

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trepulmix 1 mg/ml soluție perfuzabilă
Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă
Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă
Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Trepulmix 1 mg/ml soluție perfuzabilă

Fiecare ml de soluție conține 1 mg treprostinil (sub formă de sare de sodiu).
Fiecare flacon de 10 ml de soluție conține 10 mg treprostinil (sub formă de sare de sodiu).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 10 ml conține 36,8 mg (1,60 mmol) sodiu.

Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă

Un ml de soluție conține 2,5 mg treprostinil (sub formă de sare de sodiu).
Fiecare flacon de 10 ml conține 25 mg treprostinil (sub formă de sare de sodiu).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 10 ml conține 37,3 mg (1,62 mmol) sodiu.

Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă

Un ml de soluție conține 5 mg treprostinil (sub formă de sare de sodiu).
Fiecare flacon de 10 ml de soluție conține 50 mg treprostinil (sub formă de sare de sodiu).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 10 ml conține 39,1 mg (1,70 mmol) de sodiu.

Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă

Un ml de soluție conține 10 mg treprostinil (sub formă de sare de sodiu).
Fiecare flacon de 10 ml de soluție conține 100 mg treprostinil (sub formă de sare de sodiu).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 10 ml conține 37,4 mg (1,63 mmol) de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, de la incoloră la ușor gălbuie, fără particule vizibile, cu pH cuprins între 6,0 și 7,2 și valoare a osmolalității între 253 și 284 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trepulmix este indicat în tratamentul pacienților adulți cu Clasa Funcțională (CF) III sau IV conform OMS și:

- hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (HTAPCT) inoperabilă sau
- HTAPCT persistentă sau recurentă post-tratament chirurgical în vederea îmbunătățirii capacității de efort.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Trepulmix trebuie inițiat și monitorizat numai de medici cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă într-un context medical în care sunt disponibile serviciile medicale de tip terapie intensivă.

Doze

Viteza inițială recomandată pentru administrarea perfuziei este de 1,25 ng/kg/min. Dacă această doză inițială nu este tolerată, viteza de administrare a perfuziei se reduce la 0,625 ng/kg/min.

Ajustări ale dozei

Viteza de administrare a perfuziei se mărește sub supraveghere medicală în etape de maximum 1,25 ng/kg/min săptămânal în primele patru săptămâni de tratament și ulterior de maximum 2,5 ng/kg/min săptămânal.

Doza se ajustează pentru fiecare pacient în parte și sub supraveghere medicală în vederea atingerii unei doze de întreținere care să permită reducerea simptomatologiei și care să fie bine tolerată de pacient.

Pe durata fazei de urmărire a unui studiu clinic efectuat la pacienți cu HTAPCT, dozele medii atinse după 12 luni au fost de 31 ng/kg/min, după 24 de luni de 33 ng/kg/min și după 48 de luni de 39 ng/kg/min. Dozele maxime corespunzătoare utilizate în studiul clinic au fost de 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min și, respectiv, 50 ng/kg/min.

Oprirea bruscă a tratamentului sau reduceri importante ale dozei de treprostinil efectuate brusc pot provoca reapariția simptomelor de hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică. De aceea, se recomandă evitarea întreruperii administrării de treprostinil și reinițierea perfuziilor cât mai repede după reducerea sau oprirea accidentală bruscă a tratamentului. Strategia optimă pentru reluarea administrării în perfuzie a treprostinilului se stabilește individual de către specialiști în domeniul sănătății. În majoritatea cazurilor, după o întrerupere de maximum 4 ore, reinițierea administrării în perfuzie a treprostinilului se poate realiza folosind aceeași viteză; în cazul întreruperilor cu o durată de maximum 24 de ore poate fi necesară reducerea dozei de până la 50 % din cea mai recentă doză utilizată, cu creșterea treptată ulterioară până la atingerea dozei eficiente din punct de vedere clinic. Perioadele mai lungi de întrerupere pot impune parcurgerea din nou a etapelor progresive de stabilire a dozei de treprostinil, pornind de la viteze și mai mici de administrare. Indiferent de situație, reluarea administrării de treprostinil se va efectua sub supraveghere medicală.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Doza inițială de Trepulmix se reduce la 0,625 ng/kg/min, iar creșterile progresive se realizează cu precauție (vezi pct. 5.2). Fiecare etapă de creștere progresivă poate fi redusă la 0,625 ng/kg/min pentru fiecare creștere a dozei, iar medicul care monitorizează pacientul va lua decizia finală privind creșterea dozei.

Atenție, insuficiența hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) este menționată drept contraindicație pentru utilizarea de treprostinil, vezi pct. 4.3.

Insuficiență renală

Deoarece nu s-au efectuat studii clinice la pacienți cu insuficiență renală, nu există recomandări pentru acești pacienți. Deoarece treprostinilul și metaboliții lui sunt excretați în principal pe cale urinară, se recomandă precauție în tratamentul pacienților cu insuficiență renală în vederea prevenirii consecințelor nocive corelate cu o posibilă creștere a expunerii sistemice.

Pacienți vârstnici

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru treprostinil la vârstnici. Se recomandă precauție în tratamentul vârstnicilor, având în vedere incidența mai mare a insuficienței hepatice și / sau renale.

Pacienți obezi

La pacienții obezi (greutate ≥ 30 % peste valoarea ideală) doza inițială și creșterile progresive ale dozelor se calculează pe baza greutății ideale. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 5.2.

Copii și adolescenți

Treprostinilul nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația HTAPCT.

Mod de administrare

Trepulmix este destinat administrării subcutanate. Se administrează nediluat în perfuzie continuă prin cateter subcutanat, folosind o pompă de perfuzie de uz ambulatoriu.

