

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Trepulmix 1 mg/ml innrennslislyf, lausn  
Trepulmix 2,5 mg/ml innrennslislyf, lausn  
Trepulmix 5 mg/ml innrennslislyf, lausn  
Trepulmix 10 mg/ml innrennslislyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Trepulmix 1 mg/ml innrennslislyf, lausn:

Einn ml af lausn inniheldur 1 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).  
Hvert 10 ml hettuglas með lausn inniheldur 10 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).  
*Hjálparefni með þekkta verkun*  
Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 36,8 mg (1,60 mmól) af natríum.

### Trepulmix 2,5 mg/ml innrennslislyf, lausn:

Einn ml af lausn inniheldur 2,5 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).  
Hvert 10 ml hettuglas með lausn inniheldur 25 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).  
*Hjálparefni með þekkta verkun*  
Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 37,3 mg (1,62 mmól) af natríum.

### Trepulmix 5 mg/ml innrennslislyf, lausn:

Einn ml af lausn inniheldur 5 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).  
Hvert 10 ml hettuglas með lausn inniheldur 50 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).  
*Hjálparefni með þekkta verkun*  
Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 39,1 mg (1,70 mmól) af natríum.

### Trepulmix 10 mg/ml innrennslislyf, lausn:

Einn ml af lausn inniheldur 10 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).  
Hvert 10 ml hettuglas með lausn inniheldur 100 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).  
*Hjálparefni með þekkta verkun*  
Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 37,4 mg (1,63 mmól) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær litlaus eða fölgul lausn, laus við sýnilegar agnir með sýrustig 6,0 – 7,2 og osmólalstyrk milli 253 og 284 mOsm/kg.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Trepulmix er ætlað til meðhöndlunar fullorðinna sjúklinga með WHO virkniflokk III eða IV og

- langvarandi segarekslungnaháþrýsting sem ekki er hægt að meðhöndla með skurðaðgerð, eða
- þrálátan eða endurkominn langvarandi segarekslungnaháþrýsting eftir skurðaðgerð

til þess að auka áreynslugetu.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins lækjar sem hafa reynslu af meðhöndlun lungnaháþrýstings skulu hefja og hafa eftirlit með Trepulmix meðferð. Meðferð skal hafin undir nánu eftirliti læknis við aðstæður þar sem unnt er að veita gjörgæslu.

### Skammtar

Ráðlagður upphafsinnrennslisþraði er 1,25 ng/kg/mín. Ef upphafsskammturinn þolist illa skal minnka innrennslisþraðann í 0,625 ng/kg/mín.

### *Skammtabreytingar*

Auka skal innrennslisþraðann undir eftirliti læknis í 1,25 ng/kg/mín. þrepum vikulega fyrstu fjórar vikur meðferðarinnar og síðan um allt að 2,5 ng/kg/mín. á viku.

Aðlaga ber skammtinn einstaklingsbundið og undir eftirliti læknis til þess að finna viðhaldsskammt sem bætir einkennin og sjúklingurinn þolir.

Við eftirfylgni í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með langvarandi segarekslungnaháþrýsting var skammturinn sem náðist að meðaltali eftir 12 mánuði 31 ng/kg/mín, eftir 24 mánuði 33 ng/kg/mín. og eftir 48 mánuði 39 ng/kg/mín. Hámarksskammtarnir sem sáust í klínískum rannsóknum voru 52 ng/kg/mín. eftir 12 mánuði, 54 ng/kg/mín. eftir 24 mánuði og 50 ng/kg/mín. eftir 48 mánuði.

