PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Trepulmix 1 mg/ml otopina za infuziju
Trepulmix 2,5 mg/ml otopina za infuziju
Trepulmix 5 mg/ml otopina za infuziju
Trepulmix 10 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trepulmix 1 mg/ml otopina za infuziju

Jedan ml otopine sadrži 1 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).
Jedna bočica od 10 ml otopine sadrži 10 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna bočica od 10 ml sadrži 36,8 mg (1,60 mmol) natrija.

Trepulmix 2,5 mg/ml otopina za infuziju

Jedan ml otopine sadrži 2,5 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).
Jedna bočica od 10 ml otopine sadrži 25 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna bočica od 10 ml sadrži 37,3 mg (1,62 mmol) natrija.

Trepulmix 5 mg/ml otopina za infuziju

Jedan ml otopine sadrži 5 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).
Jedna bočica od 10 ml otopine sadrži 50 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna bočica od 10 ml sadrži 39,1 mg (1,70 mmol) natrija.

Trepulmix 10 mg/ml otopina za infuziju

Jedan ml otopine sadrži 10 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).
Jedna bočica od 10 ml otopine sadrži 100 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna bočica od 10 ml sadrži 37,4 mg (1,63 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju

Bistra bezbojna do blago žuta otopina, bez vidljivih čestica, pH vrijednosti 6,0 – 7,2 i osmolalnosti između 253 i 284 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trepulmix je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s oštećenjem klasificiranim prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) u funkcionalni razred III ili IV i:
- inoperabilnom kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom (engl. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH), ili
- perzistentnim ili rekurentnim CTEPH-om nakon kirurškog zahvata kako bi se poboljšao kapacitet fizičkog opterećenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Trepulmixom smiju započeti i nadzirati samo kliničari iskusni u liječenju plućne hipertenzije. Liječenje treba započeti pod strogim liječničkim nadzorom u bolničkom okruženju gdje se može pružiti intenzivna skrb.

Doziranje

Preporučena početna brzina infuzije iznosi 1,25 ng/kg/min. Ako se ta početna doza loše podnosi, brzinu infuzije treba smanjiti na 0,625 ng/kg/min.

Prilagodbe doze
Brzinu infuzije treba povećavati pod medicinskim nadzorom u koracima do 1,25 ng/kg/min tjedno u prva četiri tjedna liječenja, a zatim do 2,5 ng/kg/min tjedno.

Dozu treba prilagođavati prema pojedinom bolesniku i pod medicinskim nadzorom kako bi se postigla doza održavanja pri kojoj se simptomi poboljšavaju, a bolesnik je podnosi.

Tijekom faze praćenja u kliničkom ispitivanju u bolesnika s CTEPH-om, srednje vrijednosti doza dosegnutih nakon 12 mjeseci bile su 31 ng/kg/min, nakon 24 mjeseca 33 ng/kg/min, a nakon 48 mjeseci 39 ng/kg/min. Najviše doze opažene u tom kliničkom ispitivanju bile su 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min, odnosno 50 ng/kg/min.

Nagli prekid primjene ili iznenadna značajna smanjenja doze treprostinila mogu prouzročiti povrat (*rebound*) simptoma kronične tromboembolijske plućne hipertenzije. Stoga se preporučuje izbjegavati privremeni prekid terapije treprostinilom, a nakon naglog slučajnog smanjenja doze ili privremenog prekida primjene doze, infuziju treba ponovno uvesti čim je to moguće. Najbolju strategiju za ponovno uvođenje infuzije treprostinila treba odrediti stručno medicinsko osoblje prema svakom pojedinačnom slučaju. U većini slučajeva, nakon prekida primjene u trajanju do 4 sata, infuziju treprostinila može se nastaviti pri jednakoj dozi; prekidi u trajanju do 24 sata mogu zahtijevati smanjenje posljednje primijenjene doze do 50 %, s kasnijom titracijom prema višim vrijednostima do klinički učinkovite doze. Dulja razdoblja prekida mogu zahtijevati ponovnu titraciju doze treprostinila, polazeći čak od nižih vrijednosti brzine infuzije. U svakom slučaju, ponovno uvođenje treprostinila treba provoditi pod medicinskim nadzorom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre
Početnu dozu Trepulmixa treba sniziti na 0,625 ng/kg/min, a postupna povećanja doze provoditi s oprezom (vidjeti dio 5.2). Koraci povećanja doze mogu se smanjiti na 0,625 ng/kg/min po dozi; konačnu odluku o koracima promjene doze donosi nadležni liječnik.
Valja napomenuti da je teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) navedeno kao kontraindikacija za primjenu treprostinila, vidjeti dio 4.3.

Oštećenje funkcije bubrega
Budući da nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, za te bolesnike nema preporuka za liječenje. Kako se treprostinil i njegovi metaboliti izlučuju uglavnom putem mokraćnog sustava, preporučuje se oprez pri liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega radi sprječavanja štetnih posljedica povezanih s mogućim povećanjem sistemske izloženosti.

Starije osobe
Nisu dostupni farmakokinetički podatci o treprostinilu u starijih osoba. Preporučuje se oprez u liječenju starijih osoba zbog veće incidencije oštećenja funkcije bubrega i/ili jetre.

Pretili bolesnici
Terapiju u pretilih bolesnika (težina ≥ 30 % iznad idealne težine) treba započeti i povećavati dozama izračunatim na temelju njihove idealne težine. Vidjeti dio 5.2 za dodatne informacije.

Pedijatrijska populacija
Nema relevantne primjene treprostinila u djece i adolescenata za indikaciju CTEPH-a.

Način primjene

Trepulmix je za supkutanu primjenu. Primjenjuje se nerazrijeđen kao kontinuirana infuzija putem supkutanog katetera i prijenosne pumpe za infuziju.

