publikácii. Keďže len málo štúdií informovalo o farmakokinetických parametroch, pričom žiadna štúdia neinformovala súbežne o indikácii CTEPH a farmakokinetických údajoch, nie sú k dispozícii žiadne informácie o farmakokinetických vlastnostiach treprostínilu u starších pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V 13-týždňovej a 26-týždňovej štúdií s kontinuálnou subkutánnou infúziou sodnej soli treprostínilu došlo u potkanov a psov k reakciám v mieste podania infúzie (edém/erytém, zdureniny/opuchy, bolesť/citlivosť na dotyk). U psov sa pozorovali závažné klinické účinky (hypoaktivita, vracanie, riedka stolica a edém v mieste podania infúzie) a smrť (spojená s črevnou intususcepciou a prolapsom konečníka) u zvierat, ktorým bola podaná dávka ≥ 300 ng/kg/min. U týchto zvierat sa namerali priemerné rovnovážne hladiny treprostínilu v plazme 7,85 ng/ml. Plazmatické hladiny tejto úrovne sa u ľudí môžu dosiahnuť pri liečbe infúziami treprostínilu > 50 ng/kg/min.

Keďže sa nepreukázala nepretržitá dostatočná expozícia treprostínilu pre žiadne dávkovanie testované v reprodukčných štúdiách na potkanoch, tieto štúdie môžu byť nedostatočné z hľadiska možných účinkov na fertilitu, prenatálny a postnatálny vývoj.

Na zvieratách sa neuskutočnili žiadne dlhodobé štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu treprostínilu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

citrát sodný
kyselina chlorovodíková
metakrezol
hydroxid sodný
chlorid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po prvom otvorení

30 dní.

Počas použitia formou kontinuálnej subkutánnej infúzie

Chemická, fyzikálna a mikrobiálna stabilita počas použitia jednorazového balenia (injekčná striekačka) nezriedeného Trepulmixu podaného subkutánne sa preukázala počas 14 dní pri teplote 37 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok

10 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I uzavretá gumovou zátkou potiahnutou teflónom a vybavená žltým viečkom.

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok

10 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I uzavretá gumovou zátkou potiahnutou teflónom a vybavená modrým viečkom.

Trepulmix, 5 mg/ml infúzny roztok

10 ml liekovka z číreho skla typu I uzavretá gumovou zátkou potiahnutou teflónom a vybavená zeleným viečkom.

Trepulmix, 10 mg/ml infúzny roztok

10 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I uzavretá gumovou zátkou potiahnutou teflónom a vybavená červeným viečkom.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxembursko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. apríla 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. decembra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viedeň
Rakúsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÁ ŠKATUEKA – 1 mg/ml

1. NÁZOV LIEKU

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok
treprostinil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 1 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

Každá injekčná liekovka s 10 ml obsahuje 10 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Citrát sodný, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakrezol a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

Obsahuje 1 injekčnú liekovku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luxembursko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1419/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY – 1 mg/ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok
treprostinil
SC

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 mg/10 ml

6. INÉ

SciPharm (logo)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÁ ŠKATUEKA – 2,5 mg/ml

1. NÁZOV LIEKU

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok
treprostinil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 2,5 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 25 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Citrát sodný, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakrezol a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

Obsahuje 1 injekčnú liekovku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luxembursko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1419/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY – 2,5 mg/ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok
treprostinil
SC

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

25 mg/10 ml

6. INÉ

SciPharm (logo)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÁ ŠKATUEKA – 5 mg/ml

1. NÁZOV LIEKU

Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok
treprostinil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 5 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Citrát sodný, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakrezol a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

Obsahuje 1 injekčnú liekovku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luxembursko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1419/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY – 5 mg/ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok
treprostinil
SC

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mg/10 ml

6. INÉ

SciPharm (logo)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÁ ŠKATUEKA – 10 mg/ml

1. NÁZOV LIEKU

Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok
treprostinil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg treprostinilu (ako treprostinil sodný).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Citrát sodný, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakrezol a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

Obsahuje 1 injekčnú liekovku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luxembursko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1419/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY – 10 mg/ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok
treprostinil
SC

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg/10 ml

6. INÉ

SciPharm (logo)

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok
Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok
Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok
Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

treprostínil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Trepulmix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trepulmix
3. Ako používať Trepulmix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trepulmix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trepulmix a na čo sa používa

Čo je Trepulmix

Liečivo v Trepulmixe je treprostínil.