Skyndilegt meðferðarrof eða umtalsverð skammtaminnkun treprostiníls getur valdið afturkasti einkenna langvarandi segarekslungnaháþrýstings. Því er ráðlagt að forðast að rjúfa treprostinílmeðferð og að hefja innrennsli aftur eins fljótt og auðið er ef skammturinn hefur verið minnkaður snögglega eða lyfjagjöf rofin fyrir slysi. Þar til bætt heilbrigðisstarfsfólk þarf að ákvarða bestu leiðina til að hefja innrennsli treprostiníls að nýju í hverju tilviki fyrir sig. Ef meðferð er rofin í allt að 4 klst. er í flestum tilvikum hægt að hefja innrennsli treprostiníls að nýju með sama hraða á skammtagjöf og áður; rof í allt að 24 klst. getur krafist allt að 50% minnkunar frá síðasta skammti og síðan hægri aukingu að klínískt virkum skammti. Lengra hlé á meðferð getur krafist aðlögunar skammta frá jafnvel enn minni innrennslisþraða. Gjöf treprostiníls á ný skal í öllum tilvikum vera undir eftirliti læknis.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Minnka skal upphafsskammt Trepulmix í 0,625 ng/kg/mín. og gæta skal varúðar við stækkun skammta (sjá kafla 5.2). Minnka skal þrepin við stækkun skammta í 0,625 ng/kg/mín., læknirinn sem hefur eftirlit með meðferðinni tekur lokaákvörðun um stærð þrepa við stækkun skammta. Athugið að „alvarleg skerðing lifrarstarfsemi“ (Child-Pugh flokkur C) er talin sem frábending við notkun treprostiníls, sjá kafla 4.3.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Þar sem engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, liggja ráðleggingar um meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi ekki fyrir. Þar sem treprostiníl og umbrotsefni þess eru að mestu skilin út með þvagi, er ráðlagt að gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi til þess að koma í veg fyrir skaðlegar afleiðingar vegna mögulega aukinnar almennar útsetningar.

#### *Aldraðir*

Engin gögn liggja fyrir um lyfjahvörf hjá öldruðum. Gæta skal varúðar við meðhöndlun eldri sjúklinga vegna hærri tíðni skertrar lifrar- og/eða nýrnastarfsemi.

#### *Sjúklingar með offitu*

Meðferð sjúklinga með offitu (þyngd  $\geq$  30% yfir kjörþyngd) skal hafin og aukin með skömmtum sem eru reiknaðir út á grundvelli kjörþyngdar þeirra. Sjá nánari upplýsingar í kafla 5.2.

## Börn

Notkun treprostiníls á ekki við hjá börnum og unglungum við ábendingunni langvarandi segarekslungnaháþrýstingi.

## Lyfjagjöf

Trepulmix er til notkunar undir húð. Það er gefið óþynnt með samfelldu innrennsli um hollegg undir húð með innrennisdælu sem sjúklingurinn ber á sér.

Heilbrigðisstarfsmaðurinn sem stjórnar meðferðinni verður að tryggja að sjúklingurinn hafi fengið þjálfun og sé hæfur til þess að nota þann innrennislíbúnað sem var valinn. Þjálfar þarf alla sjúklinga í undirbúningi treprostiníl innrennslisgeymisins og slangnanna og tengja sem notuð eru við innrennslið. Sjúklingurinn verður að hafa aðgang að skriflegum leiðbeiningum, annað hvort frá framleiðanda innrennisdællunnar eða sérstökum ráðleggingum frá læknum sem ávísar lyfinu. Þar með taldar eru leiðbeiningar um venjulegar aðgerðir við lyfjagjöf, ráðleggingar um hvernig á að eiga við stíflur eða aðrar villur við inndælingu, og upplýsingar um hvern beri að hafa samband við í neyðartilvikum.

Til þess að forðast hugsanlegar truflanir á inngjöf lyfsins verður sjúklingur að hafa aðgang að innrennisdælu og innrennslissettum til vara til að gefa lyfið undir húð ef óhapp verður til þess að gjafaríbúnaðurinn virki ekki.

Innrennisdælan sem sjúklingurinn ber á sér til þess að gefa óþynnt Trepulmix undir húð skal vera:

- lítil og létt,
- fær um að aðlaga innrennslishraðann í þrepum sem nema 0,002 ml/klst. eða hægar,
- búin viðvörunarbúnaði sem lætur vita um stíflu, þverrandi rafhlöðu, forritunarvillu og vélarbilun,
- nákvæm þannig að forritaður inngjafarhraði haldist innan +/- 6%,
- knúin jákvæðum þrýstingi (samfelldum eða tifandi).