Zdravstveni radnik odgovoran za primjenu terapije mora se pobrinuti da bolesnik bude potpuno uvježban i pripremljen za upotrebu odabranog uređaja za infuziju. Svi bolesnici moraju znati kako se priprema spremnik za infuziju treprostinila, puni cjevčica za primjenu infuzije i način njihova spajanja. Bolesniku moraju biti dostupne tiskane upute, bilo od proizvođača pumpe ili u obliku posebno oblikovanog savjeta nadležnog liječnika. To uključuje aktivnosti potrebne za uobičajenu primjenu lijeka, savjet kako postupiti u slučaju upozoravajućih signala (alarma) pumpe kada dođe do začepljenja ili drugih teškoća i podatke kome se obratiti u slučaju nužde.

Kako ne bi došlo do prekida u primjeni lijeka, bolesnik mora imati pristup do rezervne infuzijske pumpe i kompleta za supkutanu infuziju u slučaju neočekivanog kvara opreme za primjenu.

Prijenosna infuzijska pumpa koja služi za supkutanu primjenu nerazrijeđenog Trepulmixa mora biti:
- mala i lagana
- sposobna za prilagodbu brzina infuzije u povećanjima od 0,002 ml/h ili manje
- opremljena alarmima za slučaj začepljenja, prazne baterije, pogreške programa i greške pokretanja
- točnosti od +/- 6 % programirane brzine primjene lijeka
- pogonjena pozitivnim tlakom (kontinuiranim ili pulsirajućim).

Spremnik mora biti izrađen od polipropilena ili stakla.

Bolesnici moraju biti temeljito uvježbani za upotrebu i programiranje pumpe te spajanje i održavanje kompleta za infuziju.

Ispiranje infuzijske linije dok je spojena s bolesnikom može dovesti do nehotičnog predoziranja. Za više informacija o simptomima i liječenju predoziranja, vidjeti dio 4.9 ovoga dokumenta.

Trepulmix je dostupan u koncentracijama od 1; 2,5; 5 i 10 mg/ml.

Za supkutanu infuziju Trepulmix se primjenjuje bez daljnjeg razrjeđivanja pri izračunatoj brzini supkutane infuzije (ml/h) na temelju bolesnikove doze (ng/kg/min), tjelesne težine (kg) i jačine bočice (mg/ml) Trepulmixa koji se primjenjuje. Kada je u upotrebi, jedan spremnik (štrcaljka) nerazrijeđenoga Trepulmixa može se primijeniti unutar 14 dana pri temperaturi od 37 °C. Brzina supkutane infuzije izračunava se pomoću sljedeće formule:

$$\textbf{Brzina supkutane infuzije} \text{ (ml/h)} = \frac{\textbf{doza} \text{ (ng/kg/min)} \times \textbf{težina} \text{ (kg)} \times \textbf{0,00006*}}{\textbf{jačina bočice lijeka Trepulmix} \text{ (mg/ml)}}$$

**Faktor konverzije od 0,00006 = 60 min/h x 0,000001 mg/ng*

Kako bi se izbjegle pogreške u izračunu zbog složenosti formule, provjerite tablice za izračun doze u nastavku. Za svaku jačinu lijeka navedena je tablica za izračun jedne doze.

Primjeri izračuna za ***supkutanu infuziju***:

1. primjer:

Za osobu težine 60 kg, brzina infuzije za preporučenu početnu dozu od 1,25 ng/kg/min primjenom bočice Trepulmixa jačine 1 mg/ml, izračunava se ovako:

$$\textbf{Brzina supkutane infuzije} \text{ (ml/h)} = \frac{\textbf{1,25 ng}\text{/kg/min} \times \textbf{60 kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{1} \text{ mg/ml}} = \textbf{0,005} \text{ ml/h}$$

2. primjer:

Za osobu težine 65 kg, brzina infuzije za preporučenu početnu dozu od 40 ng/kg/min primjenom bočice Trepulmixa jačine 5 mg/ml, izračunava se ovako:

$$\textbf{Brzina supkutane infuzije} \text{ (ml/h)} = \frac{\textbf{40 ng}\text{/kg/min} \times \textbf{65 kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{5} \text{ mg/ml}} = \textbf{0,031} \text{ ml/h}$$

Tablica 1-1 daje smjernice za brzinu primjene supkutane infuzije lijeka Trepulmix 1 mg/ml u bolesnika različitih tjelesnih težina koje odgovaraju dozama do 42,5 ng/kg/min.

Tablica 1-1:

Postavke brzine infuzije supkutane pumpe (ml/h) za Trepulmix 1 mg/ml

Tjelesna težina bolesnika (kg)

Doza (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

Tablica 1-2 daje smjernice za brzinu primjene supkutane infuzije lijeka Trepulmix 2,5 mg/ml u bolesnika različitih tjelesnih težina koje odgovaraju dozama do 42,5 ng/kg/min.

Tablica 1-2:

Postavke brzine infuzije supkutane pumpe (ml/h) za Trepulmix 2,5 mg/ml

	Tjelesna težina bolesnika (kg)															
Doza (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
6,25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
7,5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
8,75	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
10	0,006	0,007	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
11,25	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
12,5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
13,75	0,008	0,010	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
15	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
16,25	0,010	0,012	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
17,5	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
18,75	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
20	0,012	0,014	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
21,25	0,013	0,015	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
22,5	0,014	0,016	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
23,75	0,014	0,017	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
25	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
27,5	0,017	0,020	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
30	0,018	0,022	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
32,5	0,020	0,023	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
35	0,021	0,025	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
37,5	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
40	0,024	0,029	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096
42,5	0,026	0,031	0,036	0,041	0,046	0,051	0,056	0,061	0,066	0,071	0,077	0,082	0,087	0,092	0,097	0,102

Tablica 1-3 daje smjernice za brzinu primjene supkutane infuzije lijeka Trepulmix 5 mg/ml u bolesnika različitih tjelesnih težina koje odgovaraju dozama do 80 ng/kg/min.

Tablica 1-3:

Postavke brzine infuzije supkutane pumpe (ml/h) za Trepulmix 5 mg/ml

	Tjelesna težina bolesnika (kg)													
Doza (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

Tablica 1-4 daje smjernice za brzinu primjene supkutane infuzije lijeka Trepulmix 10 mg/ml u bolesnika različitih tjelesnih težina koje odgovaraju dozama do 155 ng/kg/min.

