

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning
Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning
Trepulmix 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning
Trepulmix 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Én ml opløsning indeholder 1 mg treprostini (som natriumsalt).
Hvert 10 ml-hætteglas med opløsning indeholder 10 mg treprostini (som natriumsalt).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 36,8 mg (1,60 mmol) natrium.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Én ml opløsning indeholder 2,5 mg treprostini (som natriumsalt).
Hvert 10 ml-hætteglas med opløsning indeholder 25 mg treprostini (som natriumsalt).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 37,3 mg (1,62 mmol) natrium.

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Én ml opløsning indeholder 5 mg treprostini (som natriumsalt).
Hvert 10 ml-hætteglas med opløsning indeholder 50 mg treprostini (som natriumsalt).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 39,1 mg (1,70 mmol) natrium.

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Én ml opløsning indeholder 10 mg treprostini (som natriumsalt).
Hvert 10 ml-hætteglas med opløsning indeholder 100 mg treprostini (som natriumsalt).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 37,4 mg (1,63 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til let gul opløsning uden synlige partikler og med en pH-værdi på 6,0-7,2 og en osmolalitet på 253-284 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Trepulmix er indiceret til behandling af voksne patienter med WHO-funktionsklasse III eller IV og:

- inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH) eller
- persisterende eller recidiverende CTEPH efter kirurgisk behandling

for at forbedre den fysiske kapacitet.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Trepulmix bør kun iværksættes og overvåges af klinikere med erfaring i behandling af pulmonal hypertension. Behandlingen bør iværksættes under tæt lægeopsyn i en klinik, hvor der er mulighed for intensiv behandling.

Dosering

Den anbefalede indledende infusionshastighed er 1,25 ng/kg/min. Hvis den indledende dosis tåles dårligt, bør infusionshastigheden reduceres til 0,625 ng/kg/min.

Dosisjusteringer

Infusionshastigheden bør under lægeopsyn øges gradvist med op til 1,25 ng/kg/min pr. uge i de første fire behandlingsuger og derefter med op til 2,5 ng/kg/min pr. uge.

Dosen bør justeres individuelt og under lægeopsyn for at opnå en vedligeholdelsesdosis, hvor symptomerne bedres, og som patienten kan tåle.

I opfølgingsfasen af et klinisk studie hos CTEPH-patienter var den gennemsnitlige dosis 31 ng/kg/min efter 12 måneder, 33 ng/kg/min efter 24 måneder og 39 ng/kg/min efter 48 måneder. De maksimale doser, der sås i det kliniske studie, var hhv. 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min og 50 ng/kg/min.

For hurtig seponering eller en pludselig markant reduktion i dosen af treprostinil kan medføre *rebound* af symptomerne på kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension. Det anbefales derfor, at det undgås at afbryde behandling med treprostinil, og at infusionen genoptages så hurtigt som muligt efter en pludselig utilsigtet dosisreduktion eller afbrydelse. Den optimale strategi for genoptagelse af treprostinil-infusion skal afgøres individuelt af lægefagligt personale. Efter en afbrydelse på op til 4 timer kan treprostinil-infusionen i de fleste tilfælde genoptages med den samme doseringshastighed. Ved afbrydelser på op til 24 timer kan en dosisreduktion på op til 50 % af den seneste dosis være påkrævet med en efterfølgende optitrering til den klinisk effektive dosis. Længere afbrydelser kan betyde, at treprostinil skal gentitreres fra en endnu lavere doseringshastighed. Genoptagelsen af treprostinil bør under alle omstændigheder ske under lægeopsyn.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Den indledende dosis af Trepulmix bør reduceres til 0,625 ng/kg/min, og den gradvise dosisøgning bør foretages forsigtigt (se pkt. 5.2). Den gradvise dosisøgning kan reduceres til 0,625 ng/kg/min pr. øgning, idet det er op til den ansvarlige læge at træffe den endelige beslutning om, hvor meget dosis bør øges. Bemærk, at svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) er anført som en kontraindikation for anvendelse af treprostinil (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Da der ikke er udført kliniske studier hos patienter med nedsat nyrefunktion, foreligger der ingen anbefalinger vedrørende behandling af patienter med nedsat nyrefunktion. Da treprostinil og dets metabolitter hovedsageligt udskilles gennem urinvejene, anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion for at undgå skadelige virkninger ved en mulig øget systemisk eksponering.

Ældre

Der foreligger ingen farmakokinetiske data om treprostinil hos ældre. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter på grund af højere hyppighed af nedsat lever- og/eller nyrefunktion.

Svært overvægtige patienter

Behandling af svært overvægtige patienter (vægt ≥ 30 % over idealvægten) bør igangsættes og øges med doser beregnet ud fra deres idealvægt. Se pkt. 5.2 for yderligere oplysninger.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af treprostinil hos børn og unge for indikationen CTEPH.

Administration

Trepulmix er beregnet til subkutan anvendelse. Det administreres ufortyndet ved kontinuerlig infusion via et subkutant kateter ved hjælp af en bærbar infusionspumpe.

Den behandlingsansvarlige sundhedsperson skal sikre, at patienten er grundigt oplært og i stand til at anvende infusionspumpen korrekt. Alle patienter skal oplæres i at forberede infusionspumpens treprostinil-beholder og klargøre infusionspumpens slange- og tilslutningssystem. Patienten skal have udleveret en skriftlig vejledning, dvs. enten pumpeproducentens brugervejledning eller en skræddersyet vejledning fra den ordinerende læge. Dette omfatter vejledning i normal lægemiddelindgivelse, vejledning i håndtering af eventuel tilstopning og andre pumpealarmer samt oplysning om, hvem der kan kontaktes i en nødsituation.