Geymirinn verður að vera gerður úr pólýprópýleni eða gleri.

Þjálfar verður sjúklinga vandlega í að nota og stilla dæluna og að tengja og annast innrennslissettið.

Ef innrennislínan er skoluð meðan hún er tengd við sjúklinginn getur það leitt til ofskömmunar af vangá. Sjá nánari upplýsingar um einkenni og meðferð ofskömmunar í kafla 4.9 í þessu skjali.

Trepulmix er fáanlegt í styrkleikum 1; 2,5; 5 og 10 mg/ml.

Til innrennslis undir húð er Trepulmix gefið án frekari þynningar á reiknuðum innrennslishraða undir húð (ml/klst.) sem byggist á skammti sjúklings (ng/kg/mín.), þyngd (kg) og styrknum í hettuglasinu (mg/ml) af Trepulmix sem er notað. Meðan á notkun stendur má gefa einn geymi (sprautu) af óþynntu Trepulmix á allt að 72 klst. við 37°C. Innrennslishraðinn undir húð er reiknaður út samkvæmt eftirfarandi formúlu:

$$\text{Innrennslisraði undir húð (ml/klst.)} = \frac{\text{Skammtur (ng/kg/mín.)} \times \text{Þyngd (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Trepulmix styrkleiki í hettuglasi (mg/ml)}}$$

\*Breytistuðullinn 0,00006 = 60 mín/klst. x 0,000001 mg/ng

**Vinsamlegast athugið töflurnar með útreiknuðum skömmum hér fyrir neðan til þess að komast hjá villum við útreikninga vegna flækjustigs formúllunnar. Ein tafla með útreiknuðum skömmum er gefin upp fyrir hvern styrkleika lyfsins.**

Dæmi um útreikninga *innrennslis undir húð* eru eftirfarandi:

Dæmi 1:

Fyrir 60 kg einstakling sem fær ráðlagðan upphafsskammt 1,25 ng/kg/mín. Ef 1 mg/ml Trepulmix styrkleikinn er notaður er innrennslishraði reiknaður út á eftirfarandi hátt:

$$\text{Innrennslishraði undir húð (ml/klst.)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/mín.} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/klst.}$$

Dæmi 2:

Fyrir 65 kg einstakling á 40 ng/kg/mín. skammti, sem notar 5 mg/ml Trepulmix styrkleikann, væri innrennslishraði reiknaður út á eftirfarandi hátt:

$$\text{Innrennslishraði undir húð (ml/klst.)} = \frac{40 \text{ ng/kg/mín.} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/klst.}$$

Tafla 1-1 inniheldur leiðbeiningar um innrennslishraða Trepulmix 1 mg/ml undir húð hjá sjúklingum með mismunandi líkamsþyngd fyrir skammta allt að 42,5 ng/kg/mín.

**Tafla 1-1:**

**Stilling innrennslishraða á dælu undir húð (ml/klst.) fyrir Trepulmix 1 mg/ml**

Skammtur (ng/kg/mín.)	Þyngd sjúklings (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

Gráu reitirnir sýna mesta mögulegan innrennslishraða þegar skipt er um 3 ml sprautu á þriggja daga fresti.

Tafla 1-2 inniheldur leiðbeiningar um innrennslisraða Trepulmix 2,5 mg/ml undir húð hjá sjúklingum með mismunandi líkamsþyngd fyrir skammta allt að 42,5 ng/kg/mín.

**Tafla 1-2:**

**Stilling innrennslisraða á dælu undir húð (ml/klst.) fyrir Trepulmix 2,5 mg/ml**

Skammtur (ng/kg/mín.)	Þyngd sjúklings (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

Gráu reitirnir sýna mesta mögulegan innrennslisraða þegar skipt er um 3 ml sprautu á þriggja daga fresti.

Tafla 1-3 inniheldur leiðbeiningar um innrennslisraða Trepulmix 5 mg/ml undir húð hjá sjúklingum með mismunandi líkamsþyngd fyrir skammta allt að 80 ng/kg/mín.