Cadrul medical care are responsabilitatea administrării tratamentului trebuie să se asigure că pacientul este bine instruit și capabil să folosească dispozitivul de perfuzare ales. Toți pacienții trebuie instruiți în ceea ce privește pregătirea rezervorului pentru perfuzia cu treprostinil și a fixării tubulaturii și conectorilor dispozitivului pentru administrarea perfuziei. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni în scris, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Acestea includ acțiunile necesare pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucțiilor și alte setări de alarmă ale pompei, dar și detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgență.

Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziție o pompă de rezervă și seturi pentru administrare subcutanată pentru situațiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.

Pompa pentru perfuzie de uz ambulatoriu utilizată pentru administrarea subcutanată de Trepulmix nediluat trebuie:

- să fie de mică și ușoară,
- să poată fi ajustată pentru viteze de administrare a perfuziei în etape progresive de 0,002 ml/oră sau mai puțin,
- să fie prevăzută cu alarme pentru obstrucție, baterie insuficientă, erori de programare și defecțiuni ale motorului,
- să aibă o precizie în limita a +/- 6 % din viteza de administrare programată
- să funcționeze pe bază de presiune pozitivă (continuă sau pulsatorie).

Rezervorul trebuie să fie din polipropilenă sau sticlă.

Pacienții trebuie să fie bine instruiți în ceea ce privește utilizarea și programarea pompei, conectarea și îngrijirea setului pentru perfuzie.

Spălarea liniei de perfuzare fără ca aceasta să fi fost deconectată de la pacient poate duce la supradozaj accidental. Pentru informații suplimentare referitoare la simptomele și tratamentul supradozelor, vezi pct. 4.9 din document.

Trepulmix este disponibil în concentrații de 1, 2,5, 5 și 10 mg/ml.

Pentru administrarea în perfuzie subcutanată, Trepulmix se administrează fără a fi diluat, cu o viteză calculată de perfuzare subcutanată (ml/oră) bazată pe doza stabilită pentru pacient (ng/kg/min), per greutatea corporală (kg) și per concentrația flaconului (mg/ml) de Trepulmix care se utilizează. În timpul utilizării, un singur rezervor (seringă) de Trepulmix nediluat poate fi administrat pe durata unui interval de până la 72 de ore la temperatura de 37 °C. Viteza administrării în perfuzie subcutanată se calculează folosind formula următoare:

$$\text{Viteza administrării în perfuzie subcutanată (ml/oră)} = \frac{\text{Doză (ng/kg/min)} \times \text{Greutate corporală (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Concentrația flaconului de Trepulmix (mg/ml)}}$$

*Factor de conversie de 0,00006 = 60 min/oră x 0,000001 mg/ng

Pentru a evita erorile de calcul provocate de complexitatea formulei, se vor consulta tabelele de calculare a dozei disponibile de mai jos. Există un tabel ilustrativ pentru calcularea dozei pentru fiecare concentrație de medicament.

Exemple de calculat pentru **administrarea în perfuzie subcutanată**:

Exemplul 1:

Pentru o persoană cu greutatea de 60 kg și doza inițială recomandată de 1,25 ng/kg/min, folosind flaconul cu concentrație de 1 mg/ml de Trepulmix, viteza de administrare se calculează după cum urmează:

$$\text{Viteza administrării în perfuzie subcutanată (ml/oră)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/oră}$$

Exemplul 2:

Pentru o persoană cu greutatea de 65 kg, pentru a administra doza de 40 ng/kg/min, folosind flaconul cu concentrație de 5 mg/ml de Trepulmix, viteza de administrare se calculează după cum urmează:

$$\text{Viteza administrării în perfuzie subcutanată (ml/oră)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

Tabelul 1-1 oferă îndrumări pentru viteza de administrare în perfuzie subcutanată a Trepulmix 1 mg/ml la pacienți cu diferite greutăți, care corespund unor doze de până la 42,5 ng/kg/min.

Tabelul 1-1:

Stabilirea vitezei de perfuzare pentru pompa subcutanată (ml/oră) pentru Trepulmix 1 mg/ml

		Greutatea pacientului (kg)															
Doză (ng/kg/min)		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

Zonele evidențiate în culoare indică valoarea maximă a vitezei de administrare care este posibilă în condițiile înlocuirii unei seringi de 3 ml la interval de trei zile

Tabelul 1-2 oferă îndrumări pentru viteza de administrare în perfuzie subcutanată a Trepulmix 2,5 mg/ml la pacienți cu diferite greutateți, care corespund unor doze de până la 42,5 ng/kg/min.

Tabelul 1-2:

Stabilirea vitezei de perfuzare pentru pompa subcutanată (ml/oră) pentru Trepulmix 2,5 mg/ml

		Greutatea pacientului (kg)															
Doză (ng/kg/min)		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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	0,057
25	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,066
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	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	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	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	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	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	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	0,102

Zonele evidențiate în culoare indică valoarea maximă a vitezei de administrare care este posibilă în condițiile înlocuirii unei seringi de 3 ml la interval de trei zile.

Tabelul 1-3 oferă îndrumări pentru viteza de administrare în perfuzie subcutanată a Trepulmix 5 mg/ml, la pacienți cu diferite greutateți, care corespund unor doze de până la 80 ng/kg/min.

Tabelul 1-3:

Stabilirea vitezei de perfuzare pentru pompa subcutanată (ml/oră) pentru Trepulmix 5 mg/ml

		Greutatea pacientului (kg)													
Doze (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	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	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	0,016	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	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

Zonele evidențiate în culoare indică valoarea maximă a vitezei de administrare care este posibilă în condițiile înlocuirii unei seringi de 3 ml la interval de trei zile.

Tabelul 1-4 oferă îndrumări pentru viteza de administrare în perfuzie subcutanată a Trepulmix 10 mg/ml la pacienți cu diferite greutateți, care corespund unor doze de până la 155 ng/kg/min.