For at undgå afbrydelser i lægemiddelindgivelsen skal patienten have adgang til en backup-infusionspumpe og subkutane infusionsæt, så patienten er forberedt, hvis der sker en utilsigtet funktionsfejl i administrationsudstyret.

Den bærbare infusionspumpe til subkutan administration af ufortyndet Trepulmix bør være:

- lille og let
- i stand til at opjustere infusionshastigheden gradvist med 0,002 ml/t eller mindre
- udstyret med alarmer for tilstopning, lavt batteri, programmeringsfejl og motorfejl
- nøjagtig inden for +/- 6 % af den programmerede infusionshastighed
- drevet ved positivt tryk (kontinuerligt eller pulserende).

Beholderen skal være lavet af polypropylen eller glas.

Patienterne skal være grundigt oplært i anvendelse og programmering af pumpen og i tilslutning og pleje af infusionssettet.

Det kan føre til utilsigtet overdosering, hvis infusionsslangen skylles, mens den er sluttet til patienten. Se pkt. 4.9 for yderligere oplysninger om symptomer på og behandling af overdosering.

Trepulmix fås i koncentrationer på 1, 2,5, 5 og 10 mg/ml.

I forbindelse med subkutan infusion administreres Trepulmix uden yderligere fortynding ved en subkutan infusionshastighed (ml/t), der beregnes ud fra patientens dosis (ng/kg/min), patientens vægt (kg) og den hætteglasstyrke (mg/ml) af Trepulmix, der anvendes. En enkeltbeholder (sprøjte) med ufortyndet Trepulmix kan administreres over op til 72 timer ved 37 °C. Den subkutane infusionshastighed beregnes ved hjælp af følgende formel:

$$\text{Subkutan infusionshastighed (ml/t)} = \frac{\text{dosis (ng/kg/min)} \times \text{vægt (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Hætteglasstyrke af Trepulmix (mg/ml)}}$$

*Konverteringsfaktor på 0,00006 = 60 min/time x 0,00001 mg/ng

For at undgå beregningsfejl med den komplekse formel bør nedenstående dosisberegningstabeller anvendes. Der er en dosisberegningstabel for hver styrke af lægemidlet.

Nedenfor følger nogle beregningseksempler for *subkutan infusion*:

Eksempel 1:

For en person på 60 kg, der skal have den anbefalede indledende dosis på 1,25 ng/kg/min ved anvendelse af en Trepulmix-hætteglasstyrke på 1 mg/ml, beregnes infusionshastigheden som følger:

$$\text{Subkutan infusionshastighed (ml/t)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/t}$$

Eksempel 2:

For en person på 65 kg, der skal have en dosis på 40 ng/kg/min ved anvendelse af en Trepulmix-hætteglasstyrke på 5 mg/ml, beregnes infusionshastigheden som følger:

$$\text{Subkutan infusionshastighed (ml/t)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/t}$$

Tabel 1-1 giver retningslinjer for den subkutane infusionshastighed af Trepulmix 1 mg/ml hos patienter med forskellig legemsvægt svarende til doser på op til 42,5 ng/kg/min.

Tabel 1-1:

Valg af infusionshastighed for den subkutane pumpe (ml/t) ved Trepulmix 1 mg/ml

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

De gråfarvede områder viser den højeste infusionshastighed, der er mulig ved udskiftning af en 3 ml-sprøjte hver tredje dag.

Tabel 1-2 giver retningslinjer for den subkutane infusionshastighed af Trepulmix 2,5 mg/ml hos patienter med forskellig legemsvægt svarende til doser på op til 42,5 ng/kg/min.

Tabel 1-2:

Valg af infusionshastighed for den subkutane pumpe (ml/t) ved Trepulmix 2,5 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Patientens vægt (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
6,25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
7,5	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
8,75	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
10	0,006	0,007	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
11,25	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
12,5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
13,75	0,008	0,010	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
15	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
16,25	0,010	0,012	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
17,5	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
18,75	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
20	0,012	0,014	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
21,25	0,013	0,015	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
22,5	0,014	0,016	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
23,75	0,014	0,017	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
25	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
27,5	0,017	0,020	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
30	0,018	0,022	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
32,5	0,020	0,023	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
35	0,021	0,025	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
37,5	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
40	0,024	0,029	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096
42,5	0,026	0,031	0,036	0,041	0,046	0,051	0,056	0,061	0,066	0,071	0,077	0,082	0,087	0,092	0,097	0,102

De gråfarvede områder viser den højeste infusionshastighed, der er mulig ved udskiftning af en 3 ml-sprøjte hver tredje dag.

Tabel 1-3 giver retningslinjer for den subkutane infusionshastighed af Trepulmix 5 mg/ml hos patienter med forskellig legemsvægt svarende til doser på op til 80 ng/kg/min.

Tabel 1-3:

Valg af infusionshastighed for den subkutane pumpe (ml/t) ved Trepulmix 5 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Patientens vægt (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
12,5	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
17,5	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
20	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
25	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
27,5	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
30	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
32,5	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
35	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042
37,5	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
40	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
42,5	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
45	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
47,5	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
50	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
55	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
60	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
65	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
70	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
75	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
80	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096

De gråfarvede områder viser den højeste infusionshastighed, der er mulig ved udskiftning af en 3 ml-sprøjte hver tredje dag.