**Tafla 1-3:**

**Stilling innrennslisraða á dælu undir húð (ml/klst.) fyrir Trepulmix 5 mg/ml**

Skammtur (ng/kg/mín.)	Þyngd sjúklings (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

Gráu reitirnir sýna mesta mögulegan innrennslisraða þegar skipt er um 3 ml sprautu á þriggja daga fresti.

Tafla 1-4 inniheldur leiðbeiningar um innrennslisraða Trepulmix 10 mg/ml undir húð hjá sjúklingum með mismunandi líkamsþyngd fyrir skammta allt að 155 ng/kg/mín.

## Tafla 1-4:

### Stilling innrennslisraða á dælu undir húð (ml/klst.) fyrir Trepulmix 10 mg/ml

Skammtur (ng/kg/mín)	Þyngd sjúklings (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

Gráu reitirnir sýna mesta mögulegan innrennslisraða þegar skipt er um 3 ml sprautu á þriggja daga fresti.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Lungnaháþrýstingur sem tengist stíflusjúkdómi í bláæðum. - Alvarleg vinstri hjartabilun með truflun á starfsemi
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).
- Virkt sár í meltingarvegi, blæðing innan höfuðkúpu, áverki eða önnur blæðing í meltingarvegi.
- Meðfæddir eða áunnir lokugallar ásamt starfstruflunum í hjartavöðva sem skipta máli klínískt og tengjast ekki lungnaháþrýstingi.
- Alvarlegur kransæðasjúkdómur eða hvíkul hjartaöng
- Hjartadrep á síðustu sex mánuðum
- Alvarlegar hjartsláttartruflanir
- Áföll í heilaæðum (t.d. skammvinnnt blóðþurrðarkast, heilaslag) á síðustu þremur mánuðum.
- Samhliða notkun annarra prostanóíða

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Almenn meðferð

Við ákvörðun um að hefja meðferð með treprostiníli á að hafa í huga miklar líkur á að halda verði samfelldu innrennslis áfram í langan tíma. Því verður að skoða gaumgæfilega getu sjúklingsins til að sætta sig við og bera ábyrgð á innliggjandi hollegg og innrennslisbúnaði. Teymið sem sér um meðferðina verður að tryggja að sjúklingurinn fái ítarlega þjálfun og sé hæfur til að nota þann innrennslisbúnað sem verður fyrir valinu (sjá kafla 4.2).

Treprostinil er öflugt æðavíkkandi lyf í lungum og í blóðrásinni. Hjá sjúklingum sem eru með lágan slagæðaprýsting í blóðrás gæti meðferð með treprostiníli aukið hættuna á lágþrýstingi. Meðferð er ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með lægri blóðþrýsting í slagbili en 85 mmHg.

Mælt er með að fylgjast ávallt með blóðþrýstingi og hjartsláttartíðni meðan verið er að breyta skammti og gefa þau fyrir mæli að stöðva innrennslid ef einkenni um lágþrýsting koma fram eða ef slagbilsþrýstingur mælist 85 mmHg eða lægri.

Ef sjúklingur fær lungnabjúg meðan hann fær meðferð með treprostiníli verður að taka til athugunar möguleikann á samhliða stíflusjúkdómi í lungnabláæðum. Hætta skal meðferð þar sem stíflusjúkdómur í lungnabláæðum er frábending fyrir treprostiníl meðferð (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar við aðstæður þar sem treprostiníl gæti aukið hættuna á blæðingu með því að hamla samloðun blóðflagna (sjá kafla 4.5 og 4.8).

#### Notkun hætt

Sé snögglega hætt að nota treprostiníl eða skammtur þess skyndilega minnkaður umtalsvert getur lungnaháþrýstingur tekið sig upp á ný (sjá kafla 4.2).

#### Sérstakir sjúklingahópar

Fara ber varlega við val á skammtastærð fyrir sjúklinga með skerta lifrar- og nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Þar sem treprostiníl og umbrotsefni þess skiljast aðallega út í þvagi er ráðlagt að gæta varúðar við meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi til þess að hindra skaðlegar afleiðingar sem tengjast hugsanlegri aukningu á útsetningu í líkamanum (sjá kafla 4.2).