Tabelul 1-4:

Stabilirea vitezei de perfuzare pentru pompa subcutanată (ml/oră) pentru Trepulmix 10 mg/ml

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

Zonele evidențiate în culoare indică valoarea maximă a vitezei de administrare care este posibilă în condițiile înlocuirii unei seringi de 3 ml la interval de trei zile.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Boală pulmonară venoocluzivă.
- Insuficiență cardiacă stângă decompensată severă.
- Insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh).
- Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.
- Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncție miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiune arterială pulmonară.
- Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă.
- Infarct miocardic survenit în ultimele șase luni.

- Aritmii severe.
- Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.
- Administrarea concomitentă cu alți prostanoizi.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratament general

Decizia de a începe tratamentul cu treprostinil trebuie să ia în considerare că există o probabilitate crescută să fie necesar ca perfuzia continuă să fie menținută pe durata unui interval lung de timp. Prin urmare, se va evalua foarte atent capacitatea pacientului de a accepta și a îngriji cateterul permanent și dispozitivul de administrare a perfuziei. Echipa medicală care are responsabilitatea administrării tratamentului trebuie să se asigure că pacientul este bine instruit și capabil să folosească dispozitivul de perfuzie ales (vezi pct. 4.2).

Treprostinilul este un agent vasodilatator cu acțiune potentă la nivel pulmonar și sistemic. La pacienții care se prezintă cu valori mici ale tensiunii arteriale sistemice, tratamentul cu treprostinil poate mări riscul de hipotensiune arterială sistemică. Tratamentul este nerecomandat la pacienți cu tensiune arterială sistolică sub 85 mmHg.

Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale sistemice și a frecvenței cardiace pe durata intervalelor de ajustare a dozei și oprirea perfuziei dacă apar simptome sugestive de hipotensiune arterială sau dacă se înregistrează valori ale tensiunii arteriale sistolice ≤ 85 mmHg.

Dacă un pacient prezintă edem pulmonar în timpul tratamentului cu treprostinil, se va avea în vedere posibilitatea prezenței bolii pulmonare venoocluzive sub formă de comorbiditate. Tratamentul trebuie oprit, deoarece boala pulmonară venoocluzivă este o contraindicație pentru utilizarea de treprostinil (vezi pct. 4.3).

Se recomandă precauție în situațiile în care treprostinilul poate mări riscul de sângerare prin efectul inhibitor asupra agregării plachetare (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Oprirea treptată a tratamentului

Oprirea bruscă a tratamentului sau reducerile importante ale dozei de treprostinil efectuate brusc pot provoca reapariția hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.2).

Grupe speciale de pacienți

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică și renală (vezi pct. 4.2).

Deoarece treprostinilul și metaboliții lui sunt excretați în principal pe cale urinară, se recomandă precauție în tratamentul pacienților cu insuficiență renală, pentru a preveni consecințele nocive corelate cu posibila creștere a expunerii sistemice (vezi pct. 4.2).

Medicamente administrate concomitent

Administrarea concomitentă cu inhibitori enzimatici (enzima CYP2C8) ai sistemului citocromului P450 (cum ar fi gemfibrozil) poate duce la creșterea expunerii (atât a C_{max} cât și a ASC) la treprostinil. În condițiile creșterii expunerii, există probabilitatea să crească și incidența reacțiilor adverse asociate administrării de treprostinil. Prin urmare, se va avea în vedere reducerea dozei (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu inductori ai enzimei CYP2C8 (de exemplu, rifampicină) poate duce la scăderea expunerii la treprostinil. În condițiile scăderii expunerii, este posibil să scadă și eficacitatea clinică. Prin urmare, se va avea în vedere creșterea dozei de treprostinil (vezi pct. 4.5).

Conținutul de sodiu

Trepulmix 1 mg/ml soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 36,8 mg sodiu pe un flacon de 10 ml cu concentrația de 1 mg/ml, echivalent cu 1,8 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 37,3 mg sodiu pe un flacon de 10 ml cu concentrație de 2,5 mg/ml, echivalent cu 1,9 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 39,1 mg sodiu pe un flacon de 10 ml cu concentrația de 5 mg/ml, echivalent cu 2,0 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă

Acest medicament conține sodiu 37,4 mg pe un flacon de 10 ml cu concentrație de 10 mg/ml, echivalent cu 1,9 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest aspect trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu diuretice, medicamente antihipertensive sau alte vasodilatatoare

Administrarea concomitentă de treprostinil cu diuretice, medicamente antihipertensive sau alte vasodilatatoare mărește riscul de hipertensiune arterială sistemică.

Administrarea concomitentă cu antiagregante plachetare, inclusiv AINS și anticoagulante

Treprostinilul poate induce inhibarea funcției plachetare. Administrarea concomitentă de treprostinil cu antiagregante plachetare, inclusiv AINS, donori de oxid nitric sau anticoagulante poate mări riscul de sângerări. Pacienții tratați cu anticoagulante trebuie monitorizați strict. Utilizarea concomitentă a altor antiagregante plachetare trebuie evitată la pacienții tratați cu anticoagulante.

Administrarea concomitentă cu inductori/inhibitori ai enzimelor sistemului citocromului P450 (enzima CYP2C8)

Gemfibrozil și alți inhibitori CYP2C8-

Studiile de evaluare a profilului farmacocinetic efectuate la om cu treprostinil diolamină administrat pe cale orală au arătat că administrarea concomitentă de gemfibrozil, un inhibitor enzimatic (enzima CYP2C8) al sistemului citocromului P450, dublează expunerea (atât a C_{max} cât și a ASC) la treprostinil. În cazul în care, după faza de stabilire treptată a dozei, la schema terapeutică a pacienților se adaugă sau se scoate un inhibitor al CYP2C8 (cum ar fi gemfibrozil, trimetoprim și deferasirox), se va avea în vedere ajustarea dozei de treprostinil.