Tablica 1-4:

Postavke brzine infuzije supkutane pumpe (ml/h) za Trepulmix 10 mg/ml

Tjelesna težina bolesnika (kg)

Doza (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

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Plućna venookluzivna bolest.
- Teško dekompenzirano zatajivanje lijevog srca.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).
- Aktivni gastrointestinalni ulkus, intrakranijalno krvarenje, gastrointestinalno oštećenje ili drugo gastrointestinalno krvarenje.
- Prirođene ili stečene valvularne greške s klinički relevantnom disfunkcijom miokarda koje nisu povezane s plućnom hipertenzijom.
- Teška koronarna srčana bolest ili nestabilna angina.
- Infarkt miokarda unutar posljednjih šest mjeseci.
- Teške aritmije.
- Cerebrovaskularni događaji (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar) unutar posljednja tri mjeseca.
- Istodobna primjena drugih prostanoida.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opća terapija

Pri odluci o započinjanju terapije treprostinilom potrebno je uzeti u obzir veliku vjerojatnost da će se kontinuirana infuzija morati nastaviti tijekom duljeg razdoblja. Stoga je potrebno pažljivo razmotriti bolesnikovu sposobnost prihvaćanja i odgovornosti za trajni kateter i uređaj za infuziju. Klinički tim odgovoran za primjenu terapije mora se pobrinuti da je bolesnik potpuno uvježban i da zna kako se upotrebljava odabrani uređaj za infuziju (vidjeti dio 4.2).

Treprostinil je snažan plućni i sistemski vazodilatator. U ispitanika s niskim sistemskim arterijskim tlakom, liječenje treprostinilom može povećati rizik od sistemske hipotenzije. Liječenje se ne preporučuje u bolesnika sa sistoličkim arterijskim tlakom nižim od 85 mmHg.

Preporučuje se pratiti sistemski krvni tlak i srčanu frekvenciju tijekom svake promjene doze, uz upute da se infuzija zaustavi ako se razviju simptomi hipotenzije ili se ustanovi sistolički krvni tlak od 85 mmHg ili niži.

Ako se u bolesnika na terapiji treprostinilom razvije plućni edem, potrebno je uzeti u obzir mogućnost istodobne plućne venookluzivne bolesti. Liječenje treba prekinuti jer je plućna venookluzivna bolest kontraindikacija za terapiju treprostinilom (vidjeti dio 4.3).

Savjetuje se oprez u situacijama kada treprostinil može povećati rizik od krvarenja zbog inhibicije agregacije trombocita (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Prekid primjene

Nagli prekid primjene ili iznenadna značajna smanjenja doze treprostinila mogu prouzročiti povrat (*rebound*) plućne hipertenzije (vidjeti dio 4.2).

Posebne populacije

Bolesnicima s oštećenjem jetrene i bubrežne funkcije treba oprezno primjenjivati dozu (vidjeti dio 4.2).

Kako se treprostinil i njegovi metaboliti izlučuju uglavnom putem mokraćnog sustava, preporučuje se oprez pri liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega radi sprječavanja štetnih posljedica povezanih s mogućim povećanjem sistemske izloženosti (vidjeti dio 4.2).

Istodobno primjenjivani lijekovi

Istodobna primjena inhibitora enzima citokroma P450 (CYP2C8) (kao što je gemfibrozil) može dovesti do povećane izloženosti treprostinilu (i C_{max} i AUC). Uz povećanu izloženost postoji vjerojatnost veće incidencije štetnih događaja povezanih s primjenom treprostinila. Stoga je potrebno razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena induktora enzima citokroma CYP2C8 (kao što je primjerice rifampicin) može rezultirati smanjenom izloženošću treprostinilu. Pri smanjenoj izloženosti vjerojatno će imati smanjenu kliničku djelotvornost. Stoga je potrebno razmotriti primjenu više doze treprostinila (vidjeti dio 4.5).

Sadržaj natrija

Trepulmix 1 mg/ml otopina za infuziju
Ovaj lijek sadrži 36,8 mg natrija po bočici od 10 ml jačine 1 mg/ml, što odgovara 1,8 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Trepulmix 2,5 mg/ml otopina za infuziju
Ovaj lijek sadrži 37,3 mg natrija po bočici od 10 ml jačine 2,5 mg/ml, što odgovara 1,9 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Trepulmix 5 mg/ml otopina za infuziju
Ovaj lijek sadrži 39,1 mg natrija po bočici od 10 ml jačine 5 mg/ml, što odgovara 2,0 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Trepulmix 10 mg/ml otopina za infuziju
Ovaj lijek sadrži 37,4 mg natrija po bočici od 10 ml jačine 10 mg/ml, što odgovara 1,9 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

O tome treba voditi računa u bolesnika na prehrani s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena s diureticima, antihipertenzivnim lijekovima ili drugim vazodilatatorima

Istodobna primjena treprostinila s diureticima, antihipertenzivnim lijekovima ili drugim vazodilatatorima povećava rizik od sistemske hipotenzije.

Istodobna primjena s inhibitorima agregacije trombocita, uključujući NSAIL-ove i antikoagulanse

Treprostinil može inhibirati funkciju trombocita. Istodobna primjena treprostinila i inhibitora agregacije trombocita, uključujući NSAIL-ove, donore dušikovog oksida ili antikoagulanse može povećati rizik od krvarenja. Bolesnike koji uzimaju antikoagulanse valja pomno nadzirati. Istodobnu primjenu drugih inhibitora trombocita treba izbjegavati u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse.