#### Natríuminnihald

##### *Trepulmix 1 mg/ml innrennslislyf, lausn*

Þetta lyf inniheldur 36,8 mg af natríum í hverju 10 ml hettuglasi með 1 mg/ml, sem samsvarar 1,8% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

##### *Trepulmix 2,5 mg/ml innrennslislyf, lausn*

Þetta lyf inniheldur 37,3 mg af natríum í hverju 10 ml hettuglasi með 2,5 mg/ml, sem samsvarar 1,9% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

##### *Trepulmix 5 mg/ml innrennslislyf, lausn*

Þetta lyf inniheldur 39,1 mg af natríum í hverju 10 ml hettuglasi með 5 mg/ml, sem samsvarar 2,0% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

##### *Trepulmix 10 mg/ml innrennslislyf, lausn*

Þetta lyf inniheldur 37,4 mg af natríum í hverju 10 ml hettuglasi með 10 mg/ml, sem samsvarar 1,9% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Taka þarf tillit til þessa hjá sjúklingum sem eru á natríumskertu fæði.

#### Samhliða lyfjagjöf

Samhliða gjöf cýtókróm P450 (CYP2C8) ensímhemla (eins og gemfibrózíl) getur valdið aukinni útsetningu (bæði  $C_{max}$  og AUC) fyrir treprostiníli. Með aukinni útsetningu eru líkur á aukinni tíðni aukaverkana sem tengjast gjöf treprostiníls. Því þarf að íhuga minnkun skammta (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf CYP2C8 ensímvirkja (t.d. rífampicín) getur valdið minnkaðri útsetningu fyrir treprostiníli. Við minni útsetningu er líklegt að dragi úr klínískum áhrifum. Því ætti að íhuga stækkun skammta (sjá kafla 4.5).

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Samhliða notkun með þvagræsilyfjum, blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða öðrum æðavíkkandi lyfjum

Samhliða notkun treprostiníls með þvagræsilyfjum, blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða öðrum æðavíkkandi lyfjum eykur hættuna á lágþrýstingi.



### Samhliða notkun með lyfjum sem hindra samloðun blóðflagna, þ.m.t. bólgueyðandi gigtarlyf og segavarnarlyf

Treprostiníl getur hamlað starfsemi blóðflagna. Samhliða notkun treprostiníls og lyfja sem hindra samloðun blóðflagna, svo sem bólgueyðandi gigtarlyfja, köfnunarefnisoxíðgjafa eða segavarnarlyfja getur aukið hættuna á blæðingu. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem taka segavarnarlyf. Forðast skal samhliða notkun annarra blóðflagnahemla hjá sjúklingum sem taka segavarnarlyf.

### Samhliða notkun með virkjum/hemlum cýtókróm P450 (CYP2C8) ensíma

#### *Gemfibrózil og aðrir CYP2C8 hemlar*

Lyfjahvarfarannsóknir hjá mönnum með treprostiníldíólamíni til inntöku bentu til þess að samhliða gjöf gemfibrózíls, hemils cýtókróm P450 (CYP2C8) ensíms, tvöfaldaði útsetninguna (bæði  $C_{max}$  og AUC) fyrir treprostiníli. Ef CYP2C8 hemli (t.d. gemfibrózil, trímétóprím og deferasírox) er bætt við eða hann tekinn úr lyfjameðferð sjúklingsins eftir skammtastillingartímabilið skal íhuga skammtastillingu á treprostiníli.

#### *Rífampicín og aðrir CYP2C8 virkjar*

Lyfjahvarfarannsóknir hjá mönnum með treprostiníldíólamíni til inntöku bentu til þess að samhliða gjöf rífampicíns, virkis CYP2C8 ensíms, minnkaði útsetningu fyrir treprostiníli (um u.þ.b. 20%). Ef rífampicíni er bætt við eða tekið úr lyfjameðferð sjúklingsins eftir skammtastillingartímabilið skal íhuga skammtastillingu á treprostiníli.