Rifampicină și alți inductori CYP2C8 –

Studiile de evaluare a profilului farmacocinetic efectuate la om cu treprostinil diolamină administrat pe cale orală a arătat că administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor al enzimei CYP2C8, au dus la reducerea expunerii la treprostinil (cu aproximativ 20 %). În cazul în care, după faza de stabilire treptată a dozei, la schema terapeutică a pacienților se adaugă sau se scoate rifampicina, se va avea în vedere ajustarea dozei de treprostinil.

Și alți inductori CYP2C8 (cum ar fi fenitoină, carbamazepină, fenobarbital și sunătoare) pot duce la scăderea expunerii la treprostinil. În cazul în care, după faza de stabilire treptată a dozei, la schema terapeutică a pacienților se adaugă sau se scoate un inhibitor al CYP2C8, se va avea în vedere ajustarea dozei de treprostinil.

Administrarea concomitentă cu bosentan

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică între treprostinil și bosentan într-un studiu de farmacocinetică efectuat la om în care s-au administrat concomitent bosentan (250 mg/zi) și treprostinil diolamină (doză de 2 mg/zi administrată oral).

Administrarea concomitentă cu sildenafil

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică între treprostinil și sildenafil într-un studiu de farmacocinetică efectuat la om în care s-au administrat concomitent sildenafil (60 mg/zi) și treprostinil diolamină (doză de 2 mg/zi administrată oral).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea treprostinilului la femei gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Treprostinilul se va utiliza la gravide numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu treprostinil.

Alăptarea

Nu se știe dacă treprostinilul se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu treprostinil.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trepulmix are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în timpul inițierii tratamentului sau în fazele de ajustare a dozelor. În aceste perioade pot apărea reacții adverse, cum ar fi hipotensiune arterială sistemică simptomatică sau amețeli, care pot reduce capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În afară de efectele la nivel local determinate de administrarea de treprostinil în perfuzie subcutanată, cum ar fi durere și reacții la locul de administrare a perfuziei, reacțiile adverse asociate tratamentului cu treprostinil se corelează cu proprietățile farmacologice ale prostaciclinelor.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de termenii preferați ai clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe. Incidența reacțiilor adverse prezente mai jos este clasificată în funcție de următoarele categorii: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$)

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Incidență
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente

	Amețeli	Frecvente
Tulburări oculare	Edem palpebral	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Vasodilatație	Foarte frecvente
	Hipotensiune arterială	Frecvente
Tulburări gastrointestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	Dispepsie	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente
	Exantem	Mai puțin frecvente
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de maxilar	Foarte frecvente
	Mialgie, artralgie	Frecvente
	Dureri la nivelul extremităților	Frecvente
	Dorsalgie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la nivelul locului de administrare în perfuzie, reacții la nivelul locului de administrare în perfuzie, sângerări sau hematoame	Foarte frecvente
	Abces la nivelul locului de administrare în perfuzie	Frecvente
	Infecție la nivelul locului de administrare în perfuzie	Frecvente
	Edeme	Frecvente
	Hiperemie facială	Frecvente
	Scădere a apetitului alimentar	Mai puțin frecvente
	Oboseală	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sângerări

Din cauza efectelor asupra agregării plachetare, treprostinilul poate mări riscul de sângerări, așa cum s-a demonstrat prin incidența crescută a epistaxisului și sângerărilor gastrointestinale (GI) (incluzând sângerare GI, sângerare rectală, sângerare gingivală și melenă), observată în studiile clinice controlate privind HTAP.

Evenimente observate în contextul utilizării în cadrul practicii clinice:

În afară de reacțiile adverse raportate la pacienții cu HTAP înrolați în studiile clinice, următoarele evenimente au fost identificate la utilizarea de după aprobare a treprostinilului pentru tratament în alte indicații. Având în vedere că aceste raportări sunt efectuate voluntar și că provin de la o populație de mărime necunoscută, nu se pot efectua estimări privind frecvența. S-au raportat următoarele evenimente: trombocitopenie, dureri de oase.

În plus, s-au raportat ocazional cazuri de erupție cutanată tranzitorie generalizată, uneori cu caracter macular sau papular, și celulită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomele asociate supradozajului cu treprostinil sunt hiperemie facială, cefalee, hipotensiune arterială, greață, vărsături și diaree. Pacienții care au simptome de supradozaj trebuie, după o discuție cu medicul curant, să reducă imediat doza de treprostinil, în funcție de severitatea simptomelor, până la remisiunea lor. Reluarea administrării se va efectua cu precauție, sub supraveghere medicală, iar pacienții vor fi monitorizați atent pentru a depista recidiva simptomatologiei. Nu se cunoaște niciun antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antitrombotici, antiagregante plachetare exclusiv heparină, codul ATC: B01AC21

Mecanism de acțiune

Treprostinilul este un analog de prostaciclina.

Exercită un efect vasodilatator direct asupra circulației arteriale pulmonare și sistemice și efect inhibitor asupra agregării plachetare.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic controlat randomizat, multicentric, au fost tratați 105 pacienți adulți de sex masculin (53,3 %) și feminin (46,7 %) cu HTAPCT inoperabilă sau cu HTAPCT persistentă sau recurentă după endarterectomie pulmonară (vârsta între 18-88 ani, media 64 de ani). Pacienții trebuiau fie diagnosticați cu HTAPCT clasificată drept severă, definită drept distanță parcursă la testul de mers cu durată de 6 minute (6MWT) între 150 metri și 400 metri și clasă funcțională III sau IV conform clasificării OMS/NYHA (Organizația Mondială a Sănătății/ *New York Heart Association*). Pacienții au fost împărțiți în două grupuri de tratament cu treprostinil (53 au utilizat o doză mare și 52 o doză mică, administrată în perfuzie subcutanată pentru o perioadă totală de 24 de săptămâni) după cum urmează. În grupul de tratament cu doză mare, pacienții au utilizat o doză administrată subcutanat prin pompă de perfuzie care a fost mărită de la aproximativ 1 ng/kg/min la o doză țintă de aproximativ 30 ng/kg/min în primele 12 săptămâni, urmate de 12 săptămâni de administrare în doză stabilă; în grupul de tratament cu doză mică, doza țintă a fost de aproximativ 3 ng/kg/min, conform aceluiași algoritm.