Istodobna primjena s induktorima/inhibitorima enzima citokroma P450 (CYP2C8)

Gemfibrozil i drugi inhibitori CYP2C8
Ispitivanja farmakokinetike oralnog treprostinil diolamina provedena u ljudi pokazala su da istodobna primjena gemfibrozila, inhibitora enzima citokroma P450 (CYP2C8), udvostručuje izloženost treprostinilu (i C_{max} i AUC). U slučaju da je inhibitor CYP2C8 (npr. gemfibrozil, trimetoprim i deferasiroks) dodan ili izostavljen iz bolesnikova liječenja nakon faze titracije, potrebno je razmisliti o prilagodbi doze treprostinila.

Rifampicin i drugi induktori CYP2C8
Ispitivanja farmakokinetike oralnog treprostinil diolamina provedena u ljudi pokazala su da je istodobna primjena rifampicina, induktora enzima CYP2C8, rezultirala smanjenom (za otprilike 20 %) izloženošću treprostinilu. U slučaju da je rifampicin dodan ili izostavljen iz bolesnikove terapije nakon faze titracije, potrebno je razmisliti o prilagodbi doze treprostinila.

I drugi induktori CYP2C8 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i gospina trava) mogu dovesti do smanjene izloženosti treprostinilu. U slučaju da je inhibitor CYP2C8 dodan ili izostavljen iz bolesnikove terapije nakon faze titracije, potrebno je razmisliti o prilagodbi doze treprostinila.

Istodobna primjena s bosentanom

U farmakokinetičkom ispitivanju u ljudi u kojemu su istodobno primjenjivani bosentan (250 mg na dan) i treprostinil diolamin (peroralna doza od 2 mg na dan), nisu opažene farmakokinetičke interakcije između treprostinila i bosentana.

Istodobna primjena sa sildenafilom

U farmakokinetičkom ispitivanju u ljudi u kojemu su istodobno primjenjivani sildenafil (60 mg na dan) i treprostinil diolamin (peroralna doza od 2 mg na dan), nisu opažene farmakokinetičke interakcije između treprostinila i sildenafila.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni treprostinila u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o učincima na trudnoću (vidjeti dio 5.3). Treprostinil se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za fetus.

Žene reproduktivne dobi

Tijekom liječenja treprostinilom preporučuje se primjena kontracepcije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se treprostinil u majčino mlijeko. Dojiljama koje uzimaju treprostinil treba savjetovati da prekinu dojenje.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Trepulmix malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima na početku liječenja ili u vrijeme prilagodbe doze. To može biti popraćeno nuspojavama kao što su simptomatska sistemska hipotenzija ili omaglica, koje mogu narušiti sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Osim lokalnih učinaka koji su posljedica primjene treprostinila supkutanom infuzijom, kao što su bol na mjestu primjene infuzije i reakcija na mjestu primjene infuzije, nuspojave treprostinila povezane su s farmakološkim svojstvima prostaciklina.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su prikazane kao MedDRA-ini preporučeni pojmovi prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava. Incidencije nuspojava u nastavku prikazane su prema sljedećim kategorijama: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000).

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Incidencija**
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	omaglica	često
Poremećaji oka	edem kapka	manje često
Srčani poremećaji	vazodilatacija	vrlo često
	hipotenzija	često
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	dispepsija	manje često
	povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	često
	pruritus	manje često
	egzantem	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u čeljusti	vrlo često
	mijalgija, artralgija	često
	bol u udovima	često
	bol u leđima	manje često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Incidencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu infuzije, reakcija na mjestu infuzije, krvarenje ili hematom	vrlo često
	apsces na mjestu infuzije	često
	infekcija na mjestu infuzije	često
	edem	često
	navale crvenila	često
	smanjen apetit	manje često
	umor	manje često

Opis odabranih nuspojava

Događaji krvarenja
Kako je pokazala veća incidencija epistakse i gastrointestinalnog krvarenja (uključujući hemoragiju gastrointestinalnog sustava, rektalnu hemoragiju, hemoragiju desni i melenu) u kontroliranim kliničkim ispitivanjima plućne arterijske hipertenzije (PAH), zbog učinka na agregaciju trombocita treprostinil može povećati rizik od krvarenja.

Događaji opaženi tijekom kliničke prakse:

Osim nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s PAH-om, tijekom primjene treprostinila nakon što je odobren u drugim indikacijama, ustanovljeni su sljedeći događaji. Budući da su zabilježeni dobrovoljno u populaciji nepoznate veličine, procjene učestalosti nisu moguće.
Zabilježeni su sljedeći događaji: trombocitopenija i bol u kostima.

Osim toga, rijetko su zabilježeni generalizirani osipi, katkad makularne ili papularne prirode i celulitis.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja treprostinilom uključuju navale crvenila, glavobolju, mučninu, povraćanje i proljev. Bolesnici u kojih se pojave simptomi predoziranja, moraju nakon savjetovanja s liječnikom odmah sniziti svoju dozu treprostinila ovisno o težini simptoma, sve dok se simptomi predoziranja ne povuku. Primjenu doze treba ponovno započeti s oprezom pod medicinskim nadzorom, a bolesnike pomno pratiti zbog ponovne pojave neželjenih simptoma.
Nema poznatog antidota.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotski lijekovi, inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina)
ATK oznaka: B01AC21

Mehanizam djelovanja

Treprostinil je analog prostaciklina.

Ima izravan vazodilatacijski učinak na plućnu i sistemsku arterijsku cirkulaciju i inhibira agregaciju trombocita.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U randomiziranom, multicentričnom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, ukupno je liječeno 105 odraslih bolesnika, muškaraca (53,3 %) i žena (46,7 %) s inoperabilnim CTEPH-om ili perzistentim ili rekurentnim CTEPH-om nakon plućne endarterektomije (dob 18 - 88 godina, srednja vrijednost dobi 64 godine). CTEPH je u bolesnika trebao biti klasificiran kao težak, na temelju nepoticanog 6-minutnog testa hoda (engl. *6-minute walk test*, 6MWT) na udaljenosti između 150 m i 400 m i funkcionalni stupanj III ili IV prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije i udruženja NYHA (engl. *World Health Organisation / New York Heart Association*, WHO/NYHA).
Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine na terapiji treprostinilom (53 bolesnika primalo je visoku dozu, a 52 nisku dozu, supkutanom infuzijom ukupno 24 tjedna) kako je opisano u nastavku. U skupini koja je primala visoku dozu, supkutana doza primjenjivana bolesnicima putem infuzijske pumpe povećala se s približno 1 ng/kg/min do ciljne doze od približno 30 ng/kg/min u prvih 12 tjedana, a nakon toga je slijedilo 12 tjedana stabilne perfuzije; u skupini koja je primala nisku dozu, ciljna je doza iznosila približno 3 ng/kg/min prema jednakom rasporedu.

