

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos  
Trepulmix 2,5 mg/ml infuusioneste, liuos  
Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos  
Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 1 mg treprostiniilia (natriumsuolana).  
Yksi 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 10 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 36,8 mg (1,60 mmol) natriumia.

### Trepulmix 2,5 mg/ml infuusioneste, liuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 2,5 mg treprostiniilia (natriumsuolana).  
Yksi 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 25 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 37,3 mg (1,62 mmol) natriumia.

### Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 5 mg treprostiniilia (natriumsuolana).  
Yksi 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 50 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 39,1 mg (1,70 mmol) natriumia.

### Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg treprostiniilia (natriumsuolana).  
Yksi 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 100 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 37,4 mg (1,63 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia ja jonka pH-arvo on 6,0–7,2 ja osmolaliteetti 253–284 mOsm/kg.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Trepulmix on tarkoitettu fyysisen suorituskyvyn parantamiseen aikuisille potilaille, joiden WHO-toimintakykyluokka on III tai IV ja joilla on

- krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (KTEPH), jota ei voi leikata tai
- leikkaushoidon jälkeinen jatkuva tai uusiutuva krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Trepulmix-hoidon saa aloittaa ainoastaan keuhkoverenpainetaudin hoidosta kokemusta saanut lääkäri, jonka on seurattava hoitoa. Hoito aloitetaan lääkärin tarkassa valvonnassa paikassa, jossa voidaan antaa tehohoitoa.

#### Annostus

Aloitukseen suositeltu infuusionopeus on 1,25 ng/kg/min. Jos potilas sietää tätä aloitusannosta huonosti, infuusio hidastetaan nopeuteen 0,625 ng/kg/min.

#### *Annosmuutokset*

Infuusionopeutta lisätään lääkärin valvonnassa korkeintaan 1,25 ng/kg/min kerrallaan viikon välein neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja sen jälkeen korkeintaan 2,5 ng/kg/min viikossa.

Annosta muutetaan yksilöllisesti ja lääkärin valvonnassa sellaisen ylläpitoannoksen löytämiseksi, jolla oireet lievenevät ja jonka potilas sietää.

KTEPH-potilailla tehdyn kliinisen tutkimuksen seurantavaiheessa keskimääräiset annokset olivat 12 kuukauden kuluttua 31 ng/kg/min, 24 kuukauden kuluttua 33 ng/kg/min ja 48 kuukauden kuluttua 39 ng/kg/min. Kliinisessä tutkimuksessa havaitut enimmäisannokset olivat vastaavasti 12 kuukauden kuluttua 52 ng/kg/min, 24 kuukauden kuluttua 54 ng/kg/min ja 48 kuukauden kuluttua 50 ng/kg/min.

Treprostiniilihoidon äkillinen keskeyttäminen tai äkilliset, huomattavat annosvähennykset voivat aiheuttaa rebound-ilmionä kroonisen tromboembolisen keuhkoverenpainetaudin pahenemisen. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää treprostiniilihoidon keskeyttämistä ja aloittaa infuusio mahdollisimman pian uudelleen äkillisen, vahingossa tapahtuneen annoksen pienennyksen tai annostelun keskeytyksen jälkeen. Lääketieteellisen koulutuksen saanut hoitohenkilökunta valitsee tapauskohtaisesti parhaan vaihtoehdon treprostiniili-infuusion uudelleenaloitukselle. Useimmissa tapauksissa treprostiniili-infuusio voidaan aloittaa uudelleen samalla annostelunopeudella enintään neljä tuntia kestäneen keskeytyksen jälkeen. 24 tunnin keskeytykset saattavat edellyttää annoksen pienentämistä jopa 50 prosentilla viimeisimmästä annoksesta ja sen jälkeen annoksen titrausta ylöspäin kliinisesti vaikuttavalle tasolle. Tätä pidemmät keskeytykset saattavat edellyttää treprostiniiliannoksen uudelleentitrausta jopa pienemmällä infuusionopeuksilla. Treprostiniilin uudelleenaloitus on joka tapauksessa aina tehtävä lääkärin valvonnassa.

#### Erityispotilasryhmät

##### *Maksan vajaatoiminta*

Treprostiniilin aloitusannos tulee pienentää tasolle 0,625 ng/kg/min, ja annostuksen asteittaiset lisäykset on tehtävä varovaisesti (ks. kohta 5.2). Asteittaiset annoslisäykset voidaan pienentää 0,625 ng:aan/kg/min per annoslisäys; lopullisen päätöksen lisättävistä määristä tekee valvova lääkäri. On huomattava, että vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh-luokka C) treprostiniilin käyttö on vasta-aiheista, ks. kohta 4.3.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Koska munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia, vakiintuneita hoitosuosituksia ei ole saatavilla näille potilaille. Koska treprostiniili ja sen metaboliitit erittyvät pääasiallisesti virtsan mukana, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan

noudattamaan varovaisuutta, jotta voitaisiin ehkäistä mahdolliseen systeemisen altistuksen lisääntymiseen liittyvät haitalliset seuraukset.

#### *Läkkäät potilaat*

Läkkäisiin potilaisiin liittyviä treprostiniilin farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla. Läkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminnan korkeamman esiintyvyyden takia.

#### *Lihavat potilaat*

Lihavien potilaiden (joiden paino on  $\geq 30$  % yli ihannepainon) hoidossa aloitusannoksen ja annoslisäysten laskeminen perustuu ihannepainoon. Ks. lisätiedot kohdasta 5.2.

#### *Pediatriset potilaat*

Treprostiniilia ei ole asianmukaista antaa lapsille ja nuorille kroonisen tromboemolisen keuhkoverenpainetaudin hoitoon.

#### Antotapa

Trepulmix annetaan ihon alle laimentamatta jatkuvana infuusiona ihonalaisen subkutaanikatetrin kautta mukana kannettavan infuusiopumpun avulla.

Hoidosta vastaavan terveydenhuollon ammattilaisen on varmistettava, että potilaalle on opetettu yksityiskohtaisesti valitun infuusiolaitteen käyttö ja että hän osaa käyttää sitä. Kaikille potilaille on opetettava treprostiniili-infuusiosäiliön sekä infuusioletkun ja liitännän valmistelutoimet. Potilaalla on oltava käytössään joko pumpun valmistajan toimittamat tai määräävän lääkärin erikseen laatimat kirjalliset ohjeet. Niihin pitää sisältyä lääkkeen annosteluun liittyvät normaalit toimet, ohjeet tukkeumien ja muiden pumppuhälytysten selvittämiseen sekä tiedot siitä, keneen ottaa yhteyttä hätätilanteessa.