Tabel 1-4 giver retningslinjer for den subkutane infusionshastighed af Trepulmix 10 mg/ml hos patienter med forskellig legemsvægt svarende til doser på op til 155 ng/kg/min.

Tabel 1-4:

Valg af infusionshastighed for den subkutane pumpe (ml/t) ved Trepulmix 10 mg/ml

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

Gråfarvede områder viser den højeste infusionshastighed, der kan lade sig gøre ved udskiftning af en 3 ml-sprøjte hver tredje dag.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Pulmonal veneokklusiv sygdom
- Svær dekompenseret venstresidig hjerteinsufficiens
- Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C)
- Aktivt sår i mave-tarm-kanalen, intrakraniell blødning, gastrointestinale skader eller anden gastrointestinal blødning
- Medfødte eller erhvervede klapdefekter med klinisk relevant dysfunktion i myokardiet, der ikke er relateret til pulmonal hypertension
- Svær koronar hjertesygdom eller ustabil angina
- Myokardieinfarkt inden for de seneste seks måneder
- Svære arytmier
- Cerebrovaskulære hændelser inden for de seneste tre måneder (f.eks. transitorisk iskæmisk attack, slagtilfælde).
- Samtidig administration af andre prostanoider.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Almindelig behandling

Når det besluttet, om behandling med treprostiniil bør iværksættes, bør der tages hensyn til den store sandsynlighed for, at kontinuerlig infusion vil være nødvendigt i en længere periode. Patientens vilje og evne til at påtage sig ansvaret for et permanent kateter og infusionsudstyr bør derfor overvejes nøje. Det behandlingsansvarlige personale skal sikre, at patienten er grundigt oplært og i stand til at anvende infusionspumpen korrekt (se pkt. 4.2).

Treprostinil er en potent pulmonal og systemisk vasodilator. Hos personer med lavt systemisk arteriestryk kan behandling med treprostinil øge risikoen for systemisk hypotension. Behandling frarådes hos patienter med et systolisk arteriestryk på under 85 mmHg.

Det anbefales at overvåge systemisk blodtryk og hjerterefrekvens ved enhver dosisændring, idet infusionen skal standses, hvis patienten udvikler symptomer på hypotension eller får konstateret et systolisk blodtryk på 85 mmHg eller derunder.

Hvis en patient udvikler lungeødem under behandling med treprostinil, bør muligheden for samtidig pulmonal veneokklusiv sygdom overvejes. Behandlingen bør standses, da treprostinil er kontraindiceret ved pulmonal veneokklusiv sygdom (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed i situationer, hvor treprostinil kan øge risikoen for blødning ved at hæmme trombocyttaggregationen (se pkt. 4.5 og 4.8).

Seponering

For hurtig seponering eller en pludselig markant reduktion i dosen af treprostinil kan medføre *rebound* af symptomerne på pulmonal hypertension (se pkt. 4.2).

Særlige populationer

Patienter med nedsat lever- og nyrefunktion bør doseres med forsigtighed (se pkt. 4.2).

Da treprostinil og dets metabolitter hovedsageligt udskilles gennem urinvejene, anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion for at undgå skadelige virkninger ved en mulig øget systemisk eksponering (se pkt. 4.2).

Natriumindhold

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 36,8 mg natrium pr. 10 ml-hætteglas a 1 mg/ml, svarende til 1,8 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 37,3 mg natrium pr. 10 ml-hætteglas a 2,5 mg/ml, svarende til 1,9 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 39,1 mg natrium pr. 10 ml-hætteglas a 5 mg/ml, svarende til 2,0 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 37,4 mg natrium pr. 10 ml-hætteglas a 10 mg/ml, svarende til 1,9 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Patienter på en natriumkontrolleret diæt skal tage hensyn hertil.

Samtidige lægemidler

Samtidig administration af cytokrom P450 (CYP2C8)-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) kan medføre øget eksponering for treprostinil (både C_{max} og AUC). En øget eksponering vil sandsynligvis give større risiko for bivirkninger ved administration af treprostinil. Det bør derfor overvejes at reducere dosis (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af CYP2C8- induktorer (f.eks. rifampicin) kan medføre nedsat eksponering for treprostinil. Ved nedsat eksponering vil den kliniske effekt sandsynligvis være mindre. En højere treprostinil-dosis bør derfor overvejes (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer

Samtidig administration af treprostinil og diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer øger risikoen for systemisk hypotension.

Samtidig administration af trombocyttaggregationshæmmere, herunder NSAID'er og antikoagulanter

Treprostinil kan hæmme trombocytfunktionen. Samtidig administration af treprostinil og trombocyttaggregationshæmmere, herunder NSAID'er, nitrogenoxid-donorer eller antikoagulanter kan øge risikoen for blødning. Patienter, der tager antikoagulanter, bør overvåges tæt. Samtidig brug af andre trombocythæmmere bør undgås hos patienter, der tager antikoagulanter.