Analiza primarne djelotvornosti temeljila se na individualnoj razlici između rezultata za 6-minutni test hoda na početku i nakon 24 tjedna. Treprostinil je povećao prijeđenu udaljenost izmjerenu 6-minutnim testom hoda (6MWT, 6-minutni test hoda: početni rezultat naspram rezultata nakon 24 tjedna terapije) za srednju vrijednost od 45,43 m u skupini koja je primala visoku dozu naspram 3,83 m u skupini koja je primala nisku dozu ($p < 0,05$, ANCOVA). Mjere eksploratorne sekundarne djelotvornosti (visoke vrijednosti naspram niskih), pokazale su nakon 24 tjedna značajna poboljšanja u funkcionalnom stupnju udruženja NYHA (engl. *New York Heart Association*), hemodinamičkim parametrima (srednja vrijednost plućnog vaskularnog otpora, srednja vrijednost plućnog arterijskoga tlaka, srednja vrijednost minutnog volumena srca i srednja vrijednost srčanog indeksa) i medijanu pro-BNP (vrijednosti natriuretičkih peptida u mozgu, engl. *brain natriuretic peptide values*) u prilog skupini koja je primala visoku dozu. Između dviju ispitivanih skupina nisu opažene značajne razlike u broju bolesnika koji su pokazali „kliničko pogoršanje“ definirano kao smanjenje rezultata 6-minutnog testa hoda od 20 % u usporedbi s početnim rezultatom, pogoršanje funkcionalnog stupnja NYHA i/ili hospitalizacija zbog CTEPH-a s potrebom dodatnog specifičnog liječenja plućne hipertenzije. Primjena visoke doze treprostinila nije pokazala značajne promjene u Borgovu rezultatu dispneje (engl. *Borg Dyspnoea Score*) (mjerenom tijekom 6-minutnog testa hoda), ili zbroja bodova za kvalitetu života, procijenjenog upitnikom za procjenu kvalitete života sa zatajenjem srca *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

U ljudi, koncentracije treprostinila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže obično se postižu unutar 15 do 18 sati od započete supkutane ili intravenske infuzije. Koncentracije treprostinila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže proporcionalne su dozi pri brzinama infuzije od 2,5 do 125 ng/kg/min.

Srednja vrijednost prividnog poluvijeka eliminacije nakon supkutane primjene kretala se od 1,32 do 1,42 sata poslije infuzija duljih od 6 sati, 4,61 sat poslije infuzija duljih od 72 sata i 2,93 sata poslije infuzija koje su trajale najmanje tri tjedna. Srednja vrijednost volumena distribucije treprostinila kretala se od 1,11 do 1,22 l/kg, a klirens u plazmi od 586,2 do 646,9 ml/kg/h. Klirens je niži u pretilih ispitanika (indeks tjelesne mase (ITM) > 30 kg/m^2).

U sedmodnevnom farmakokinetičkom ispitivanju kronične primjene provedenom u 14 zdravih dobrovoljaca s dozama treprostinila od 2,5 do 15 ng/kg/min primijenjenih supkutanom infuzijom, koncentracija treprostinila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže dosegla je vršne vrijednosti dva puta (u 1, odnosno u 10 sati prijepodne) i najniže razine dva puta (u 7 sati prijepodne, odnosno u 4 sata poslijepodne). Vršne koncentracije bile su približno 20 % do 30 % više od najnižih koncentracija.

Eliminacija

U ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca primjenom [^{14}C] radioaktivnog treprostinila, 78,6 % supkutane radioaktivne doze nađeno je u urinu i 13,4 % u stolici tijekom razdoblja od 224 sata. Nije opažen nijedan glavni metabolit. U urinu je detektirano pet metabolita, u rasponu od 10,2 % do 15,5 % primijenjene doze. Tih pet metabolita iznosilo je kombinirano ukupno 64,4 %. Tri metabolita produkti su oksidacije 3-hidroksiloktil postraničnog lanca, jedan je glukurokonjugirani derivat (treprostinil glukuronid), a jedan nije identificiran. Samo 3,7 % doze nađeno je u urinu kao nepromijenjeni ishodišni lijek.

Jedno *in vitro* ispitivanje dokazalo je da treprostinil nema inhibicijski potencijal za izoenzime u mikrosomima ljudske jetre (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A) citokroma (CYP) P450.

Nadalje, primjena treprostinila nije imala inducirajući učinak na proteine u mikrosomima jetre, ukupni sadržaj citokroma (CYP) P450 ili na aktivnosti izoenzima CYP1A, CYP2B i CYP3A.

Insuficijencija jetre

U bolesnika s portopulmonalnom hipertenzijom i blagom (n = 4) ili umjerenom (n = 5) insuficijencijom jetre, treprostinil u supkutanoj dozi od 10 ng/kg/min primjenjivan tijekom 150 minuta imao je $AUC_{0\text{-}24\ h}$ koji se povećao za 260 %, odnosno 510 % u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Klirens u bolesnika s insuficijencijom jetre smanjio se do 80 % u usporedbi sa zdravim odraslim osobama (vidjeti dio 4.2).