Jotta välttyttäisiin mahdollisilta keskeytyksiltä lääkkeen annossa, potilaalla on oltava varalla toinen infuusiopumppu ja saatavilla ihonalaiseen antoon tarkoitettuja infuusiovälineitä siltä varalta, että antolaitteissa ilmenee tahaton toimintahäiriö.

Laimentamattoman Trepulmix-valmisteen ihonalaiseen antoon käytettävän ja mukana kannettavan infuusiopumpun pitää olla ominaisuuksiltaan seuraavanlainen:

- pieni ja kevyt
- infuusionopeuden asteittainen säädettävyys enintään 0,002 ml/tunti kerralla
- varustettu hälyttimillä tukkeuman, akun tyhjentymisen, ohjelmavirheen ja moottorin toimintahäiriön varalta
- tarkkuus  $\pm 6$  %:n sisällä ohjelmoidusta antonopeudesta
- ylipainetoimintainen (jatkuva tai jaksoittainen).

Säiliön materiaalina tulee olla polypropeeni tai lasi.

Potilaille on opetettava perinpohjaisesti pumpun käyttö ja ohjelmointi sekä infuusiojärjestelmän kytkeminen ja huolto.

Infuusioletkun huuhteleminen sen ollessa kytkettynä potilaaseen voi johtaa tahattomaan yliannostukseen. Lisätietoja yliannostuksen oireista ja hoidosta on tämän asiakirjan kohdassa 4.9.

Trepulmix on saatavana pitoisuuksina 1, 2,5, 5 ja 10 mg/ml.

Ihonalainen Trepulmix-infuusio annetaan laimentamattomana ihonalaisena infuusiona. Laskettu infuusionopeus (ml/h) perustuu potilaalle määrättyyn annokseen (ng/kg/min), hänen painoonsa (kg) ja Trepulmixin käytettävän injektiopullon vahvuuteen (mg/ml). Käytön aikana yksittäisen

laimentamattoman Trepulmix-säiliön (ruiskun) sisällön antaminen saa kestää enintään 72 tuntia 37 °C:n lämpötilassa. Ihonalaisen infuusion nopeus lasketaan seuraavan kaavan mukaan:

$$\text{Ihonalaisen infuusion nopeus (ml/h)} = \frac{\text{Annos (ng/kg/min)} \times \text{Paino (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Trepulmix-injektiopullon vahvuus (mg/ml)}}$$

\*Muuntokerroin  $0,00006 = 60 \text{ min/h} \times 0,000001 \text{ mg/ng}$

**Jotta vältettäisiin monimutkaisesta kaavasta johtuvat laskuvirheet, tarkista alla olevat annoksen laskutaulukot. Valmisteen kullekin vahvuudelle on yksi annoslaskutaulukko.**

Seuraavassa on *ihonalaista infuusiota* koskevia esimerkkilaskelmia:

Esimerkki 1:

Jos 60 kg painavalle potilaalle annetaan suositeltu aloitusannos 1,25 ng/kg/min Trepulmix-injektiopullon sisältämää valmistetta, jonka vahvuus on 1 mg/ml, infuusionopeus lasketaan seuraavasti:

$$\text{Ihonalaisen infuusion nopeus (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Esimerkki 2:

Jos 65 kg painavalle potilaalle annetaan annos 40 ng/kg/min Trepulmix-injektiopullon sisältämää valmistetta, jonka vahvuus on 5 mg/ml, infuusionopeus lasketaan seuraavasti:

$$\text{Ihonalaisen infuusion nopeus (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$

Taulukossa 1-1 on ohjeet ihonalaisen Trepulmix 1 mg/ml -infuusion antonopeudesta eripainoisille potilaille; suurin annos on 42,5 ng/kg/min.

### Taulukko 1-1:

Ihonalaiseen annosteluun tarkoitettujen pumpun infuusionopeusasetukset (ml/h) Trepulmix 1 mg/ml -valmisteen antoa varten

#### Potilaan paino (kg)

| Annos (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 |

Tummennetut ruudut osoittavat suurimman mahdollisen infuusionopeuden käytettäessä kolmen päivän välein vaihdettavaa 3 ml:n ruiskua.

Taulukossa 1-2 on ohjeet ihonalaisen Trepulmix 2,5 mg/ml -infuusion antonopeudesta eripainoisille potilaille; suurin annos on 42,5 ng/kg/min.

### Taulukko 1-2:

Ihonalaiseen annosteluun tarkoitettujen pumpun infuusionopeusasetukset (ml/h) Trepulmix 2,5 mg/ml -valmisteen antoa varten

#### Potilaan paino (kg)

| Annos (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 |

Tummennetut ruudut osoittavat suurimman mahdollisen infuusionopeuden käytettäessä kolmen päivän välein vaihdettavaa 3 ml:n ruiskua.

Taulukossa 1–3 on ohjeet ihonalaisen Trepulmix 5 mg/ml -infusion antonopeudesta eripainoisille potilaille; suurin annos on 80 ng/kg/min.

### Taulukko 1–3:

#### Ihonalaiseen annosteluun tarkoitetun pumpun infuusionopeusasetukset (ml/h) Trepulmix 5 mg/ml -valmisteen antoa varten

|                   |       | Potilaan paino (kg) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
|-------------------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| Annos (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 |  |

Tummennetut ruudut osoittavat suurimman mahdollisen infuusionopeuden käytettäessä kolmen päivän välein vaihdettavaa 3 ml:n ruiskua.

Taulukossa 1–4 on ohjeet ihonalaisen Trepulmix 10 mg/ml -infusion antonopeudesta eripainoisille potilaille; suurin annos on 155 ng/kg/min.