Samtidig administration af cytokrom P450 (CYP2C8)-induktorer/hæmmere

Gemfibrozil og andre CYP2C8-hæmmere

Farmakokinetiske studier af oralt treprostinildiolamin hos mennesker har vist, at samtidig administration af cytokrom P450 (CYP2C8)-hæmmeren gemfibrozil fordobler eksponeringen for treprostinil (både C_{max} og AUC). Hvis en CYP2C8-hæmmer (f.eks. gemfibrozil, trimethoprim og deferasirox) føjes til eller fjernes fra patientens behandling efter titreringsfasen, skal en dosisjustering af treprostinil overvejes.

Rifampicin og andre CYP2C8-induktorer

Farmakokinetiske studier af oralt treprostinildiolamin hos mennesker har vist, at samtidig administration af CYP2C8-indutoren rifampicin medfører et fald i eksponeringen for treprostinil på ca. 20 %. Hvis rifampicin føjes til eller fjernes fra patientens behandling efter titreringsfasen, skal en dosisjustering af treprostinil overvejes.

Også andre CYP2C8- induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og prikbladet perikon) kan medføre reduceret eksponering for treprostinil. Hvis en CYP2C8-hæmmer føjes til eller fjernes fra patientens behandling efter titreringsfasen, skal en dosisjustering af treprostinil overvejes.

Samtidig administration af bosentan

I et farmakokinetisk studie hos mennesker, hvor bosentan (250 mg/dag) og treprostinildiolamin (oral dosis på 2 mg/dag) blev administreret samtidigt, sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem treprostinil og bosentan.

Samtidig administration af sildenafil

I et farmakokinetisk studie hos mennesker, hvor sildenafil (60 mg/dag) og treprostinildiolamin (oral dosis på 2 mg/dag) blev administreret samtidigt, sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem treprostinil og sildenafil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen eller kun begrænsede oplysninger om anvendelse af treprostinil hos gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår indvirkningen på graviditet (se pkt. 5.3). Treprostinil bør kun bruges under graviditet, hvis de potentielle fordele for moderen opvejer de potentielle risici for fosteret.

Fertile kvinder

Det anbefales at anvende prævention under behandling med treprostinil.

Amning

Det vides ikke, om treprostinil udskilles i human mælk. Kvinder, der ammer, bør rådes til at holde op med at amme, mens de tager treprostinil.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Treprostinil påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i starten af behandlingen eller ved dosisjusteringer, hvor der kan ses bivirkninger som f.eks. symptomatisk systemisk hypotension eller svimmelhed, hvilket kan forringe evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Ud over lokale bivirkninger fra administrationen af treprostinil ved subkutan infusion, f.eks. smerte ved og reaktioner på infusionsstedet, er bivirkningerne ved treprostinil relateret til de farmakologiske egenskaber ved prostacycliner.

Oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er klassificeret efter MedDRA-foretrukne termer i henhold til MedDRA-systemorganklasse. Hyppigheden af nedenstående bivirkninger er opdelt i følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
Øjne	Øjenlågsødem	Ikke almindelig
Hjerte	Vasodilatation	Meget almindelig
	Hypotension	Almindelig
	Diarré	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Meget almindelig
	Dyspepsi	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
	Udslæt	Almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Eksantem	Ikke almindelig
	Kæbesmerter	Meget almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi, artralgi	Almindelig
	Smerter i arme og ben	Almindelig
	Rygsmarter	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerte ved infusionsstedet, reaktioner på infusionsstedet, blødning eller hæmatom	Meget almindelig
	Ødem	Almindelig
	Rødme	Almindelig
	Nedsat appetit	Ikke almindelig
	Træthed	Ikke almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødningshændelser

På grund af indvirkningen på trombocytaggregationen kan treprostinil øge risikoen for blødning; der er set øget forekomst af næseblod og gastrointestinal blødning (herunder blødning i mave-tarm-kanalen, rektal blødning, tandkødsblødning og melæna) i kontrollerede kliniske studier hos patienter med pulmonal arteriel hypertension.

Hændelser, der er set i klinisk praksis:

Ud over de bivirkninger, der er indberettet i kliniske studier hos patienter med pulmonal arteriel hypertension, er nedenstående bivirkninger set ved anvendelse af treprostinil efter godkendelse i andre indikationer. Da der er tale om frivillige indberetninger fra en population af ukendt størrelse, kan hyppigheden ikke estimeres. Der er rapporteret om følgende bivirkninger: infektion ved infusionsstedet, bylddannelse ved det subkutane infusionssted, trombocytopeni og knoglesmerter.

Derudover er der rapporteret om sjældne tilfælde af generaliseret udslæt, herunder makulært eller papuløst udslæt, samt cellulitis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).*

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering med treprostinil omfatter rødme, hovedpine, hypotension, kvalme, opkastning og diarré. Patienter, der oplever symptomer på overdosering, bør, efter at have rådført sig med lægen, straks reducere deres dosis af treprostinil i forhold til sværhedsgraden af symptomerne, indtil de har fortaget sig. Doseringen bør genoptages med forsigtighed under lægeopsyn, og patienterne bør overvåges tæt for tilbagefald af uønskede symptomer.

Der er ingen kendt antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antithrombosemidler, blodplade-aggregationshæmmere ekskl. heparin

ATC-kode: B01AC21

Virkningsmekanisme

Treprostinil er en prostacyclinanalog.