Stariji bolesnici

U multivarijantnoj analizi udruženih ispitivanja, bolesnici u dobnoj skupini ≥ 65 godina imali su malo smanjenje klirensa treprostinila u plazmi. Međutim, u većini su se publikacija promatrali zdravi dobrovoljci ili bolesnici oboljeli od PAH-a. Rijetko su promatrani bolesnici oboljeli od CTEPH-a. Stratifikacija na temelju dobi nije provedena ni u jednoj publikaciji. Budući da su u svega nekoliko ispitivanja zabilježeni farmakokinetički parametri, ali ni u jednom nisu zajedno zabilježeni indikacija CTEPH-a i farmakokinetički podaci, nisu dostupni farmakokinetički podaci o treprostinilu u starijih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

U ispitivanjima u trajanju od 13 i 26 tjedana, kontinuirane supkutane infuzije treprostinilnatrija prouzročile su reakcije na mjestu primjene infuzije u štakora i pasa (edem/eritem, mase/oticanje, bol/osjetljivost na dodir). U pasa kojima su primijenjene doze ≥ 300 ng/kg/min opaženi su teški klinički učinci (hipoaktivnost, emeza, meka stolica i edem na mjestu primjene infuzije) i smrt (povezano s intestinalnom intususcepcijom i rektalnim prolapsom). U tih je životinja izmjerena srednja vrijednost koncentracija treprostinila u stanju dinamičke ravnoteže od 7,85 ng/ml. Koncentracije u plazmi toga reda veličine mogu se postići u ljudi liječenih infuzijama treprostinila dozom > 50 ng/kg/min.

Budući da kontinuirano dovoljna izloženost treprostinilu nije bila dokazana ni za jednu dozu testiranu u ispitivanjima reprodukcije u štakora, ta su ispitivanja možda nedovoljna u pogledu mogućih učinaka na plodnost, prenatalni i postnatalni razvoj.

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama kojima bi se procijenio karcinogeni potencijal treprostinila.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
kloridna kiselina
metakrezol
natrijev hidroksid
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon prvog otvaranja

30 dana.

Tijekom primjene kontinuiranom supkutanom infuzijom

Dokazana kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost u primjeni jednog spremnika (štrcaljke) nerazrijeđenog Trepulmixa primijenjenog supkutano je 14 dana na temperaturi od 37 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Trepulmix 1 mg/ml otopina za infuziju

Bočica od prozirnog stakla tipa I od 10 ml, zatvorena gumenim čepom obloženim teflonom, sa žutom kapicom.

Trepulmix 2,5 mg/ml otopina za infuziju

Bočica od prozirnog stakla tipa I od 10 ml, zatvorena gumenim čepom obloženim teflonom, s plavom kapicom.

Trepulmix 5 mg/ml otopina za infuziju

Bočica od prozirnog stakla tipa I od 10 ml, zatvorena gumenim čepom obloženim teflonom, sa zelenom kapicom.

Trepulmix 10 mg/ml otopina za infuziju

Bočica od prozirnog stakla tipa I od 10 ml, zatvorena gumenim čepom obloženim teflonom, s crvenom kapicom.

Svaka kutija sadrži jednu bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 3. travnja 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. prosinca 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Beč
Austrija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA – 1 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA

Trepulmix 1 mg/ml otopina za infuziju
treprostinil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za infuziju sadrži 1 mg treprostinila (u obliku treprostinilnatrija).

Jedna bočica od 10 ml sadrži 10 mg treprostinila (u obliku treprostinilnatrija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, metakrezol i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

Sadrži 1 bočicu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1419/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI – 1 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Trepulmix 1 mg/ml otopina za infuziju
treprostinil
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 mg/10 ml

6. DRUGO

SciPharm (logo)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA – 2,5 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA

Trepulmix 2,5 mg/ml otopina za infuziju
treprostinil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za infuziju sadrži 2,5 mg treprostinila (u obliku treprostinilnatrija).

Jedna bočica od 10 ml sadrži 25 mg treprostinila (u obliku treprostinilnatrija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, metakrezol i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

Sadrži 1 bočicu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1419/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI – 2,5 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Trepulmix 2,5 mg/ml otopina za infuziju
treprostinil
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

25 mg/10 ml

6. DRUGO

SciPharm (logo)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA – 5 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA

Trepulmix 5 mg/ml otopina za infuziju
treprostinil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za infuziju sadrži 5 mg treprostinila (u obliku treprostinilnatrija).

Jedna bočica od 10 ml sadrži 50 mg treprostinila (u obliku treprostinilnatrija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, metakrezol i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

Sadrži 1 bočicu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1419/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI – 5 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Trepulmix 5 mg/ml otopina za infuziju
treprostinil
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/10 ml

6. DRUGO

SciPharm (logo)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA – 10 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA

Trepulmix 10 mg/ml otopina za infuziju
treprostinil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine za infuziju sadrži 10 mg treprostinila (u obliku treprostinilnatrija).

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg treprostinila (u obliku treprostinilnatrija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, metakrezol i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

Sadrži 1 bočicu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1419/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI – 10 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Trepulmix 10 mg/ml otopina za infuziju
treprostinil
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/10 ml

6. DRUGO

SciPharm (logo)

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Trepulmix 1 mg/ml otopina za infuziju
Trepulmix 2,5 mg/ml otopina za infuziju
Trepulmix 5 mg/ml otopina za infuziju
Trepulmix 10 mg/ml otopina za infuziju

treprostinil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Trepulmix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Trepulmix
3. Kako primjenjivati Trepulmix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Trepulmix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Trepulmix i za što se koristi

Što je Trepulmix
Djelatna tvar lijeka Trepulmix je treprostinil.
Treprostinil pripada skupini lijekova koji djeluju slično kao i prirodni prostaciklini. Prostaciklini su tvari poput hormona, koje snižavaju krvni tlak opuštanjem krvnih žila, uzrokujući njihovo širenje što omogućava lakši protok krvi. Prostaciklini mogu također utjecati na sprječavanje zgrušavanja krvi.

Što se liječi lijekom Trepulmix
Trepulmix se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnom kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom (engl. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) ili perzistentnim ili rekurentnim CTEPH-om nakon kirurškog liječenja (težine klasificirane prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) kao funkcionalni razred III ili IV), kako bi se poboljšala sposobnost podnošenja tjelesnog napora i smanjili simptomi bolesti. Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija stanje je u kojem je krvni tlak u žilama između srca i pluća previsok, što uzrokuje nedostatak zraka, omaglicu, umor, nesvjesticu, palpitacije ili abnormalne otkucaje srca, suhi kašalj, bol u prsnom košu i otečene gležnjeve ili noge.