Treprostínil patrí do skupiny liekov, ktoré účinkujú podobným spôsobom ako prirodzene sa vyskytujúce prostacyklíny. Prostacyklíny sú látky podobné hormónom, ktoré znižujú krvný tlak tak, že uvoľňujú krvné cievy, čo spôsobuje, že sa rozširia, a tým umožnia ľahší prietok krvi. Prostacyklíny môžu tiež ovplyvňovať prevenciu tvorby krvných zrazenín.

Na čo sa Trepulmix používa

Trepulmix sa používa na liečbu dospelých pacientov s neoperovateľnou chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou (CTEPH) alebo s pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po chirurgickej liečbe (závažnosť klasifikovaná do funkčnej triedy WHO III alebo IV) na zlepšenie tolerancie záťaže a príznakov ochorenia. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia je ochorenie, pri ktorom je váš krvný tlak v krvných cievach medzi srdcom a pľúcami príliš vysoký, čo spôsobuje dýchavičnosť, závraty, únavu, mdloby, búšenie srdca alebo neobvyklý srdcový tep, suchý kašeľ, bolesť na hrudi a opuchy členkov alebo nôh.

Ako Trepulmix účinkuje

Trepulmix znižuje krvný tlak v pľúcnej tepne tak, že zlepšuje prietok krvi a znižuje množstvo práce, ktorú musí srdce vykonať. Zlepšený prietok krvi vedie k zvýšenému prívodu kyslíka do tela a zníženej záťaži srdca, čo spôsobuje, že funguje efektívnejšie. Trepulmix zlepšuje príznaky súvisiace s CTEPH a schopnosť cvičiť u pacientov, ktorí sú z hľadiska aktivity obmedzení.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trepulmix

Nepoužívajte Trepulmix

- ak ste alergický na treprostinil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak vám bolo diagnostikované ochorenie s názvom „pľúcna venookluzívna choroba“. Ide o ochorenie, pri ktorom krvné cievy, ktoré vedú krv cez vaše pľúca, opuchnú a upchajú sa, čo vedie k vyššiemu tlaku v krvných cievach medzi srdcom a pľúcami,
- ak máte závažné ochorenie pečene,
- ak máte problém so srdcom, napríklad:
 - srdcový infarkt (infarkt myokardu) v priebehu posledných šiestich mesiacov,
 - závažné zmeny srdcového tepu,
 - závažnú ischemickú chorobu srdca alebo nestabilnú angínu,
 - bola vám diagnostikovaná porucha srdca, ako napríklad porucha srdcovej chlopne, ktorá spôsobuje, že srdce pracuje nedostatočne,
 - akékoľvek ochorenie srdca, ktoré nie je liečené alebo nie je pod starostlivým lekársym dohľadom,
- ak máte špecifické vysoké riziko krvácania – napríklad aktívne žalúdočné vredy, poranenia alebo iné stavy krvácania,
- ak ste mali počas posledných 3 mesiacov mŕtvicu alebo akékoľvek iné prerušenie zásobovania mozgu krvou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Trepulmix, obráťte sa na svojho lekára, ak:

- máte akékoľvek ochorenie pečene,
- máte ochorenie obličiek,
- ste boli upozornení, že ste z lekárskeho hľadiska obézny (BMI vyšší ako 30 kg/m²),
- máte diétu so zníženým obsahom sodíka.

Počas vašej liečby Trepulmixom povedzte svojmu lekárovi:

- ak vám klesne krvný tlak (hypotenzia),
- ak sa u vás rýchlo zhoršia ťažkosti s dýchaním alebo pretrvávajúci kašeľ (môže to súvisieť s upchaním v pľúcach alebo s astmou alebo s iným stavom), **okamžite sa poradte so svojim lekárom**,
- ak máte nadmerné krvácanie, pretože treprostinil môže zvýšiť toto riziko zabránením zrážania krvi.