Det har direkte vasodilaterende effekt på det pulmonale og systemiske arterielle kredsløb og hæmmer trombocyttaggregationen.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et randomiseret, kontrolleret klinisk multicenterstudie blev i alt 105 mandlige (53,3 %) og kvindelige (46,7 %) voksne patienter med inoperabel CTEPH eller persisterende eller recidiverende CTEPH efter pulmonal endarterektomi (18-88 år, gennemsnitsalder 64 år) behandlet. Patienterne skulle have svær CTEPH svarende til en ikke-tilskyndet 6-minutters gangtest (6MWT) på 150-400 m og WHO/NYHA-funktionsklasse III eller IV. Patienterne blev opdelt i to treprostinil-grupper (53 fik høj dosis, og 52 fik lav dosis) og behandlet med subkutan infusion i i alt 24 uger som beskrevet nedenfor. I højdosisgruppen fik patienterne en subkutan dosis via infusionspumpe, der blev øget fra ca. 1 ng/kg/min til en måldosis på ca. 30 ng/kg/min i de første 12 uger, efterfulgt af 12 uger med stabil perfusion; i lavdosisgruppen var måldosen ca. 3 ng/kg/min efter den samme tidsplan.

Den primære effektanalyse var baseret på individuelle forskelle mellem resultaterne af 6-minutters gangtesten (6MWT) ved *baseline* og efter 24 uger. Treprostinil forbedrede resultatet af 6-minutters gangtesten (*baseline*-distancen vs. distancen efter 24 ugers behandling) med gennemsnitligt 45,43 m i højdosisgruppen vs. 3,83 m i lavdosisgruppen ($p < 0,05$, ANCOVA). Eksplorative sekundære effektmål (lavadosis vs. højdosis) efter 24 ugers behandling viste signifikante forbedringer, hvad angår New York Heart Association (NYHA)-funktionsklasse, hæmodynamiske parametre (gnsntl. pulmonal vaskulær modstand, gnsntl. pulmonalt arterietryk, gnsntl. minutvolumen samt gnsntl. hjerteindeks) og median

pro-BNP (hjernenatriuretisk peptid) i højdosisgruppens favør. Der sås ingen signifikante forskelle mellem de to testgrupper i antallet af patienter, der udviste "klinisk forværring", defineret som en forringelse af 6-minutters gangtestens resultat på 20 % sammenholdt med *baseline*, forværring, hvad angår NYHA-klasse, og/eller hospitalsindlæggelse på grund af CTEPH med behov for yderligere specifik behandling af pulmonal hypertension. De patienter, der fik højdosis-treprostinil, viste ingen signifikante ændringer i Borg-scoren for dyspnø (målt under 6-minutters gangtesten) eller den samlede MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)-score.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Hos mennesker opnås der typisk *steady state*-plasmakoncentration inden for 15-18 timer efter initiering af enten subkutan eller intravenøs infusion af treprostinil. *Steady state*-plasmakoncentrationen af treprostinil er dosisproportional ved infusionshastigheder på 2,5-125 ng/kg/min.

Den gennemsnitlige tilsyneladende eliminationshalveringstid efter subkutan administration lå på 1,32-1,42 timer efter infusioner over 6 timer, 4,61 timer efter infusioner over 72 timer og 2,93 timer efter infusioner af en varighed på mindst 3 uger. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen for treprostinil var 1,11-1,22 l/kg, og plasmaclearance var 586,2-646,9 ml/kg/t. Clearance er lavere hos svært overvægtige patienter (BMI > 30 kg/m²).

I et farmakokinetisk 7-dages studie hos 14 raske forsøgspersoner, der fik treprostinil i doser på 2,5-15 ng/kg/min administreret ved subkutan infusion, nåede *steady state*-plasmakoncentrationen af treprostinil peak-niveau to gange (hhv. kl. 1 og kl. 10) og dalniveau to gange (hhv. kl. 7 og kl. 16). Peak-koncentrationerne var ca. 20-30 % højere end dalkoncentrationerne.

Elimination

I et studie hos raske forsøgspersoner, der fik [¹⁴C]-radioaktivt treprostinil, blev hhv. 78,6 % og 13,4 % af den subkutane radioaktive dosis genfundet i hhv. urin og fæces over en periode på 224 timer. Der sås ingen særsomt større metabolit. Fem metabolitter blev sporet i urinen i mængder på 10,2-15,5 % af den administrerede dosis. Disse fem metabolitter udgjorde tilsammen i alt 64,4 %. Tre af dem er oxidationsprodukter af 3-hydroxyoctyl-sidekæden, én er et glukurokonjugeret derivat (treprostinilglukuronid), og én er uidentificeret. Kun 3,7 % af dosen blev genfundet i urinen som uomdannet moderstof.

Et *in vitro*-studie tydede på, at treprostinil ikke har inhibitorisk potentiale over for humane hepatiske mikrosomale cytokrom P450-isoenzymmer (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A).

Desuden havde administration af treprostinil ingen inducerende effekt på hepatisk mikrosomalt protein, totalt cytokrom (CYP) P450-indhold eller på aktiviteten af isoenzymerne CYP1A, CYP2B og CYP3A.