Kako Trepulmix djeluje
Trepulmix snižava krvni tlak u plućnoj arteriji poboljšanjem protoka krvi i smanjenjem radnog opterećenja srca. Poboljšani protok krvi dovodi do veće opskrbe tijela kisikom i manjeg naprezanja srca, zbog čega srce učinkovitije radi. Trepulmix smanjuje simptome povezane s CTEPH-om i povećava sposobnost tjelesnih napora u bolesnika koji su ograničeni u pogledu tjelesnih aktivnosti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Trepulmix

Nemojte primjenjivati Trepulmix
- ako ste alergični na treprostinil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako Vam je dijagnosticirana bolest koja se naziva „plućna venookluzivna bolest". To je bolest pri kojoj krvne žile, kojima krv prolazi kroz pluća, postanu otečene i začepljene, što rezultira višim tlakom u krvnim žilama između srca i pluća.
- ako imate tešku bolest jetre
- ako imate tegoba sa srcem, primjerice:
  - srčani udar (infarkt miokarda) unutar posljednjih šest mjeseci
  - jake promjene brzine srčanih otkucaja
  - tešku koronarnu srčanu bolest ili nestabilnu anginu
  - dijagnosticirana Vam je srčana greška, kao što je greška srčanog zaliska što uzrokuje slabiji rad srca
  - bilo koja srčana bolest koja nije liječena ili nije pod pomnim medicinskim nadzorom
- ako ste izloženi posebno visokom riziku od krvarenja - primjerice, imate aktivan želučani vrijed, oštećenje ili neka druga stanja pri kojima dolazi do krvarenja
- ako ste imali moždani udar unutar posljednja 3 mjeseca ili neki drugi prekid opskrbe mozga krvlju.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Trepulmix:
- ako bolujete od neke bolesti jetre
- ako bolujete od bolesti bubrega
- rečeno Vam je da ste medicinski gledano pretili (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m^2)
- na prehrani ste s niskim sadržajem natrija.

Tijekom liječenja lijekom Trepulmix obratite se liječniku:
- ako vam se snizi krvni tlak (hipotenzija)
- ako osjetite brzo pogoršanje teškoća s disanjem ili uporan kašalj (to može biti povezano sa začepljenjem u plućima ili astmom ili drugom bolešću), **odmah se posavjetujte s liječnikom**
- ako obilno krvarite jer treprostinil, sprječavajući zgrušavanje krvi, može povećati rizik od krvarenja.

Djeca i adolescenti
Trepulmix se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Trepulmix
Obavijestite svog liječnika ako uzimate/primjenjujete, nedavno ste uzeli/primijenili ili biste mogli uzeti/primijeniti bilo koje druge lijekove. Obavijestite svog liječnika ako uzimate:
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje **visokog krvnog tlaka** (antihipertenzivni lijekovi ili drugi vazodilatatori)
- lijekove koji se primjenjuju za povećanje **količine mokrenja** (diuretici) uključujući furosemid
- lijekove koji zaustavljaju **stvaranje krvnih ugrušaka** (antikoagulansi) kao što su varfarin, heparin ili lijekovi na bazi dušikovog oksida
- bilo koje nesteroidne protuupalne lijekove (**NSAIL**) (npr. acetilsalicilnu kiselinu, ibuprofen)
- lijekove koji mogu pojačati ili oslabiti učinke Trepulmixa (npr. gemfibrozil, rifampicin, trimetoprim, deferasiroks, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava), jer Vam liječnik možda treba prilagoditi dozu Trepulmixa.

Trudnoća i dojenje
Trepulmix se ne preporučuje ako ste trudni, planirate trudnoću ili mislite da biste mogli biti trudni, osim ako Vaš liječnik smatra da je to neophodno. Sigurnost primjene ovoga lijeka tijekom trudnoće nije utvrđena.

Tijekom liječenja Trepulmixom izrazito se preporučuje primjena kontracepcije.

Trepulmix se ne preporučuje tijekom dojenja, osim ako Vaš liječnik smatra da je to neophodno. Savjetuje se da prekinete dojenje ako Vam je propisan Trepulmix, jer nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije primjene ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima
Trepulmix može izazvati nizak krvni tlak s omaglicom ili nesvjesticom. U takvim slučajevima nemojte upravljati vozilima ili rukovati strojevima, i upitajte liječnika za savjet.

Trepulmix sadrži natrij
Obavijestite svog liječnika ako ste na prehrani s kontroliranim unosom natrija. On će to uzeti u obzir.

Trepulmix 1 mg/ml otopina za infuziju
Ovaj lijek sadrži 36,8 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,8 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Trepulmix 2,5 mg/ml otopina za infuziju
Ovaj lijek sadrži 37,3 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,9 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Trepulmix 5 mg/ml otopina za infuziju
Ovaj lijek sadrži 39,1 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 2,0 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Trepulmix 10 mg/ml otopina za infuziju
Ovaj lijek sadrži 37,4 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,9 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Trepulmix

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Trepulmix se primjenjuje nerazrijeđen kao kontinuirana supkutana infuzija (pod kožu) putem cjevčice (kanile) koja je smještena u području trbuha ili bedra.

Prijenosna pumpa gura Trepulmix kroz cjevčicu.

Prije nego što napustite bolnicu ili kliniku, liječnik će Vam reći kako pripremiti Trepulmix i pri kojoj brzini Vam pumpa treba davati treprostinil. Također, trebali biste dobiti upute kako pravilno upotrebljavati pumpu i što poduzeti ako ona prestane raditi. U tim uputama treba se nalaziti i podatak kome se obratiti u hitnom slučaju.

Ispiranje infuzijske cjevčice dok je spojena može dovesti do nehotičnog predoziranja.