Deti a dospievajúci

Trepulmix sa nesmie podávať deťom ani dospievajúcim.

Iné lieky a Trepulmix

Ak teraz užívate/používate alebo ste v poslednom čase užívali/používali, či práve budete užívať/používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- lieky používané na liečbu **vysokého krvného tlaku** (antihypertenzíva alebo iné vazodilatanciá),
- lieky používané na zvýšenie rýchlosti **močenia** (diuretiká) vrátane furosemidu,
- lieky, ktoré zastavujú **zrážanie krvi** (antikoagulanciá), ako sú warfarín, heparín alebo lieky na báze oxidu dusnatého,
- akékoľvek nesteroidové protizápalové lieky (**NSAID**) (napr. kyselina acetylsalicylová, ibuprofén),
- lieky, ktoré môžu zvýšiť alebo znížiť účinok Trepulmixu (napr. gemfibrozil, rifampicín, trimetoprim, deferasirox, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný), pretože vám lekár možno bude musieť upraviť dávkovanie Trepulmixu.

Tehotenstvo a dojčenie

Trepulmix sa neodporúča ak ste tehotná, plánujete otehotnieť alebo si myslíte, že ste tehotná, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné. Bezpečnosť tohto lieku pri použití počas tehotenstva nebola stanovená.

Počas liečby Trepulmixom sa dôrazne odporúča antikoncepcia.

Trepulmix sa neodporúča používať počas dojčenia, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné. Ak vám bol predpísaný Trepulmix, odporúča sa prestať dojčiť, pretože nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Trepulmix môže vyvolať nízky krvný tlak so závratmi alebo mdlobami. V takom prípade nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje a poraďte sa so svojim lekárom.

Trepulmix obsahuje sodík

Ak máte diétu s kontrolovaným obsahom sodíka, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár to vezme do úvahy.

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 36,8 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 1,8 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 37,3 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 1,9 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 39,1 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 2,0 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

Tento liek obsahuje 37,4 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 1,9 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Trepulmix

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Trepulmix sa podáva neriedený vo forme plynulej subkutánnej infúzie (pod kožu) cez malú hadičku (kanylu), ktorá je umiestnená na bruchu alebo stehne;

Trepulmix sa cez hadičku posúva pomocou prenosnej pumpy.

Predtým, ako opustíte nemocnicu alebo kliniku, lekár vám vysvetlí, ako sa Trepulmix pripravuje a akou rýchlosťou má pumpa dodávať treprostinil. Musíte tiež dostať informácie o tom, ako sa pumpa správne používa a čo máte urobiť, ak prestane fungovať. Tieto informácie majú tiež zahŕňať, koho treba kontaktovať v prípade neočakávanej udalosti.

Preplachovanie infúzneho prívodu počas pripojenia môže spôsobiť náhodné predávkovanie.

Dospelí pacienti

Trepulmix je dostupný ako 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml alebo 10 mg/ml infúzny roztok. Váš lekár určí vhodnú rýchlosť a dávku infúzie podľa vášho stavu.

Starší pacienti

Pre týchto pacientov nie sú potrebné osobitné úpravy dávky.

Pacienti s ochorením pečene alebo obličiek

Váš lekár určí vhodnú rýchlosť a dávku infúzie podľa vášho stavu.

Rýchlosť infúzie

Rýchlosť infúzie sa môže znížiť alebo zvýšiť v závislosti od prípadu, a to **len pod lekárskym dohľadom**.

Cieľom úpravy rýchlosti infúzie je stanoviť účinnú udržateľnú rýchlosť, ktorá zlepšuje príznaky CTEPH a minimalizuje akékoľvek nežiaduce účinky.

Ak sa vaše príznaky zhoršia, ak potrebujete úplný oddych, ak ste pripútaný na lôžko alebo kreslo, alebo ak vám akákoľvek fyzická činnosť spôsobuje nepríjemný pocit a vaše príznaky sa objavujú v stave pokoja, nezvyšujte si dávku bez porady s lekárom. Je možné, že Trepulmix už nebude stačiť na liečbu vášho ochorenia a bude potrebná iná liečba.