Analiza principală de eficacitate s-a bazat pe diferența individuală între datele corelate cu 6MWT la momentul inițial și după 24 de săptămâni. Treprostinilul a determinat creșterea distanței parcurse la testul de mers în șase minute (6MWT, testul de mers în șase minute: inițial față de rezultatele la 24 de săptămâni de tratament) cu o valoare medie de 45,43 metri în grupul care a utilizat doză mare, comparativ cu 3,83 metri grupul care a utilizat doză mică (valoare $p < 0,05$, analiză ANCOVA). După 24 de săptămâni de tratament, parametrii exploratori secundari de evaluare a eficacității (grupul care a utilizat doză mică comparativ cu grupul care a utilizat doză mare) au arătat îmbunătățiri semnificative ale clasei *New York Heart Association* funcțional (NYHA), parametrilor de hemodinamică (rezistență vasculară pulmonară medie, presiune arterială pulmonară medie, debit cardiac mediu și index cardiac mediu) și nivelului median al pro-BNP (valorile peptidului natriuretic cerebral), în favoarea grupului care a utilizat doză mare. Nu s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește numărul de pacienți care au demonstrat „agravare clinică”, definită drept o scădere de 20 % a rezultatelor asociate 6MWD, comparativ cu momentul inițial, agravare a clasei funcționale NYHA și/sau spitalizare din cauza HTAPCT, cu necesitatea utilizării altui tratament pentru hipertensiune arterială pulmonară. Tratamentul cu doză mare de treprostinil nu a arătat modificări semnificative în

Scorul Borg pentru dispnee (măsurat în timpul 6MWT) sau în scorul cumulat pentru calitatea vieții evaluat conform Chestionarului Minnesota pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

La om, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating de obicei în interval de 15-18 ore de la inițierea administrării de treprostinil în perfuzie subcutanată sau intravenoasă. Concentrațiile plasmatice de treprostinil la echilibru sunt proporționale cu doza, pentru viteze de perfuzie cuprinse între 2,5 și 125 ng/kg/min.

Valoarea medie observată a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea subcutanată a variat între 1,32 și 1,42 ore după perfuzii cu durată de 6 ore, atingând 4,61 ore după perfuzii cu durată de 72 de ore și 2,93 ore după administrare în perfuzie cu durată de cel puțin trei săptămâni. Volumul mediu de distribuție al treprostinilului a variat între 1,11 și 1,22 l/kg, iar eliminarea plasmatică a variat între 586,2 și 646,9 ml/kg/oră. Clearance-ul este mai mic la subiecții obezi [indice de masă corporală (IMC) > 30 kg/m²].

Într-un studiu de șapte zile privind profilul cronic de farmacocinetică efectuat la 14 voluntari sănătoși cu doze de treprostinil variind între 2,5 și 15 ng/kg/min administrate în perfuzie subcutanată, concentrațiile plasmatice de treprostinil la starea de echilibru au atins valorile maxime de două ori (la 1 a.m. și, respectiv, 10 a.m.) și de două ori valorile minime (la 7 a.m. și, respectiv, 4 p.m.). Concentrațiile maxime au fost cu aproximativ 20 % - 30 % mai mari decât cele minime.

Eliminare

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși cu treprostinil marcat radioactiv [¹⁴C], s-au recuperat în urină și, respectiv, materii fecale, pe durată de 224 de ore, 78,6 % și 13,4 % din doza administrată subcutanat marcată radioactiv. Nu s-a observat niciun metabolit major. În urină au fost depistați cinci metaboliți, care au variat între 10,2 % și 15,5 % din doza administrată. Cei cinci metaboliți au reprezentat, cumulativ, o proporție totală de 64,4 %. Trei sunt produși ai oxidării lanțului lateral de tip 3-hidroxi-octil, unul este un derivat glucuronoconjugat (treprostinil glucuronoconjugat), iar celălalt a rămas neidentificat. Numai 3,7 % din doză a fost recuperată în urină sub forma substanței originale nemodificate.

Un studiu *in vitro* a demonstrat lipsa potențialului inhibitor al treprostinilului asupra izoenzimelor sistemului citocromului P450 microzomal hepatic la om (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A).

În plus, administrarea de treprostinil nu a avut efect inductor asupra proteinei microzomale hepatice, compoziției citocrome (CYP) P450 per ansamblu sau activităților izoenzimelor CYP1A, CYP2B și CYP3A.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu hipertensiune arterială portală și pulmonară și insuficiență hepatică ușoară (n = 4) sau moderată (n = 5), treprostinil administrat în doză subcutanată de 10 ng/kg/min timp de 150 de minute s-a asociat cu creșterea valorii ASC_{0-24 ore} cu 260 % și, respectiv, 510 %, comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică, clearance-ul a fost redus cu până la 80 %, comparativ cu voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.2).