Einnig geta aðrir virkjar CYP2C8 (t.d. fenýtóín, carbamazepín, fenóbarbítal og jóhannesarjurt) minnkað útsetningu fyrir treprostiníli. Ef CYP2C8 virki er bætt við eða hann tekinn úr lyfjameðferð sjúklingsins eftir skammtastillingartímabilið skal íhuga skammtastillingu á treprostiníli.

### Samhliða notkun með bósentani

Í lyfjahvarfarannsókn hjá mönnum, sem gerð var með samhliða gjöf bósentans (250 mg/dag) og treprostiníldíólamíns (skammtur til inntöku 2 mg/dag), komu ekki fram neinar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir á milli treprostiníls og bósentans.

### Samhliða notkun með sildenafili

Í lyfjahvarfarannsókn hjá mönnum, sem gerð var með samhliða gjöf sildenafilis (60 mg/dag) og treprostiníldíólamíns (skammtur til inntöku 2 mg/dag), komu ekki fram neinar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir á milli treprostiníls og sildenafilis.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun treprostiníls á meðgöngu. Dýrannsóknir eru ófullnægjandi með tilliti til áhrifa á meðgöngu (sjá kafla 5.3). Einungis á að nota treprostiníl á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur fyrir móður réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

### Konur sem geta orðið þungaðar

Mælt er með að nota getnaðarvarnir meðan meðferð með treprostiníli varir.

### Brjóstgjöf

Ekki er vítað hvort treprostiníl skilst út með brjóstamjólk. Ráðleggja skal konum með barn á brjósti sem nota treprostiníl að hætta brjóstgjöf.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Treprostiníl hefur lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla við upphaf meðferðar og þegar skömmtum er breytt. Þetta getur haft í för með sér aukaverkanir svo sem lágþrýsting eða sundl sem getur skert hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi lyfsins

Til viðbótar við staðbundin áhrif vegna gjafar treprostiníls með innrennsli undir húð, svo sem verkur á innrennslisstað og viðbrögð á innrennslisstað, eru aukaverkanir treprostiníls tengdar lyfjafræðilegum eiginleikum prostacyklína.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru tilgreindar samkvæmt MedDRA hugtökum eftir MedDRA

líffæraflokkunarkerfinu. Tíðni aukaverkana er talin samkvæmt eftirfarandi flokkum: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Sundl	Algengar
Augu	Bjúgur í augnlokum	Sjaldgæfar
Hjarta	Æðavíkkun	Mjög algengar
	Lágþrýstingur	Algengar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar
	Ógleði	Mjög algengar
	Meltingartruflanir	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Uppköst	Sjaldgæfar
	Útbrot	Algengar
	Kláði	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Útþotasótt	Sjaldgæfar
	Verkur í kjálka	Mjög algengar
	Vöðvaverkur, liðverkur	Algengar
	Verkur í útlimum	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bakverkur	Sjaldgæfar
	Verkur á innrennslisstað, viðbrögð á innrennslisstað, blæðing eða margúll	Mjög algengar
	Bjúgur	Algengar
	Roði	Algengar
	Minnkuð matarlyst	Sjaldgæfar
	Þreyta	Sjaldgæfar

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Blæðingartilvik*

Treprostiníl getur aukið hættu á blæðingu vegna áhrifa þess á samloðun blóðflagna, eins og sést á aukinni tíðni blóðnasa og blæðinga í meltingarvegi (þ.m.t. blæðing í meltingarvegi, blæðing í endaparmi, blæðing í góm og sortusaur) í klínískum samanburðarrannsóknum á sjúklingum með lungnaháþrýsting.

### Aukaverkanir sem hafa komið fram við klíníska notkun

Til viðbótar við aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum á sjúklingum með lungnaháþrýsting hafa eftirtaldir aukaverkanir komið fram við notkun treprostiníls við öðrum ábendingum eftir markaðssetningu. Þar sem greint er frá þeim að eigin frumkvæði og stærð þýðisins er ekki þekkt er ekki hægt að meta tíðni þeirra. Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum: sýking á innrennslisstað, myndun graftarkýlis undir húð á innrennslisstað, blóðflagnafæð og beinverkir.