### Taulukko 1–4:

#### Ihonalaiseen annosteluun tarkoitetun pumpun infuusionopeusasetukset (ml/h) Trepulmix 10 mg/ml -valmisteen antoa varten

|                   |       | Potilaan paino (kg) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
|-------------------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| Annos (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 |  |

Tummennetut ruudut osoittavat suurimman infuusionopeuden käytettäessä kolmen päivän välein vaihdettavaa 3 ml:n ruiskua.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Keuhkojen veno-okklusiivinen sairaus.
- Vaikea dekompensoitunut sydämen vasemman puolen vajaatoiminta.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).
- Aktiivinen maha-suolikanavan haavauma, kallonsisäinen verenvuoto, maha-suolikanavan vamma tai muu maha-suolikanavan verenvuoto.
- Synnynnäinen tai hankinnainen läppävika, johon liittyy kliinisesti merkittävä keuhkoverenpainetaudista riippumaton sydänlihaksen toimintahäiriö.
- Vaikea sepelvaltimotauti tai epävakaa rintakipu.
- Sydäninfarkti kuluneiden kuuden kuukauden aikana.
- Vaikeat rytmihäiriöt.
- Aivoverisuonitapahtumat (esim. TIA, aivohalvaus) kuluneiden kolmen kuukauden aikana.
- Muiden prostanoidien samanaikainen anto.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Yleinen hoito

Päätettäessä treprostiniilihoidon aloittamisesta tulee huomioida, että jatkuvaa infuusiota on hyvin todennäköisesti käytettävä pitkäkestoisesti. Näin ollen on tarkoin arvioitava, pystyykö potilas hyväksymään keuhkoverenpainetaudin ja infuusiopumpun ja kykeneekö hän huolehtimaan niistä. Hoidosta vastaavan hoitoryhmän on varmistettava, että potilaalle on opetettu yksityiskohtaisesti valitun infuusiolaitteen käyttö ja että hän osaa käyttää sitä (ks. kohta 4.2).

Treprostiniili on tehokas keuhkojen ja systeemisen verenkierron verisuonia laajentava lääkeaine. Treprostiniilihoito voi lisätä systeemisen hypotension riskiä henkilöillä, joiden systeeminen valtimopaine on matala. Hoitoa ei suositella potilaille, joiden systolinen valtimopaine on alle 85 mmHg. Systeemistä verenpainetta ja sydämen sykettä suositellaan tarkkailemaan kaikkien annosmuutosten aikana; ohjeena on lopettaa infuusio, jos hypotension oireita kehittyy, tai jos systolinen verenpaine on 85 mmHg tai alle sen.

Jos potilaalla ilmenee keuhkopöhö treprostiniilihoidon aikana, samanaikaisen keuhkolaskimoita aiheuttavan taudin mahdollisuus on otettava huomioon. Hoito on keskeytettävä, sillä keuhkojen veno-okklusiivinen sairaus on treprostiniilihoidon vasta-aihe (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta kehoitetaan noudattamaan tilanteissa, joissa treprostiniili voi lisätä vuotoriskiä estämällä verihituleiden aggregaatiota (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### Hoidon keskeyttäminen

Treprostiniilihoidon äkillinen keskeyttäminen tai huomattavat äkilliset annospienennykset voivat aiheuttaa rebound-ilmiönä keuhkoverenpainetaudin pahenemisen (ks. kohta 4.2).

#### Eriyispotilasryhmät

Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostuksessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

Koska treprostiniili ja sen metaboliitit erittyvät pääasiallisesti virtsan mukana, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan noudattamaan varovaisuutta, jotta voitaisiin ehkäistä mahdolliseen systeemisen altistuksen lisääntymiseen liittyvät haitalliset seuraukset (ks. kohta 4.2).



## Natriumsisältö

### *Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos*

Tämä lääkevalmiste sisältää 36,8 mg natriumia kussakin 10 ml:n injektiopullossa (1 mg/ml), mikä vastaa 1,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### *Trepulmix 2,5 mg/ml infuusioneste, liuos*

Tämä lääkevalmiste sisältää 37,3 mg natriumia kussakin 10 ml:n injektiopullossa (2,5 mg/ml), mikä vastaa 1,9 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### *Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos*

Tämä lääkevalmiste sisältää 39,1 mg natriumia kussakin 10 ml:n injektiopullossa (5 mg/ml), mikä vastaa 2,0 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### *Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos*

Tämä lääkevalmiste sisältää 37,4 mg natriumia kussakin 10 ml:n injektiopullossa (10 mg/ml), mikä vastaa 1,9 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä on otettava huomioon, jos potilaan natriumin saantia rajoitetaan ruokavaliolla.

## Samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet

Sytokromi P450 (CYP2C8) -entsyymien estäjien (esim. gemfibrotsiilin) samanaikainen antaminen voi lisätä treprostiniilialtistusta (sekä  $C_{max}$ - että AUC-arvoja). Lisääntynyt altistuminen lisää treprostiniilin antamiseen liittyvien haittapahtumien todennäköisyyttä. Siksi on harkittava treprostiniiliannoksen pienentämistä (ks. kohta 4.5).

CYP2C8-entsyymien indusoijien (esim. rifampisiinin) samanaikainen antaminen voi vähentää treprostiniilialtistusta. Vähäisempi altistuminen vähentää todennäköisesti kliinistä tehoa. Siksi on harkittava treprostiniilin annostuksen suurentamista (ks. kohta 4.5).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Diureettien, verenpainelääkkeiden tai muiden vasodilatoivien valmisteiden samanaikainen käyttö

Treprostiniilin samanaikainen käyttö diureettien, verenpainelääkkeiden tai muiden vasodilatoivien valmisteiden kanssa lisää systeemisen hypotension riskiä.

### Verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden, mukaan lukien tulehduskipulääkkeet ja antikoagulantit, samanaikainen käyttö

Treprostiniili saattaa estää verihiutaleiden toimintaa. Treprostiniilin samanaikainen käyttö verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkeaineiden kanssa saattaa lisätä verenvuotoriskiä. Näitä valmisteita ovat mm. tulehduskipulääkkeet (NSAIDit), typpioksidin luovuttajat ja antikoagulantit. Antikoagulantteja käyttävien potilaiden seurannasta tulee huolehtia tarkoin. Muun trombosyyttejä estävän lääkityksen samanaikaista käyttöä on vältettävä antikoagulantteja käyttävillä potilailla.

### Sytokromi P450 (CYP2C8) -entsyymien indusoiden/estäjien samanaikainen käyttö

#### *Gemfibrotsiili ja muut CYP2C8:n estäjät*

Ihmisten farmakokineettiset tutkimukset suun kautta otettavalla treprostiniilidiolamiinilla osoittivat, että sytokromi P450 (CYP2C8) -entsyymien estäjien, gemfibrotsiilin, samanaikainen antaminen kaksinkertaistaa treprostiniilialtistuksen (sekä  $C_{max}$ - että AUC-arvot). Jos CYP2C8:n estäjä (esim. gemfibrotsiili, trimetopriimi ja deferasiroksi) lisätään potilaan hoitoon tai poistetaan siitä titrausjakson jälkeen, treprostiniilin annoksen säätämistä on harkittava.