Pacienți vârstnici

Într-o analiză multivariată de studii grupate, pacienții din grupa de vârstă ≥ 65 de ani au avut o ușoară reducere a clearance-ului plasmatic al treprostinilului. Majoritatea publicațiilor priveau însă fie

voluntari sănătoși, fie pacienți cu HTAP. Pacienți cu HTAPCT au fost rareori descriși. Stratificarea pe vârste nu s-a efectuat în nicio publicație. Deoarece doar puține studii au inclus raportări cu privire la parametrii farmacocinetici, dar niciunul nu a inclus raportări și cu privire la indicația HTAPCT și datele farmacocinetice, nu sunt disponibile informații despre farmacocinetica treprostinilului la pacienți vârstnici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

În studii cu durată de 13 și 26 de săptămâni care au evaluat perfuzarea subcutanată continuă de treprostinil, sodiul a provocat reacții la locul de administrare la șobolan și câine (edem/eritem, noduli/tumefiere, durere/sensibilitate la atingere). La câini s-au observat efecte clinice severe (hipoactivitate, emeză, scaune moi și edem la locul de administrare în perfuzie) și deces (asociat cu invaginație intestinală și prolaps rectal) la animalele la care s-a administrat treprostinil ≥ 300 ng/kg/min. La aceste animale s-au măsurat concentrații plasmatice medii la starea de echilibru de 7,85 ng/ml. Concentrații plasmatice de această amploare pot fi atinse la om în cazul tratamentului perfuzabil cu treprostinil > 50 ng/kg/min.

Deoarece nu s-a demonstrat o expunere persistentă suficientă la treprostinil pentru nicio doză testată în studiile la șobolan privind funcția de reproducere, aceste studii pot fi insuficiente în ceea ce privește efectele posibile asupra fertilității, dezvoltării fetale și post-parturiție.

Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al treprostinilului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid clorhidric
Metacresol
Hidroxid de sodiu
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

3 ani.

După desigilare

30 de zile.

În timpul utilizării în perfuzie subcutanată continuă

Stabilitatea din punct de vedere chimic, fizic și microbial în timpul utilizării unui singur recipient (seringă) de Trepulmix nediluat administrat subcutanat a fost demonstrată pentru un interval de 72 de ore, la temperatura de 37 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Trepulmix 1 mg/ml soluție perfuzabilă

Flacon de 10 ml din sticlă transparentă tip I etanșeizată cu dop din cauciuc acoperit cu teflon și prevăzut cu un capac galben.

Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă

Flacon de 10 ml din sticlă transparentă tip I etanșeizată cu dop din cauciuc acoperit cu teflon și prevăzut cu capac albastru.

Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă

Flacon de 10 ml din sticlă transparentă tip I etanșeizată cu dop din cauciuc acoperit cu teflon și prevăzută cu capac verde.

Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă

Flacon de 10 ml din sticlă transparentă tip I etanșeizată cu dop din cauciuc acoperit cu teflon și prevăzută cu capac roșu.

Fiecare cutie conține un flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luxemburg

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 aprilie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON – 1 mg/ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trepulmix 1 mg/ml soluție perfuzabilă
treprostinil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de soluție perfuzabilă conține 1 mg treprostinil (sub formă de treprostinil sodic).
Un flacon de 10 ml conține 10 mg de treprostinil (sub formă de treprostinil sodic).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Citrat de sodiu, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, metacresol și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

Conține 1 flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1419/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI – 1 mg/ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trepulmix 1 mg/ml soluție perfuzabilă
treprostinil
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

SciPharm (Logo)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON – 2,5 mg/ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă
treprostinil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml de soluție perfuzabilă conține 2,5 mg treprostinil (sub formă de treprostinil sodic).

Un flacon de 10 ml conține 25 mg de treprostinil (sub formă de treprostinil sodic).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Citrat de sodiu, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, metacresol și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

Conține 1 flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1419/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI – 2,5 mg/ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă
treprostinil
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

25 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

SciPharm (Logo)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON – 5 mg/ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă
treprostinil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml de soluție perfuzabilă conține 5 mg treprostinil (sub formă de treprostinil sodic).

Un flacon de 10 ml conține 50 mg de treprostinil (sub formă de treprostinil sodic).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Citrat de sodiu, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, metacresol și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

Conține 1 flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1419/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI – 5 mg/ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă
treprostinil
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

SciPharm (Logo)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON – 10 mg/ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă
treprostinil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml de soluție perfuzabilă conține 10 mg treprostinil (sub formă de treprostinil sodic).

Un flacon de 10 ml conține 100 mg de treprostinil (sub formă de treprostinil sodic).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Citrat de sodiu, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, metacresol și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

Conține 1 flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1419/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI – 10 mg/ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă
treprostinil
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

SciPharm (Logo)

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Trepulmix 1 mg/ml soluție perfuzabilă
Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă
Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă
Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă

treprostinil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Trepulmix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trepulmix
3. Cum să utilizați Trepulmix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trepulmix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Trepulmix și pentru ce se utilizează

Ce este Trepulmix

Substanța activă din compoziția Trepulmix este treprostinil.

Treprostinil face parte dintr-o clasă de medicamente care acționează într-un mod similar prostaciclinelor prezente în mod natural în corp. Prostaciclinele sunt substanțe asemănătoare cu hormonii, care reduc tensiunea arterială printr-un efect de relaxare a vaselor de sânge, ceea ce duce la lărgirea (dilatarea) lor și la circulația mai ușoară a sângelui. Prostaciclinele pot avea un efect și în ceea ce privește împiedicarea formării cheagurilor de sânge.

Pentru ce se utilizează Trepulmix

Trepulmix este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (HTAPCT) inoperabilă sau HTAPCT persistentă sau recidivantă după intervenție chirurgicală (severitatea clasificată drept clasă funcțională [CF] III sau IV conform clasificării OMS), în vederea îmbunătățirii capacității de efort și a reducerii simptomelor bolii. Hipertensiunea arterială pulmonară cronică tromboembolică este o problemă de sănătate în care presiunea sângelui este prea mare în vasele de sânge dintre inimă și plămâni, ceea ce provoacă scurtare a respirației, amețeli, oboseală, leșin, palpitații sau bătăi anormale ale inimii, tuse uscată, durere în piept și umflare a gleznelor sau labei piciorului.