Ak použijete viac Trepulmixu, ako máte

Ak sa náhodne predávkujete Trepulmixom, môže sa u vás objaviť nevoľnosť, vracanie, hnačka, nízky krvný tlak (závrat, točenie hlavy alebo mdloby), sčervenanie kože a/alebo bolesť hlavy.

Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, musíte okamžite kontaktovať svojho lekára alebo nemocnicu. Váš lekár môže znížiť alebo prerušiť infúziu, kým sa vaše príznaky nevymiznú. Infúzny roztok Trepulmix sa môže začať podávať neskôr v dávkach, ktoré odporučí váš lekár.

Ak prestanete používať Trepulmix

Vždy používajte Trepulmix podľa pokynov vášho lekára alebo zdravotníckeho špecialistu. Neprestaňte používať Trepulmix, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Náhle vysadenie alebo zníženie dávky Trepulmixu môže spôsobiť návrat pľúcnej arteriálnej hypertenzie s možnosťou rýchleho a závažného zhoršenia vášho ochorenia.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- rozšírenie krvných ciev,
- bolesť v okolí miesta zavedenia infúzie,
- reakcia v okolí miesta zavedenia infúzie,
- krvácanie alebo tvorba modrín v okolí miesta zavedenia infúzie,
- bolesti hlavy,
- nevoľnosť,
- hnačka,
- bolesť čeluste.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- závrat,
- točenie hlavy alebo mdloby spôsobené nízkym krvným tlakom,
- kožné vyrážky,
- infekcia v mieste zavedenia infúzie,
- hnis okolo miesta zavedenia infúzie (absces),
- bolesť svalov (myalgia),
- bolesť kĺbov (artralgia),

- opuch chodidiel, členkov, nôh alebo zadržiavanie tekutín,
- návaly tepla,
- bolesť v rukách a/alebo nohách.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- opuch očného viečka (edém viečka),
- poruchy trávenia,
- vracanie,
- svrbenie kože,
- exantém,
- bolesť chrbta,
- znížená chuť do jedla,
- únava.

Iné možné vedľajšie účinky pozorované u pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH):

- epizódy krvácania, napríklad: krvácanie z nosa, vykašliavanie krvi, krv v moči, krvácanie ďasien, krv v stolici.

Iné možné vedľajšie účinky pozorované počas klinickej praxe:

- zníženie počtu krvných doštičiek (trombocytov) v krvi (trombocytopenia),
- bolesť kostí,
- kožné vyrážky so zmenou sfarbenia kože alebo vystúpenými hrčami,
- infekcia tkaniva pod kožou (celulitída).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Trepulmix

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Injekčná liekovka lieku Trepulmix sa musí použiť alebo zlikvidovať do 30 dní od prvého otvorenia.

Počas plynulej subkutánnej infúzie sa musí použiť jeden zásobník (injekčná striekačka) neriedeného Trepulmixu do 14 dní.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek poškodenie injekčnej liekovky, zmenu zafarbenia alebo iné znaky poškodenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trepulmix obsahuje

- Liečivo je treprostinil

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 1 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 10 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 2,5 mg treprostinilu (ako sodná soľ)

Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 25 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 50 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

Každá 10 ml injekčná liekovka roztoku obsahuje 100 mg treprostinilu (ako sodná soľ).

- Ďalšie zložky sú:
citrát sodný, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, metakrezol a voda na injekcie (Pozri časť 2 „Trepulmix obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Trepulmix a obsah balenia

Trepulmix je číry, bezfarebný až svetložltý roztok dostupný v 10 ml injekčnej liekovke z číreho skla uzavretej gumenou zátkou a farebne označeným viečkom:

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok

Trepulmix 1 mg/ml infúzny roztok má žlté gumené viečko.

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok

Trepulmix 2,5 mg/ml infúzny roztok má modré gumené viečko.

Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok

Trepulmix 5 mg/ml infúzny roztok má zelené gumené viečko.

Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok

Trepulmix 10 mg/ml infúzny roztok má červené gumené viečko.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxembursko

Výrobca

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viedeň
Rakúsko

Ak potrebujete akékoľvek informácie o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

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

Portugal

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

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.