#### *Rifampisiini ja muut CYP2C8:n indusoijat*

Ihmisten farmakokineettiset tutkimukset suun kautta otettavalla treprostiniilidiolamiinilla osoittavat, että CYP2C8-entsyymin indusoijan, rifampisiinin, samanaikainen antaminen vähentää treprostiniilialtistusta (noin 20 %). Jos rifampisiini lisätään potilaan hoitoon tai poistetaan siitä titrausjakson jälkeen, treprostiniilin annoksen säätämistä on harkittava.

Myös muut CYP2C8:n indusoijat (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) voivat vähentää treprostiniilialtistusta. Jos CYP2C8:n indusoija lisätään potilaan hoitoon tai poistetaan siitä titrausjakson jälkeen, treprostiniilin annoksen säätämistä on harkittava.

#### Bosentaanin samanaikainen käyttö

Bosentaanilla (250 mg/vrk) ja treprostiniilidiolamiinilla (suun kautta 2 mg/vrk) suoritettussa ihmisten farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu treprostiniilin ja bosentaanin välisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

#### Sildenafilin samanaikainen käyttö

Sildenafililla (60 mg/vrk) ja treprostiniilidiolamiinilla (suun kautta 2 mg/vrk) suoritettussa ihmisten farmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu treprostiniilin ja sildenafilin välisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Treprostiniilin käytöstä raskaana oleville naisilla ei ole tietoja tai niitä on vain vähän. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi raskauteen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Treprostiniilia tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos äidin saama mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Treprostiniilihoidon aikana suositellaan raskaudenehkäisyä.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö treprostiniili ihmisen rintamaitoon. Imettäviä, treprostiniilihoitoa saavia naisia on kehoitettava lopettamaan imettäminen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Treprostiniililla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita, kun hoito aloitetaan tai annosta muutetaan. Hoidon aloittamiseen tai annostuksen muutokseen saattaa liittyä haittavaikutuksia, kuten oireellista systeemistä hypotensiota tai heitehuimausta, jotka voivat heikentää ajokykyä ja kykyä käyttää koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lukuun ottamatta treprostiniilin annostelutavasta (ihonalainen infuusio) johtuvia paikallisia vaikutuksia, kuten infuusiokohdan kipu ja infuusiokohdan reaktio, treprostiniilin haittavaikutukset liittyvät prostasykliinien farmakologisiin ominaisuuksiin.

#### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisia MedDRA-termejä käyttäen. Alla olevien haittavaikutusten esiintyvyys on ilmaistu seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

| <b>Elinluokka</b>                                    | <b>Haittavaikutus</b>   | <b>Esiintyvyys</b> |
|--|---|--------------------|
| <b>Hermosto</b>                                      | Päänsärky   | Hyvin yleinen      |
|  | Heitehuimaus  | Yleinen            |
| <b>Silmät</b>  | Silmäluomien turvotus   | Melko harvinainen  |
| <b>Sydän</b>   | Vasodilataatio  | Hyvin yleinen      |
|  | Hypotensio  | Yleinen            |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                          | Ripuli  | Hyvin yleinen      |
|  | Pahoinvointi  | Hyvin yleinen      |
|  | Dyspepsia   | Melko harvinainen  |
|  | Oksentelu   | Melko harvinainen  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>                      | Ihottuma  | Yleinen            |
|  | Kutina  | Melko harvinainen  |
|  | Eksanteema  | Melko harvinainen  |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                 | Leukakipu   | Hyvin yleinen      |
|  | Lihaskipu, nivelkipu  | Yleinen            |
|  | Raajakipu   | Yleinen            |
|  | Selkäkipu   | Melko harvinainen  |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> | Infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan reaktio, verenvuoto tai hematooma | Hyvin yleinen      |
|  | Turvotus  | Yleinen            |
|  | Punoitus  | Yleinen            |
|  | Heikentynyt ruokahalu   | Melko harvinainen  |
|  | Väsytys   | Melko harvinainen  |

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

##### *Verenvuototapahtumat*

Koska treprostiniililla on vaikutuksia verihituleiden aggregaatioon, se saattaa lisätä verenvuotoriskiä. Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (PAH) kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin nenäverenvuotojen ja maha-suolikanavan verenvuotojen (mukaan lukien maha-suolikanavan, peräsuolen ja ikenien verenvuodot ja veriuloste) esiintyvyyden lisääntymistä.

##### Kliinisessä käytössä havaitut tapahtumat

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten lisäksi seuraavia tapahtumia on havaittu treprostiniilin myyntiluvan jälkeisessä käytössä muissa käyttöaiheissa. Koska näistä tapahtumista on ilmoitettu vapaaehtoisesti populaatiosta, jonka kokoa ei tiedetä, esiintyvyyttä ei voida arvioida. Seuraavista tapahtumista on ilmoitettu: infuusiokohdan infektio, infuusiokohdan ihonalainen absessi, trombosytopenia ja luukipu. Harvoissa tapauksissa on myös raportoitu yleistyneistä ihottumista (joskus luonteeltaan makulaarisia tai papulaarisia) ja selluliitista.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.\*

## **4.9 Yliannostus**

Treprostiniilin yliannostuksen oireita ovat punoitus, päänsärky, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Yliannostusoireiden ilmetessä potilaan on hoitavaa lääkärinä kuultuaan pienennettävä välittömästi treprostiniiliannosta oireiden vaikeusasteen mukaan, kunnes yliannostusoireet väistyvät. Annostelu on aloitettava uudelleen varovaisesti lääkärin valvonnassa, ja potilasta on seurattava tarkkaan haitallisten oireiden uusiutumisen varalta.

Tunnettua antidoottia ei ole.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia

ATC-koodi: B01AC21

#### Vaikutusmekanismi

Treprostiniili on prostasykliinianalogi.