Cum acționează Trepulmix

Trepulmix scade presiunea sângelui (tensiunea arterială) din artera pulmonară prin efectul de îmbunătățire a circulației sângelui și de scădere a efortului pe care trebuie să-l facă inima. Îmbunătățirea circulației sângelui duce la creșterea cantității de oxigen disponibilă în corp și la reducerea sarcinii pe care trebuie să o efectueze inima, ceea ce înseamnă că va funcționa mai bine. Trepulmix reduce simptomele asociate prezenței HTAPCT și îmbunătățește capacitatea de efort la pacienții care au dificultăți în a desfășura activități fizice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trepulmix

Nu utilizați Trepulmix

- dacă sunteți alergic la treprostinil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați fost diagnosticat cu boala numită „boală pulmonară venoocluzivă”. Aceasta este o boală în care vasele de sânge care transportă sânge prin plămân se tumefiază și se înfundă, ceea ce duce la creșterea presiunii sângelui în vasele de sânge dintre inimă și plămâni.
- dacă aveți o boală severă de ficat
- dacă aveți o problemă cu inima, cum ar fi:
 - infarct miocardic produs în ultimele șase luni
 - modificări severe ale ritmului bătăilor inimii
 - boală severă a arterei coronare sau dureri în piept care apar fără o cauză bine stabilită
 - sunteți diagnosticat cu o malformație congenitală a inimii, cum ar fi o problemă a valvelor inimii care împiedică funcționarea normală a acesteia
 - o boală de inimă netratată sau nesupravegheată atent de un medic
- dacă aveți un risc mare de sângerări – de exemplu, aveți probleme de sănătate cum ar fi ulcer de stomac activ, răni sau alte boli care pot provoca sângerări
- dacă ați avut un accident vascular cerebral în ultimele 3 luni sau alt eveniment care a dus la întreruperea alimentării cu sânge a creierului

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Trepulmix adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți o boală de ficat
- dacă aveți o boală de rinichi
- dacă vi s-a spus că sunteți obez (o valoare a indicelui de masă corporală de peste 30 kg/m²)
- urmați un regim cu conținut redus de sare

În timpul tratamentului cu Trepulmix, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă vă confrunțați cu o scădere a presiunii sângelui (hipotensiune arterială)
- dacă vă confrunțați cu o agravare bruscă a dificultăților la respirație sau cu tuse persistentă (aceasta poate avea legătură cu un blocaj la nivelul plămânilor sau cu astmul bronșic sau cu altă problemă de sănătate), **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**
- dacă aveți sângerări foarte mari, deoarece treprostinilul, care împiedică coagularea sângelui, poate mări acest risc

Copii și adolescenți

Trepulmix nu se utilizează la copii și adolescenți.

Trepulmix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați/utilizați, ați luat/utilizat recent sau s-ar putea să luați/utilizați orice alte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- medicamente utilizate pentru tratamentul **hipertensiunii arteriale** (medicamente antihipertensive sau alte medicamente vasodilatatoare)
- medicamente utilizate pentru a mări frecvența **eliminării de urină** (diuretice), inclusiv furosemid
- medicamente care împiedică **coagularea sângelui** (anticoagulate) cum ar fi warfarină, heparină sau medicamente care conțin oxid nitric
- orice medicament antiinflamator nesteroidian (**AINS**) (de exemplu acid acetilsalicilic, ibuprofen)
- medicamente care ar pot mări sau reduce efectele Trepulmix (cum ar fi gemfibrozil, rifampicină, trimetoprim, deferasirox, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, sunătoare), deoarece poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să modifice doza de Trepulmix.

Sarcina și alăptarea

Trepulmix nu este recomandat dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, decât în situația în care medicul dumneavoastră consideră că este absolut necesar. Siguranța tratamentului cu acest medicament la gravide nu este stabilită.

Se recomandă ferm utilizarea de metode contraceptive în timpul tratamentului cu Trepulmix.

Trepulmix nu este recomandat în timpul alăptării, decât în situația în care medicul dumneavoastră consideră că este absolut necesar. Se recomandă să întrerupeți alăptarea dacă vi se prescrie tratament cu Trepulmix, deoarece nu se știe dacă acest medicament trece în laptele matern.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trepulmix poate provoca tensiune arterială mică, însoțită de amețeli sau leșin. În această situație nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje și adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Trepulmix conține sodiu

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați un regim cu conținut redus de sare. Acesta va ține cont de acest aspect.

Trepulmix 1 mg/ml soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 36,8 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 1,8 % din doza maximă zilnică de sodiu recomandată pentru un adult.

Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 37,3 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 1,9 % din doza maximă zilnică de sodiu recomandată pentru un adult.

Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 39,1 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 2,0 % din doza maximă zilnică de sodiu recomandată pentru un adult.

Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 37,4 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 1,9 % din doza maximă zilnică de sodiu recomandată pentru un adult.

3. Cum să utilizați Trepulmix

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Trepulmix se administrează nediluat în perfuzie subcutanată (sub piele) continuă, cu ajutorul unui tub subțire (canulă) care se introduce în abdomen sau coapsă;

Trepulmix este împins prin acest tub de o pompă portabilă.

Înainte de a pleca din spital sau din clinică, medicul dumneavoastră vă va spune cum să pregătiți Trepulmix și ce la ce viteză trebuie reglată pompa pentru administrarea de treprostinil. De asemenea, veți primi informații despre utilizarea corectă a pompei și despre cum trebuie să procedați dacă nu mai funcționează. Veți primi informații și despre persoana cu care trebuie să luați legătura în cazul unei urgențe.

Spălarea liniei de perfuzare fără deconectarea ei poate duce la administrarea accidentală a unei doze mai mari decât cea recomandată.