Nedsat leverfunktion

Ved administration af treprostinil i en subkutan dosis på 10 ng/kg/min over 150 minutter hos patienter med portopulmonal hypertension og hhv. let (n = 4) eller moderat (n = 5) nedsat leverfunktion sås en stigning i AUC_{0-24 h} på hhv. 260 % og 510 %, sammenholdt med raske forsøgspersoner. Clearance hos patienter med nedsat leverfunktion var reduceret med op til 80 %, sammenholdt med raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

Ældre patienter

I en multivariat analyse af poolede studier oplevede patienter i aldersgruppen ≥ 65 år en let reduktion i plasmaclearance af treprostinil. De fleste publikationer så dog enten på raske frivillige eller patienter med portopulmonal hypertension. CTEPH-patienter blev sjældent beskrevet. Aldersstratifikation var ikke foretaget i nogen publikationer. Da kun få studier rapporterede om farmakokinetiske parametre, men ingen om både CTEPH-indikation og farmakokinetiske data, foreligger der ingen oplysninger om treprostinils farmakokinetik hos ældre patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

I 13- og 26-ugers studier medførte kontinuerlig subkutan infusion af treprostinilnatrium reaktioner på infusionsstedet hos rotter og hunde (ødem/erytem, buler/hævelse, smerter/berøringsfølsomhed). Hos hunde, der fik ≥ 300 ng/kg/min, sås svære kliniske bivirkninger (hypoaktivitet, opkastning, løs afføring, ødem ved infusionsstedet) og død (forbundet med invagination og rektalprolaps). Hos disse dyr sås et gennemsnitligt *steady state*-plasmaniveau af treprostinil på 7,85 ng/ml. Plasmaniveauer i denne størrelsesorden kan opnås hos mennesker, der behandles med treprostinil-infusioner i doser på > 50 ng/kg/min.

Da der ikke er påvist kontinuerlig, tilstrækkelig treprostinil-eksponering ved nogen af de testede doseringer i reproduktionsforsøgene hos rotter, kan disse forsøg være utilstrækkelige i forhold til at vurdere en mulig indvirkning på fertilitet og prænatal/postnatal udvikling.

Der er ikke gennemført længerevarende dyreforsøg til vurdering af treprostinils karcinogene potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcitrat
Saltsyre
Metacresol
Natriumhydroxid
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

Efter anbrud

30 dage

Under anvendelse ved kontinuerlig subkutan infusion

Der er påvist kemisk, fysisk og mikrobiel brugsstabilitet for en enkeltbeholder (sprøjte) med ufortyndet Trepulmix ved subkutan administration over 72 t ved 37 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaringstider og -betingelser under brug, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning: Et 10 ml-hætteglas af klart type I-glas, der er forseglet med en teflonbelagt gummiprop og forsynet med en gul hætte.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning: Et 10 ml-hætteglas af klart type I-glas, der er forseglet med en teflonbelagt gummiprop og forsynet med en blå hætte.

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning: Et 10 ml-hætteglas af klart type I-glas, der er forseglet med en teflonbelagt gummiprop og forsynet med en grøn hætte.

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning: Et 10 ml-hætteglas af klart type I-glas, der er forseglet med en teflonbelagt gummiprop og forsynet med en rød hætte.

Hver æske indeholder ét hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxembourg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03 april 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Wien

Østrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE — 1 mg/ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning
treprostiniil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 1 mg treprostiniil (som treprostiniilnatrium).
Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 10 mg treprostiniil (som treprostiniilnatrium).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumcitrat, natriumchlorid, natriumhydroxid, saltsyre, metacresol og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning.
Indeholder 1 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1419/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET — 1 mg/ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning
treprostinil
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg/10 ml

6. ANDET

SciPharm (logo)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE — 2,5 mg/ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning
treprostnil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 2,5 mg treprostnil (som treprostnilnatrium).
Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 25 mg treprostnil (som treprostnilnatrium).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumcitrat, natriumchlorid, natriumhydroxid, saltsyre, metacresol og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning.
Indeholder 1 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1419/002

13. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET — 2,5 mg/ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning
treprostinil
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

25 mg/10 ml

6. ANDET

SciPharm (logo)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE — 5 mg/ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning
treprostiniil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 5 mg treprostiniil (som treprostiniilnatrium).
Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 50 mg treprostiniil (som treprostiniilnatrium).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumcitrat, natriumchlorid, natriumhydroxid, saltsyre, metacresol og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning.
Indeholder 1 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1419/003

13. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET — 5 mg/ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning
treprostinil
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg/10 ml

6. ANDET

SciPharm (logo)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE — 10 mg/ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning
treprostnil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 10 mg treprostnil (som treprostnilnatrium).
Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 100 mg treprostnil (som treprostnilnatrium).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumcitrat, natriumchlorid, natriumhydroxid, saltsyre, metacresol og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning.
Indeholder 1 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1419/004

13. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

<Fritaget fra krav om brailleskrift.>

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET — 10 mg/ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning
treprostinil
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/10 ml

6. ANDET

SciPharm (logo)

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning
Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning
Trepulmix 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning
Trepulmix 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning

treprostnil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Trepulmix
3. Sådan skal du bruge Trepulmix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Trepulmix?

Det aktive stof i Trepulmix er treprostnil.

Treprostnil tilhører en gruppe lægemidler, der virker på samme måde som de naturligt forekommende prostacycliner. Prostacycliner er hormonlignende stoffer, der sænker blodtrykket ved at få blodkarrene til at slappe af, så de udvider sig, hvorved blodet lettere kan strømme. Prostacycliner kan også have en hæmmende effekt på blodets størkningsevne.

Hvad anvendes Trepulmix til?