Sillä on suora verisuonia laajentava vaikutus keuhkojen ja elimistön valtimoverenkierrossa, ja se estää verihitaleiden aggregaatiota.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa hoidettiin yhteensä 105 aikuista miespotilasta (53,3 %) ja naispotilasta (46,7 %), joilla oli leikkaukseen soveltumaton krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti tai keuhkovaltimoiden endarterektomian jälkeen jatkunut tai uusiutunut krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (ikä 18–88 vuotta, keskiarvo 64 vuotta). Potilailla oli oltava vaikea krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (CTEPH), jonka määritelmänä oli oman vauhdin mukaisen kuuden minuutin kävelytestin (6MWT) tulos 150–400 m ja Maailman terveysjärjestön / New York Heart Associationin (WHO/NYHA) luokituksen mukainen toimintakykyluokka III tai IV. Potilaat jaettiin kahteen treprostiniilihoitoryhmään (53 potilaalle suuri annos ja 52 potilaalle pieni annos ihonalaisena infuusiona yhteensä 24 viikon ajan) seuraavasti. Suuren annoksen saaneessa ryhmässä potilaille annettiin infuusiopumpulla ihonalainen annos, jota suurennettiin noin 1 ng:n/kg/min annoksesta noin 30 ng:n/kg/min tavoiteannokseen ensimmäisten 12 viikon aikana, mitä seurasi 12 viikon vakioannoksinen perfuusio. Pienen annoksen saaneessa ryhmässä tavoiteannos oli noin 3 ng/kg/min saman aikataulun mukaisesti

Ensisijainen tehokkuusanalyysi perustui yksittäisen potilaan 6MWT-tietojen eroon lähtötilanteen ja 24 viikon jälkeisen tilanteen välillä. Treprostiniili pidensi kuuden minuutin kävelytestin aikana käveltyä matkaa (6MWT) (kuuden minuutin kävelytesti: lähtötilanne vs. 24 hoitoviikkoa) keskimäärin 45,43 metriä suuren annoksen saaneessa ryhmässä, kun taas vastaava matkan pidentyminen pienen annoksen saaneessa ryhmässä oli 3,73 metriä ( $p < 0,05$ , ANCOVA). Toissijaiset eksploraatiiviset tehon (pieni annos vs. suuri annos) mittarit osoittivat 24 hoitoviikon jälkeen merkittävää paranemista New York Heart Associationin (NYHA) luokassa, hemodynaamisissa parametreissa (keskimääräinen keuhkoverenkierron vastus, keskimääräinen keuhkovaltimopaine, keskimääräinen sydämen minuuttitilavuus ja keskimääräinen sydämen minuuttitilavuusindeksi) ja proBNP-pitoisuuksien (aivojen natriureettisen propeptidin arvot) mediaanissa suuren annoksen saaneen ryhmän hyväksi. Näiden kahden testiryhmän välillä ei havaittu merkittäviä eroja niiden potilaiden määrässä, joilla todettiin ”kliinistä huononemista”. Kliinisen huononemisen määritelmänä oli kuuden minuutin kävelytestin aikana kävellyn matkan lyheneminen 20 prosenttia lähtötilanteeseen verrattuna, NYHA-toimintakykyluokan huononeminen ja/tai lisähoidon tarve sairaalassa kroonisen tromboembolisen keuhkoverenpainetaudin vuoksi. Suuriannoksista treprostiniilia saaneessa ryhmässä ei havaittu merkittäviä muutoksia hengenahdistusta mittaavalla Borgin asteikolla (mitattiin kuuden minuutin kävelytestin aikana) eikä elämänlaatumäärittämissä, jotka arvioitiin Minnesota Living with Heart Failure -kyselylomakkeen perusteella.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Jakautuminen

Ihmisellä vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan tavallisesti 15–18 tunnin kuluessa joko ihon alle tai laskimoon annettavan treprostiniili-infuusion aloittamisesta. Plasman vakaan tilan treprostiniilipitoisuudet ovat annosriippuvaisia infuusionopeuksilla 2,5–125 ng/kg/min.

Eliminaation keskimääräinen näennäinen puoliintumisaika ihonalaisen annon jälkeen oli 1,32–1,42 tuntia yli 6 tunnin infuusioiden jälkeen, 4,61 tuntia yli 72 tunnin infuusioiden jälkeen ja 2,93 tuntia vähintään 3 viikkoa kestäneiden infuusioiden jälkeen. Treprostiniilin keskimääräinen jakautumistilavuus oli 1,11–1,22 l/kg ja puhdistuma plasmasta 586,2–646,9 ml/kg/h. Lihavilla potilailla (painoindeksi > 30 kg/m<sup>2</sup>) puhdistuma on pienempi.

Seitsemän päivän mittaisessa 14 terveellä vapaaehtoisella tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa treprostiniilia annettiin jatkuvana ihonalaisena infuusiona 2,5–15 ng/kg/min, treprostiniilin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavuttivat huippupitoisuuden kaksi kertaa (klo 1.00 yöllä ja klo 10.00 aamulla) sekä alimman pitoisuuden kaksi kertaa (klo 7.00 aamulla ja klo 16.00 iltapäivällä). Huippupitoisuudet olivat noin 20–30 % suuremmat kuin alimmat pitoisuudet.

#### Eliminaatio

Terveillä vapaaehtoisilla <sup>14</sup>C-leimatulla radioaktiivisella treprostiniililla tehdyssä tutkimuksessa ihonalaisesti annettua radioaktiivista annoksesta havaittiin 78,6 % virtsassa ja 13,4 % ulosteissa 224 tunnin mittaisen jakson aikana. Yksittäistä pääasiallista metaboliittia ei havaittu. Virtsassa havaittiin viisi metaboliittia, joiden määrä vaihteli 10,2 %:sta 15,5 %:iin annettua annoksesta. Nämä viisi metaboliittia yhdessä kattoivat kaikkiaan 64,4 % virtsaeliminaatiosta. Näistä kolme oli 3-hydroksyylioktyyli-sivuketjun oksidaatiotuotteita, yksi oli glukuronidikonjugaattijohdos (treprostiniiliglukuronidi) ja yksi oli tunnistamaton. Vain 3,7 % annoksesta mitattiin virtsasta muuttumattomana kantalääkkeenä.

*In vitro* -tutkimuksessa osoitettiin, että treprostiniili ei estä ihmisen maksan mikrosomaalisia sytokromi P450 -isoentsyymejä (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A).

Treprostiniilihoito ei myöskään vaikuttanut indusoivasti maksan mikrosomaaliseen proteiiniin, sytokromi (CYP) P450-entsyymien kokonaismäärään eikä CYP1A-, CYP2B- ja CYP3A-isoentsyymien aktiivisuuteen.