Odrasli bolesnici
Trepulmix je dostupan kao otopina za infuziju od 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ili 10 mg/ml. Liječnik će odrediti brzinu infuzije i odgovarajuću dozu za Vašu bolest.

Stariji bolesnici
U tih bolesnika nisu potrebne posebne prilagodbe doze.

Bolesnici s bolešću jetre ili bubrega
Liječnik će odrediti brzinu infuzije i dozu koja je odgovarajuća za Vaše stanje.

Brzina infuzije
Brzina infuzije može se smanjiti ili povećati prema potrebama pojedinog bolesnika **samo pod medicinskim nadzorom**.

Cilj prilagodbe brzine infuzije jest uspostaviti učinkovitu brzinu održavanja koja smanjuje simptome CTEPH-a uz minimizaciju svakog neželjenog učinka.

Ako Vam se simptomi pogoršaju, potrebno Vam je potpuno mirovanje ili ste ograničeni na boravak u krevetu ili na stolcu, odnosno ako Vam bilo kakva tjelesna aktivnost stvara nelagodu, a simptomi se javljaju i pri mirovanju, nemojte povećavati dozu bez medicinskog savjeta. Trepulmix možda nije više dovoljan za liječenje Vaše bolesti te Vam može biti potrebna druga terapija.

Ako primijenite više lijeka Trepulmix nego što ste trebali
Pri slučajnom predoziranju Trepulmixom možete osjetiti mučninu, povraćati, imati proljev, nizak krvni tlak (omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu), navale crvenila po koži i/ili glavobolje.

Ako bilo koji od tih simptoma postane težak, odmah se javite liječniku ili idite u bolnicu. Liječnik Vam može smanjiti ili prekinuti infuziju dok simptomi ne nestanu. Zatim ćete ponovno početi primati Trepulmix otopinu za infuziju u dozi koju preporuči liječnik.

Ako prestanete primjenjivati lijek Trepulmix
Uvijek primijenite Trepulmix onako kako Vam je rekao liječnik ili bolnički specijalist. Nemojte prestati primjenjivati Trepulmix, osim ako Vam to kaže liječnik.

Nagli prekid ili iznenadna smanjenja doze Trepulmixa mogu prouzročiti povratak plućne arterijske hipertenzije, uz moguće brzo i teško pogoršanje Vašeg stanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):
- širenje krvnih žila
- bol oko mjesta primjene infuzije
- reakcija oko mjesta primjene infuzije
- krvarenje ili modrice oko mjesta primjene infuzije
- glavobolje
- mučnina
- proljev
- bol u čeljusti

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):
- omaglica
- ošamućenost ili nesvjestica zbog niskog krvnog tlaka
- kožni osipi
- infekcija na mjestu infuzije
- nakupljanje gnoja oko mjesta infuzije (apsces)
- bol u mišićima (mialgija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- oticanje stopala, gležnjeva, nogu ili zadržavanje tekućine
- navala vrućine
- bol u rukama i/ili nogama

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):
- oticanje očnih kapaka (edem kapka)
- probavne tegobe
- povraćanje
- svrbež kože
- egzantem
- bol u leđima
- smanjen apetit
- umor

Ostale moguće nuspojave opažene u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom:
- epizode krvarenja kao što su: krvarenje iz nosa, iskašljavanje krvi, krv u mokraći, krvarenje iz desni, krv u stolici

Ostale moguće nuspojave opažene tijekom kliničke prakse:
- smanjenje broja stanica odgovornih za zgrušavanje krvi (trombocita) u krvi (trombocitopenija)
- bol u kostima
- kožni osipi s promjenom boje ili izdignute kvrge
- infekcija tkiva ispod kože (celulitis)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Trepulmix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti / EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Bočica Trepulmixa mora se upotrijebiti ili baciti u roku od 30 dana nakon prvog otvaranja.

Tijekom kontinuirane supkutane infuzije, jedan spremnik (štrcaljka) nerazrijeđenog Trepulmixa mora se upotrijebiti unutar 14 dana.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje bočice, promjenu boje ili druge znakove odstupanja u kakvoći.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Trepulmix sadrži
- Djelatna tvar je treprostinil.

Trepulmix 1 mg/ml otopina za infuziju
Jedan ml otopine sadrži 1 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).
Jedna bočica od 10 ml otopine sadrži 10 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).

Trepulmix 2,5 mg/ml otopina za infuziju
Jedan ml otopine sadrži 2,5 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).
Jedna bočica od 10 ml otopine sadrži 25 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).

Trepulmix 5 mg/ml otopina za infuziju
Jedan ml otopine sadrži 5 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).
Jedna bočica od 10 ml otopine sadrži 50 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).

Trepulmix 10 mg/ml otopina za infuziju
Jedan ml otopine sadrži 10 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).
Jedna bočica od 10 ml otopine sadrži 100 mg treprostinila (u obliku natrijeve soli).

- Drugi sastojci su:
  natrijev citrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, metakrezol i voda za injekcije. Pogledajte dio 2. „Trepulmix sadrži natrij“.

Kako Trepulmix izgleda i sadržaj pakiranja
Trepulmix je bistra bezbojna do blago žuta otopina, dostupna u bočici od 10 ml od prozirnog stakla, zatvorenoj gumenim čepom i kapicom određene boje:

Trepulmix 1 mg/ml otopina za infuziju
Trepulmix 1 mg/ml otopina za infuziju ima žutu gumenu kapicu.

Trepulmix 2,5 mg/ml otopina za infuziju
Trepulmix 2,5 mg/ml otopina za infuziju ima plavu gumenu kapicu.

Trepulmix 5 mg/ml otopina za infuziju
Trepulmix 5 mg/ml otopina za infuziju ima zelenu gumenu kapicu.

Trepulmix 10 mg/ml otopina za infuziju
Trepulmix 10 mg/ml otopina za infuziju ima crvenu gumenu kapicu.

Svaka kutija sadrži jednu bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luksemburg

Proizvođač
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Beč
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Κύπρος
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)
Τηλ: + 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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.