Trepulmix anvendes til behandling af voksne patienter, som har kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH), der ikke kan opereres, eller som oplever vedvarende eller tilbagevendende CTEPH efter kirurgisk behandling (sværhedsgrad svarende til WHO-funktionsklasse III eller IV), for at forbedre deres fysiske kapacitet og bedre symptomerne på sygdommen. Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension er en tilstand, hvor blodtrykket i blodkarrene mellem hjertet og lungerne er for højt, hvilket giver symptomer som åndenød, svimmelhed, træthed, besvimelse, hjertebanken eller unormal hjerterytme, tør hoste, brystsmerte og hævede ankler eller ben.

Hvordan virker Trepulmix?

Trepulmix sænker blodtrykket i lungepulsåren ved at forbedre blodgennemstrømningen, så hjertet ikke skal arbejde så hårdt. Forbedret blodgennemstrømning medfører forbedret forsyning af ilt til kroppen og aflastning af hjertet, som derved kan fungere mere effektivt. Trepulmix bedrer symptomerne ved CTEPH og den fysiske kapacitet hos patienter med aktivitetsbegrænsninger.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Trepulmix

Brug ikke Trepulmix

- hvis du er allergisk over for treprostinil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Trepulmix (angivet i punkt 6).
- hvis du er diagnosticeret med lungesygdommen "pulmonal veneokklusiv sygdom". Det er en sygdom, hvor de blodkar, der transporterer blod gennem lungerne, bliver hævede og tilstoppede og derved giver et forhøjet tryk i blodkarrene mellem hjertet og lungerne.
- hvis du har en alvorlig leversygdom
- hvis du har hjerteproblemer, f.eks.:
 - hjerteanfald (myokardieinfarkt) inden for de seneste seks måneder
 - alvorlige ændringer i hjerterytmen
 - alvorlig koronar hjertesygdom eller ustabil angina pectoris
 - en diagnosticeret hjertefejl, f.eks. en defekt hjerteklap, der gør, at hjertet ikke fungerer, som det skal
 - enhver hjertesygdom, der ikke er i behandling eller under tæt lægelig overvågning
- hvis du har særligt høj risiko for blødning, f.eks. pga. aktivt mavesår, skader eller andre tilstande, der kan medføre blødning
- hvis du har haft et slagtilfælde inden for de sidste 3 måneder eller anden afbrydelse af blodtilførslen til hjernen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Trepulmix:

- hvis du har en leversygdom
- hvis du har en nyresygdom
- hvis du har fået at vide, at du er svært overvægtig i medicinsk forstand ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$)
- hvis du er på natriumfattig diæt.

Under behandling med Trepulmix skal du kontakte lægen:

- hvis dit blodtryk falder (hypotension)
- hvis du oplever hurtig forværring af åndedrætsbesvær eller vedvarende hoste (kan være forbundet med blokering i lungerne, astma eller andre tilstande) — **kontakt lægen med det samme**
- hvis du oplever kraftig blødning, da treprostinil kan øge blødningsrisikoen ved at nedsætte blodets størkningsevne.

Børn og unge

Trepulmix må ikke anvendes til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Trepulmix

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Sig det til lægen, hvis du tager:

- medicin mod **forhøjet blodtryk** (antihypertensiva/vasodilatorer)
- **vanddrivende** medicin (diuretika), herunder furosemid
- **blodfortyndende** medicin (antikoagulanter), f.eks. warfarin, heparin eller nitrogenoxid-baserede produkter
- non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (**NSAID'er**) (f.eks. acetylsalicylsyre, ibuprofen)
- lægemidler, der kan øge eller svække effekten af Trepulmix (f.eks. gemfibrozil, rifampicin, trimethoprim, deferasirox, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, prikbladet perikon), da lægen kan være nødt til at justere dosen af Trepulmix.

Graviditet og amning

Trepulmix anbefales ikke, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, medmindre lægen vurderer, at behandling er nødvendig. Sikkerheden ved brug af dette lægemiddel under graviditet er ikke klarlagt.

Det anbefales kraftigt at anvende prævention under behandling med Trepulmix.

Trepulmix anbefales ikke under amning, medmindre lægen vurderer, at behandling er nødvendig. Det anbefales, at du holder op med at amme, hvis du får ordineret Trepulmix, da det ikke vides, om lægemidlet udskilles i modermælk.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Trepulmix kan medføre lavt blodtryk med svimmelhed eller besvimelse. Hvis du oplever disse bivirkninger, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner; spørg lægen til råds.

Trepulmix indeholder natrium

Sig det til lægen, hvis du er på natriumkontrolleret diæt. Så vil der blive taget hensyn til det.

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 36,8 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt) pr. hætteglas, svarende til 1,8 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 37,3 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt) pr. hætteglas, svarende til 1,9 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 39,1 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt) pr. hætteglas, svarende til 2,0 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 37,4 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt) pr. hætteglas, svarende til 1,9 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du bruge Trepulmix

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Trepulmix indgives ufortyndet ved kontinuerlig subkutan infusion (under huden) gennem en lille slange (kanyle), der er placeret i din mave eller dit lår;

Trepulmix pumpes gennem slangen af en bærbar pumpe.

Før du forlader hospitalet eller klinikken, vil lægen fortælle dig, hvordan du skal klargøre Trepulmix, og med hvilken hastighed pumpen skal indgive lægemidlet. Du vil få forklaret, hvordan du bruger pumpen korrekt, og hvad du skal gøre, hvis den holder op med at virke. Du vil også få at vide, hvem du skal kontakte i en nødsituation.