#### Maksan vajaatoiminta

Porttilaskimon hypertensioon liittyvää pulmonaalihypertensiota ja lievää (n = 4) tai keskivaikeaa (n = 5) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla treprostiniilihoito ihonalaisesti annoksella 10 ng/kg/min 150 minuutin ajan tuotti AUC<sub>0–24 h</sub>-arvon, joka oli 260 % (lievä vajaatoiminta) ja 510 % (keskivaikea vajaatoiminta) korkeampi kuin terveillä tutkittavilla. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuma heikkeni jopa 80 % terveisiin aikuisiin verrattuna (ks. kohta 4.2).

#### Iäkkäät potilaat

Yhdistettyjen tutkimusten monimuuttuja-analyysissä 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden ikäryhmässä oli vähäistä alenemaa treprostiniilin plasmapuhdistumassa. Suurin osa julkaisuista koskee kuitenkin joko terveitä vapaaehtoisia tai PAH-potilaita. Kroonista tromboembolista keuhkoverenpainetauti (CTEPH) sairastavia potilaita kuvattiin harvoin. Missään julkaisussa ei esitetty ikäjakaumaa. Koska vain muutamassa tutkimuksessa raportoidaan farmakokineettisistä parametreistä, mutta missään ei raportoida sekä CTEPH:sta käyttöaiheena että farmakokineettisistä parametreistä, treprostiniilin farmakokinetiikasta iäkkäillä potilailla ei ole saatavilla tietoa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

13 ja 26 viikon pituisissa eläinkokeissa jatkuvat ihonalaiset treprostiniilnatriumininfuusiot aiheuttivat infuusiokohdan reaktioita rotille ja koirille (turvotusta/punoitusta, patteja/turpoamista, kipua/kosketusarkuutta). Koirilla todettiin vaikeita kliinisiä vaikutuksia (hypoaktiivisuus, oksentelu, löysä uloste ja infuusiokohdan turvotus) ja kuolemantapauksia (liittyen suolentuppeumiin ja peräsuolen esiinluiskahdukseen) niillä eläimillä, joiden annostus oli  $\geq 300$  ng/kg/min. Näillä eläimillä mitattu

keskimääräinen plasman vakaan tilan treprostiniilipitoisuus oli 7,85 ng/ml. Tämän tasoiset plasmapitoisuudet ihmisillä voidaan saavuttaa, kun treprostiniili-infuusioita annetaan annoksilla > 50 ng/kg/min.

Koska jatkuvasti riittävää treprostiniilialtistusta ei ole osoitettu millään annostuksella rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, nämä tutkimukset saattavat olla riittämättömiä mahdollisten hedelmällisyyteen sekä sikiön syntymää edeltävään ja syntymän jälkeiseen kehitykseen liittyvien vaikutusten suhteen.

Pitkäkestoisia eläinkokeita treprostiniilin karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole toteutettu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumsitraatti  
Kloorivetyhappo  
Metakresoli  
Natriumhydroksidi  
Natriumkloridi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

3 vuotta

#### Avaamisen jälkeen

30 vuorokautta

#### Kesto aika jatkuvan ihonalaisen infuusion aikana

Ihonalaisena infuusiona annettavaa laimentamatonta Trepulmix-valmistetta sisältävän yksittäisen säiliön (ruiskun) on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti, fysikaalisesti ja mikrobiologisesti stabiilina 72 tuntia 37 °C:ssa.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos: 10 ml:n tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettu injektio pullo, joka on sinetöity teflonpäällysteisellä kumitulpalla ja varustettu keltaisella korkilla.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuusioneste, liuos: tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettu 10 ml:n injektio pullo, joka on sinetöity teflonpäällysteisellä kumitulpalla ja varustettu sinisellä korkilla.

Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos: tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettu 10 ml:n injektio pullo, joka on sinetöity teflonpäällysteisellä kumitulpalla ja varustettu vihreällä korkilla.

Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos: tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettu 10 ml:n injektio pullo, joka on sinetöity teflonpäällysteisellä kumitulpalla ja varustettu punaisella korkilla.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03. huhtikuuta 2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
KYSEISEN LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA  
TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite  
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Wien  
Itävalta

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO – 1 mg/ml**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos  
treprostiiniili

**2. VAIKUTTAVA AINE**

1 millilitra infuusionestettä sisältää 1 mg treprostiiniilia (treprostiiniiliumina).  
Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 10 mg treprostiiniilia (treprostiiniiliumina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumsitraatti, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, metakresoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos.  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1419/001

**13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI – 1 mg/ml**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos  
treprostiiniili  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO<, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKÖINÄ**

10 mg / 10 ml

**6. MUUTA**

SciPharm (Logo)

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO – 2,5 mg/ml**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trepulmix 2,5 mg/ml infuusioneste, liuos

treprostiiniili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 millilitra infuusionestettä sisältää 2,5 mg treprostiiniilia (treprostiiniiliumina).

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 25 mg treprostiiniilia (treprostiiniiliumina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumsitraatti, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, metakresoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos.

1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1419/002

**13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

<Vapautettu pistekirjoituksesta.>

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI – 2,5 mg/ml**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Trepulmix 2,5 mg/ml infuusioneste, liuos

treprostiiniili

s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

25 mg / 10 ml

**6. MUUTA**

SciPharm (Logo)

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO – 5 mg/ml**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos  
treprostiiniili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 millilitra infuusionestettä sisältää 5 mg treprostiiniilia (treprostiiniiliumina).  
Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg treprostiiniilia (treprostiiniiliumina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumsitraatti, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, metakresoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos.  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1419/003

**13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

<Vapautettu pistekirjoituksesta.>

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI – 5 mg/ml**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos

treprostiiniili

s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

50 mg / 10 ml

**6. MUUTA**

SciPharm (Logo)

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO – 10 mg/ml**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos

treprostiiniili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 millilitra infuusionestettä sisältää 10 mg treprostiiniilia (treprostiiniiliumina).

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg treprostiiniilia (treprostiiniiliumina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumsitraatti, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, metakresoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos.

1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1419/004

**13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

<Vapautettu pistekirjoituksesta.>

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI – 10 mg/ml**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos

treprostiiniili

s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

100 mg / 10 ml

**6. MUUTA**

SciPharm (Logo)



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos**  
**Trepulmix 2,5 mg/ml infuusioneste, liuos**  
**Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos**  
**Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos**

treprostiiniili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Trepulmix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Trepulmix-valmistetta
3. Miten Trepulmix-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trepulmix-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Trepulmix on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Trepulmix on**

Trepulmix-valmisteen vaikuttava aine on treprostiiniili.