Pacienți adulți

Trepulmix este disponibil sub formă de soluție perfuzabilă cu concentrație de 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml și 10 mg/ml. Medicul dumneavoastră va stabili viteza administrării perfuziei și doza adecvată pentru boala dumneavoastră.

Pacienți vârstnici

Nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei la acești pacienți.

Pacienți cu boli de ficat sau de rinichi

Medicul dumneavoastră va stabili viteza administrării perfuziei și doza adecvată pentru boala dumneavoastră.

Viteza administrării în perfuzie

Viteza administrării în perfuzie poate fi redusă sau mărită pentru fiecare pacient în parte sub **supraveghere medicală strictă**.

Scopul adaptării individuale a vitezei de administrare în perfuzie este de a stabili un ritm de întreținere eficient care reduce simptomele bolii HTAPCT, în condițiile minimizării reacțiilor adverse.

Dacă simptomele pe care le aveți se agravează sau dacă aveți nevoie să vă odihniți și să întrerupeți orice activitate sau dacă sunteți complet imobilizat și nu vă puteți ridica din pat sau din scaun, sau dacă orice efort fizic vă provoacă disconfort sau dacă simptomele apar când nu faceți nimic, nu măriți doza decât la recomandarea medicului. S-ar putea ca Trepulmix să nu fie suficient pentru tratamentul bolii de care suferiți și să fie nevoie să se mai adauge un medicament.

Dacă utilizați mai mult Trepulmix decât trebuie

Dacă folosiți accidental o doză prea mare de Trepulmix, este posibil să aveți greață, vărsături, diaree, tensiune arterială mică (amețeli, vertij sau leșin), înroșire trecătoare a feței și/sau dureri de cap.

Dacă oricare dintre aceste efecte devine sever, trebuie să luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau cu spitalul. S-ar putea ca medicul dumneavoastră să reducă sau să oprească administrarea până la dispariția simptomelor cu care vă confrunțați. Administrarea Trepulmix soluție perfuzabilă va fi reluată apoi cu doza recomandată de medicul dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Trepulmix

Utilizați întotdeauna Trepulmix exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau specialistul din spital. Nu opriți tratamentul cu Trepulmix decât la recomandarea medicului dumneavoastră.

Oprirea bruscă sau scăderea bruscă a dozei de Trepulmix poate provoca revenirea hipertensiunii arteriale pulmonare și posibilitatea ca boala de care suferiți să se agraveze rapid și foarte mult.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- lărgire a vaselor de sânge
- durere la locul de administrare
- reacție la locul de administrare
- sângerare sau vânătăi în jurul locului de administrare
- dureri de cap

- greață
- diaree
- durere de maxilar

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- amețeli
- stare de confuzie sau leșin din cauza scăderii tensiunii arteriale
- erupții pe piele
- infecție la locul de administrare
- puroi în jurul locului de administrare (abces)
- dureri de mușchi (mialgie)
- dureri de articulații (artralgie)
- umflare a picioarelor, gleznelor, labei piciorului sau retenție de lichide
- bufeuri
- dureri de brațe și/sau picioare

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- pleoape umflate (edem palpebral)
- indigestii
- vărsături
- mâncărimi
- exantem
- dureri de spate
- scădere a poftei de mâncare
- oboseală

Alte reacții adverse posibile observate la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP):

- sângerări cum ar fi: sângerări din nas, tuse cu sânge, sânge în urină, sângerare din gingii, sânge în scaun

Alte reacții adverse posibile observate în studiile clinice:

- scădere a numărului de celule cu rol în coagularea sângelui (trombocite) din sânge (trombocitopenie)
- dureri de oase
- erupții trecătoare pe piele însoțite de modificarea culorii pielii sau zone în relief pe piele
- infecții ale țesuturilor de sub piele (celulită)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Trepulmix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Flaconul de Trepulmix trebuie utilizat sau eliminat în decurs de 30 de zile de la deschidere.

În timpul perfuziei subcutanate continue, se va utiliza un singur rezervor (seringă) de Trepulmix nediluat în interval de 72 de ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că flaconul este deteriorat, prezintă modificări de culoare sau alte semne de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Trepulmix

- Substanța activă este treprostinel

Trepulmix 1 mg/ml soluție perfuzabilă

Fiecare ml de soluție conține 1 mg treprostinel (sub formă de sare de sodiu).

Fiecare flacon de 10 ml de soluție conține 10 mg treprostinel (sub formă de sare de sodiu).

Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă

Fiecare ml de soluție conține 2,5 mg treprostinel (sub formă de sare de sodiu)

Fiecare flacon de 10 ml de soluție conține 25 mg treprostinel (sub formă de sare de sodiu).

Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă

Fiecare ml de soluție conține 5 mg treprostinel (sub formă de sare de sodiu).

Fiecare flacon de 10 ml de soluție conține 50 mg treprostinel (sub formă de sare de sodiu).

Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă

Un ml de soluție conține 10 mg treprostinel (sub formă de sare de sodiu).

Un flacon de 10 ml de soluție conține 100 mg treprostinel (sub formă de sare de sodiu).

- Celelalte componente sunt:

Citrat de sodiu, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, metacresol și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „Trepulmix conține sodiu”.

Cum arată Trepulmix și conținutul ambalajului

Trepulmix este o soluție limpede, de la incoloră la ușor gălbuie, disponibilă în flacon transparent din sticlă de 10 ml etanșezat cu un dop de cauciuc și capac de culoare diferită în funcție de concentrație:

Trepulmix 1 mg/ml soluție perfuzabilă

Trepulmix 1 mg/ml soluție perfuzabilă are un capac galben din cauciuc.

Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă

Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă are un capac albastru din cauciuc.

Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă

Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă are un capac verde din cauciuc.

Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă

Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă are un capac roșu din cauciuc.

Fiecare cutie conține un flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

España

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.
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

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri web despre boli rare și tratamente.