Det kan føre til utilsigtet overdosering, hvis infusionsslangen skylles, mens den er tilsluttet.

Voksne patienter

Trepulmix fås som infusionsvæske, opløsning, a 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml eller 10 mg/ml. Lægen vil vurdere, hvilken infusionshastighed og dosis der passer til netop din tilstand.

Ældre patienter

Det er ikke nødvendigt at justere dosis særskilt hos disse patienter.

Patienter med lever- eller nyresygdom

Lægen vil vurdere, hvilken infusionshastighed og dosis der passer til netop din tilstand.

Infusionshastighed

Infusionshastigheden kan reduceres eller øges individuelt, **altid under lægeopsyn**.

Formålet med at justere infusionshastigheden er at finde en effektiv vedligeholdelseshastighed, hvor symptomerne ved CTEPH bedres, og bivirkningerne samtidig minimeres.

Hvis dine symptomer forværres, hvis du har brug for komplet hvile, hvis du er bundet til din seng eller en stol, hvis fysisk aktivitet medfører ubehag, eller hvis du oplever symptomer under hvile, må du ikke øge dosen uden at rådføre dig med lægen. Det kan være, at Trepulmix ikke længere er tilstrækkeligt til at behandle din sygdom, så du måske skal have en anden behandling.

Hvis du har brugt for meget Trepulmix

Hvis du kommer til at overdosere Trepulmix, kan du opleve kvalme, opkastning, diarré, lavt blodtryk (svimmelhed, ørhed eller besvimelse), hudrødme og/eller hovedpine.

Hvis en eller flere af disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du kontakte lægen eller hospitalet med det samme. Lægen kan reducere eller standse infusionen, indtil bivirkningerne har fortaget sig. Derefter får du igen indgivet Trepulmix infusionsvæske, opløsning, i en dosis, som lægen anbefaler.

Hvis du holder op med at bruge Trepulmix

Brug altid Trepulmix efter lægens eller hospitalets anvisninger. Du må ikke stoppe med at bruge Trepulmix, medmindre lægen siger, du skal stoppe.

For hurtigt stop af behandlingen eller pludselig reduktion i dosen af Trepulmix kan medføre, at symptomerne ved pulmonal arteriel hypertension vender tilbage, og så er der risiko for hurtig og alvorlig forværring af din tilstand.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- udvidede blodkar
- smerter ved infusionsstedet
- reaktion ved infusionsstedet
- blødning eller blå mærker ved infusionsstedet
- hovedpine
- kvalme
- diarré
- kæbesmerter

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- svimmelhed
- ørhed eller besvimelse pga. lavt blodtryk
- hududslæt
- muskelsmerter (myalgi)
- ledsmerter (artralg)
- hævelse af fødder, ankler eller ben (væskeophobning)
- hedeture
- smerter i arme og/eller ben

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- hævede øjenlåg (øjenlågsødem)
- fordøjelsesbesvær

- opkastning
- hudkløe
- hududslæt
- rygsmerter
- nedsat appetit
- træthed

Andre mulige bivirkninger, der er set hos patienter med pulmonal arteriel hypertension:

- blødningsepisoder, herunder næseblod, ophostning af blod, blod i urinen, tandkødsblødning, blod i afføringen

Andre mulige bivirkninger, der er set i klinisk praksis:

- infektion ved infusionsstedet
- bylddannelse ved infusionsstedet
- nedsat antal blodplader i blodet (trombocytopeni)
- knoglesmerter
- hududslæt med misfarvning eller knopper
- infektion i vævet under huden (cellulitis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.^{*} Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Et hætteglas med Trepulmix skal anvendes inden for 30 dage efter anbrud, hvorefter det skal bortskaffes.

Ved kontinuerlig subkutan infusion skal en enkeltbeholder (sprøjte) med ufortyndet Trepulmix anvendes inden for 72 timer.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker tegn på beskadigelse af hætteglasset, misfarvning eller anden forringelse.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Trepulmix indeholder:

- Aktivt stof: treprostnil

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Hver ml opløsning indeholder 1 mg treprostnil (som natriumsalt).

Hvert 10 ml-hætteglas med opløsning indeholder 10 mg treprostnil (som natriumsalt).

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Hver ml opløsning indeholder 2,5 mg treprostini (som natriumsalt)

Hvert 10 ml-hætteglas med opløsning indeholder 25 mg treprostini (som natriumsalt).

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Hver ml opløsning indeholder 5 mg treprostini (som natriumsalt).

Hvert 10 ml-hætteglas med opløsning indeholder 50 mg treprostini (som natriumsalt).

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Hver ml opløsning indeholder 10 mg treprostini (som natriumsalt).

Hvert 10 ml-hætteglas med opløsning indeholder 100 mg treprostini (som natriumsalt).

Øvrige indholdsstoffer:

- natriumcitrat, natriumchlorid, natriumhydroxid, saltsyre, metacresol og vand til injektionsvæsker. Se pkt. 2 "Trepulmix indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Trepulmix er en klar, farveløs til let gul opløsning, som fås i klare 10 ml-hætteglas af glas, der er forseglet med en gummiprop og forsynet med en farvekodet hætte:

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvæske, opløsning, har en gul gummihætte.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning, har en blå gummihætte.

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning, har en grøn gummihætte.

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning, har en rød gummihætte.

Hver æske indeholder ét hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxembourg

Fremstiller

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Østrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.