Treprostiiniili kuuluu ryhmään lääkkeitä, joiden vaikutus muistuttaa elimistössä luontaisesti esiintyvien prostasykliinien vaikutusta. Prostasykliinit ovat hormonien kaltaisia aineita, jotka alentavat verenpainetta rentouttamalla ja siten laajentamalla verisuonia, jolloin veren virtaus helpottuu. Prostasykliinit voivat myös estää veren hyytymistä.

#### **Mihin Trepulmix-valmistetta käytetään**

Trepulmix-valmistetta käytetään fyysisen suorituskyvyn parantamiseen ja sairauden oireiden lievittämiseen aikuisille potilaille, joilla on krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (KTEPH), jota ei voi leikata, tai leikkaushoidon jälkeinen jatkuva tai uusiutuva krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (vaikeusasteen luokituksena WHO-toimintakykyluokka III tai IV).

Krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa sydäimestä keuhkoihin kulkevien verisuonten verenpaine on liian korkea. Tämä aiheuttaa hengenahdistusta, huimausta, väsymystä, heitehuimausta, sydämentykytystä tai sydämen rytmihäiriöitä, kuivaa yskää, rintakipua ja nilkkojen ja jalkojen turvotusta.

#### **Miten Trepulmix vaikuttaa**

Trepulmix alentaa keuhkovaltimoiden verenpainetta parantamalla verenvirtausta ja vähentämällä sydämen kuormitusta. Verenvirtauksen paraneminen tehostaa elimistön hapensaantia ja vähentää sydämeen kohdistuvaa rasitusta, jolloin sydän pystyy toimimaan tehokkaammin. Trepulmix lievittää kroonisen tromboembolisen keuhkoverenpainetaudin oireita ja parantaa mahdollisesti rajoittunutta liikuntakykyä.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Trepulmix-valmistetta

### Älä käytä Trepulmix-valmistetta

- jos olet allerginen treprostiniilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on todettu ns. keuhkolaskimoiden veno-okklusiivinen sairaus. Kyseessä on sairaus, jossa keuhkojen läpi verta kuljettavat verisuonet turpoavat ja ahtautuvat, jolloin verenpaine sydämen ja keuhkojen välisissä verisuonissa suurenee.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos sinulla on jokin sydänvaiva, esimerkiksi
  - sydänkohtaus (sydäninfarkti) edeltävien kuuden kuukauden aikana
  - vaikeita sydämen rytmihäiriöitä
  - vaikea sepelvaltimotauti tai epävakaata raskausrintakipua
  - todettu sydänvika, esimerkiksi sydämen läppävika, joka heikentää sydämen toimintaa
  - jokin hoitamaton sydäntauti tai sydäntauti, joka ei ole lääkärin tarkassa seurannassa.
- jos sinulla on erityisen suuri verenvuotoriski, esimerkiksi aktiivinen mahahaava, vamma tai jokin verenvuotoa aiheuttava sairaus.
- jos sinulla on ollut edeltävien kolmen kuukauden aikana aivohalvaus tai jokin muu aivoverenkierron häiriö.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Trepulmix-valmistetta, jos

- sinulla on jokin maksasairaus
- sinulla on munuaissairaus
- sinun on todettu olevan lääketieteellisesti lihava (painoindeksi yli 30 kg/m<sup>2</sup>)
- noudatat vähänatriumista ruokavaliota.

Kerro lääkärille Trepulmix-hoidon aikana

- jos verenpaineesi alenee (hypotensio)
- jos hengitysvaikeudet tai sitkeä yskä voimistuvat nopeasti (syynä voi olla liiallinen keuhkoverekkyys, astma tai jokin muu sairaus): **ota heti yhteys lääkäriin**
- jos sinulla on voimakasta verenvuotoa, sillä treprostiniili saattaa suurentaa verenvuotoriskiä estämällä veren hyytymistä.

### Lapset ja nuoret

Trepulmix-valmistetta ei saa käyttää lasten eikä nuorten hoitoon.

### Muut lääkevalmisteet ja Trepulmix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat/käytät, olet äskettäin ottanut/käyttänyt tai saatat ottaa/käyttää muita lääkkeitä. Kerro lääkärille, jos otat jotakin seuraavista:

- **kohonneen verenpaineen** hoitoon käytetyt lääkkeet (verenpainelääkkeet tai muut verisuonia laajentavat aineet)
- **virtsaneritystä** lisäävät lääkkeet (nesteenoistolääkkeet eli diureetit), esim. furosemidi
- **veren hyytymistä estävät** lääkkeet (verenohennuslääkkeet eli antikoagulantit), esim. varfariini, hepariini tai typpioksidipohjaiset lääkkeet
- tulehduskipulääkkeet (**NSAID-lääkkeet**), esim. asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni
- lääkkeet, jotka voivat voimistaa tai heikentää treprostiniilin vaikutusta (esim. gemfibrotsiili, rifampisiini, trimetopriimi, deferasiroksi, fenotolamiini, karbamatsipiini, fenobarbitaali, mäkikuisma), sillä lääkärisi on mahdollisesti säädettävä Trepulmix-annostustasi.

### Raskaus ja imetys

Trepulmix-valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa, jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai epäilet olevasi raskaana, ellei lääkäri pidä hoitoa ehdottoman tärkeänä. Tämän lääkkeen turvallisuutta raskauden aikana ei ole vahvistettu.

On hyvin suositeltavaa käyttää raskaudenehkäisyä Trepulmix-hoidon aikana.

Trepulmix-valmisteen käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa, ellei lääkäri pidä hoitoa ehdottoman tärkeänä. Imettäminen kehoitetaan lopettamaan, jos lääkäri määrää sinulle Trepulmix-valmistetta, sillä ei tiedetä, erittykö tämä lääke rintamaitoon.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Trepulmix voi aiheuttaa verenpaineen alenemista, johon voi liittyä huimausta tai pyörtymistä. Jos sinulle käy näin, älä aja tai käytä koneita, vaan kysy neuvoa lääkäriltä.

### **Trepulmix sisältää natriumia**

Kerro lääkärille, jos noudatat vähänatriumista ruokavaliota. Lääkäri ottaa sen huomioon.

#### Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 36,8 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,8 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

#### Trepulmix 2,5 mg/ml infuusioneste, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 37,3 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,9 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

#### Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 39,1 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 2,0 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

#### Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 37,4 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,9 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

## **3. Miten Trepulmix-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Trepulmix annetaan laimentamattomana, jatkuvana infuusiona ihon alle (subkutaanisesti) vatsan alueelle tai reiteen asetetun pienen putken (kanyylin) kautta.

Trepulmix annostellaan kannettavalla pumpulla letkun läpi.

Ennen kuin lähdet sairaalasta tai klinikalta, lääkäri kertoo, miten Trepulmix valmistellaan käyttöä varten ja miten nopeasti pumpun tulee annostella treprostiniilia. Saat myös tietoa oikeasta tavasta käyttää pumppua ja siitä, mitä tehdä, jos pumppu lakkaa toimimasta. Lisäksi saat tietoa siitä, kenen puoleen sinun tulee kääntyä hätätapauksissa.

Infuusioletkun huuhteleva sen ollessa kytkettynä potilaaseen voi aiheuttaa vahingossa yliannostuksen.

#### Aikuispotilaat

Trepulmixia on saatavilla vahvuuksina 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ja 10 mg/ml. Lääkäri määrittää voitisi perusteella sinulle sopivan infuusionopeuden ja annoksen.

#### lääkkäät potilaat

lääkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### Potilaat, joilla on maksa- tai munuaissairaus

Lääkäri määrittää voitisi perusteella sopivan infuusionopeuden ja annoksen.

### Infuusionopeus

Infuusionopeutta voidaan laskea tai nostaa yksilöllisesti, mutta tämän tulee aina tapahtua **lääkärin valvonnassa**.

Infuusionopeuden muuttamisella pyritään löytämään tehokas ylläpito nopeus, joka lievittää kroonisen tromboembolisen keuhkoverenpainetaudin oireita mutta aiheuttaa mahdollisimman vähän haittavaikutuksia.

Annosta ei saa suurentaa keskustelematta lääkärin kanssa silloinkaan, kun oireet lisääntyvät tai tarvitset täydellistä lepoa, joudut täysin vuode- tai tuolipotilaaksi tai kaikki liikkuminen tuntuu epämiellyttävältä ja oireita on myös levossa. Trepulmix ei välttämättä riitä enää sairautesi hoitoon, ja jokin muu hoito saattaa olla tarpeen.

### **Jos käytät enemmän Trepulmix-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa liikaa tätä lääkettä, sinulla voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua, ripulia, verenpaineen alenemista (huimaus, pyöräytyminen tai pyörtäminen), ihon punoitusta ja/tai päänsärkyä.

Jos jokin näistä oireista pahenee vaikeaksi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan. Lääkäri voi pienentää infuusiannonstaa tai keskeyttää infuusion, kunnes oireet menevät ohi. Trepulmix, infuusioneste, liuos, aloitetaan sen jälkeen uudelleen lääkärin suosittelemalla annoksella.

### **Jos lopetat Trepulmix-valmisteen käytön**

Käytä Trepulmixia aina lääkärin tai sairaalan ohjeiden mukaan. Älä lopeta Trepulmix-valmisteen käyttöä, ellei lääkäri ole kehottanut sinua tekemään niin.

Trepulmix-valmisteen käytön äkillinen lopettaminen tai annoksen äkillinen pienentäminen voi saada keuhkovaltimopaineen suurenemaan uudelleen, jolloin vointisi saattaa huonontua nopeasti ja voimakkaasti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- verisuonten laajeneminen
- kipu infuusiokohdan ympärillä
- reaktio infuusiokohdan ympärillä
- verenvuoto tai mustelmat infuusiokohdan ympärillä
- päänsäryt
- pahoinvointi
- ripuli
- leukakipu.

### Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- huimaus
- pyöräytyminen tai pyörtäminen alhaisen verenpaineen vuoksi
- ihottumat
- lihaskipu
- nivelkipu
- jalkaterien, nilkkojen tai säärtien turvotus tai nesteen kertyminen elimistöön
- kuumat aallot
- kipu käsivarsissa ja/tai sääriissä

#### Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- silmäluomien turvotus
- ruoansulatushäiriöt
- oksentelu
- ihon kutina
- eksanteema
- selkäkipu
- heikentynyt ruokahalu
- väsymys

#### Muita mahdollisia haittavaikutuksia, joita on havaittu keuhkovaltimoiden verenpainetautia (PAH) sairastavilla potilailla:

- verenvuodot, kuten nenäverenvuodot, veriyskökset, verivirtsaisuus, ienten verenvuoto, veri ulosteessa.

#### Muita mahdollisia haittavaikutuksia, joita on havaittu lääkkeen käytön aikana:

- infuusiokohdan infektio
- infuusiokohdan paise
- veren hyytymiseen osallistuvien verisolujen (verihyötaleiden) määrän väheneminen (trombosytopenia)
- luukipu
- ihottuma, johon liittyy ihon värimuutoksia tai koholla olevia näppylöitä
- ihonalaiskudoksen infektio (selluliitti).

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.\* Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Trepulmix-valmisteen säilyttäminen**

### **Ei lasten ulottuville eikä näkyville.**

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

Trepulmix-injektiopullo pitää käyttää tai hävittää 30 päivän kuluessa avaamisesta.

Jatkuvan ihonalaisen infuusion aikana yksittäinen laimentamaton Trepulmix-valmistetta sisältävä säiliö (ruisku) on käytettävä 72 tunnin kuluessa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä (esim. injektiopullon vaurio, värimuutoksia tai muita huonontumisen merkkejä).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Trepulmix sisältää**

Vaikuttava aine on treprostiniili.

Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 1 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

Yksi 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 10 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

Trepulmix 2,5 mg/ml infuusioneste, liuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 2,5 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

Yksi 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 25 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 5 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

Yksi 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 50 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

Yksi 10 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 100 mg treprostiniilia (natriumsuolana).

Muut aineet:

Natriumsitraatti, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, metakresoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi, ks. kohta 2 ”Trepulmix sisältää natriumia”.

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Trepulmix on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos. Sitä on saatavana 10 ml:n kirkkaasta lasista valmistetussa injektiopullossa, joka on sinetöity kumitulpalla ja varustettu värikoodatulla korkilla:

Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos

Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos: keltainen kumikorkki.

Trepulmix 2,5 mg/ml infuusioneste, liuos

Trepulmix 2,5 mg/ml infuusioneste, liuos: sininen kumikorkki.

Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos

Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos: vihreä kumikorkki.

Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos

Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos: punainen kumikorkki.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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 (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 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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.