Að auki hefur sjaldan verið greint frá útbreiddum útbrotum, stundum dröfnu- eða örðuútbrotum, og húðbeðsbólgu.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Einkenni ofskömmunar treprostiníls eru m.a. roði, höfuðverkur, lágþrýstingur, ógleði, uppköst og niðurgangur. Sjúklingar sem verða varir við einkenni ofskömmunar eiga, í samráði við lækinn, strax að minnka skammtinn af treprostiníli eftir því hversu alvarleg einkennin eru þar til einkenni ofskömmunar hafa hjaðnað. Hefja ber skammtagið aftur með varúð undir stjórn læknis og fylgjast vandlega með því hvort óæskileg einkenni komi aftur fram hjá sjúklingum.

Ekkert mót efni er þekkt.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: lyf sem hindra samloðun blóðflagna, önnur en heparín, ATC-flokkur: B01AC21

#### Verkunarháttur

Treprostiníl er prostacyclínhlíðstæða.

Það hefur bein æðavíkkandi áhrif á slagæðar í lungum og blóðrásinni og hindrar samloðun blóðflagna.

#### Klínísk verkun og öryggi

Í slembiraðaðri, fjölsetra, klínískri samanburðarrannsókn voru alls 105 karlkyns (53,3%) og kvenkyns (46,7%) fullorðnir sjúklingar með langvarandi segarekslungnaháþrýsting sem ekki er hægt að meðhöndla með skurðaðgerð eða þrálátan eða endurkominn segarekslungnaháþrýsting eftir æðarstíflubrottnám úr lungum (18-88 ára, meðalaldur 64 ár) meðhöndlaðir. Sjúklingar þurftu að vera með langvarandi segarekslungnaháþrýsting, sem var flokkaður sem alvarlegur en það er skilgreint er sem gönguvegalengd á bilinu 150 til 400 metrar í 6 mínútna gönguprófi án hvatningar (6MWT) og flokkun samkvæmt WHO/NYHA í virkniflokk III eða IV. Sjúklingum var skipt í tvo treprostiníl meðferðarhópa (53 háskammta og 52 lágskammta sjúklingar, meðhöndlaðir með innrennsli undir húð í alls 24 vikur) eins og hér segir. Í háskammtahópnum fengu sjúklingar skammt undir húð með innrennislisdælu sem jókst úr u.þ.b. 1 ng/kg/mín. í markskammtinn 30 ng/kg/mín. fyrstu 12 vikurnar, þá stöðugt gegnflæði í 12 vikur; í lágskammtahópnum var skammturinn u.þ.b. 3 ng/kg/mín. samkvæmt sömu áætlun.

Aðalgreining á verkun var gerð á grundvelli mismunar milli grunnildis og gildis eftir 24 vikur í 6MWT hjá hverjum einstaklingi. Treprostiníl jók vegalengdina sem var gengin á 6 mínútum (6MWT, sex mínútna göngupróf: grunnildi á móti 24 vikna meðferð) um 45,43 m að meðaltali í háskammtahópnum á móti 3,83 m í lágskammtahópnum ( $p < 0,05$ , ANCOVA). Til könnunar voru einnig gerðar aukamælingar á verkun (lágskammta á móti háskammta) sem leiddu í ljós marktæka bætingu á New York Heart Association (NYHA) virknikvarða, blóðaflfræðilegum breytum (meðalmótstöðu í lungnaæðum, meðalslagæðaþrýsting í lungum, meðalhjartaafköst og meðalhjartastuðul (cardiac index)) og miðgildi pro-BNP (brain natriuretic peptide gildi), háskammtahópnum í hag, eftir 24 vikna meðferð. Enginn marktækur munur kom fram á milli hópanna í rannsókninni varðandi fjölda sjúklinga sem versnaði klínískt, skilgreint sem minnkun 6MWT um 20% miðað við grunnildi, versnunar NYHA virkniflokks og/eða innlagna á sjúkrahús vegna langvarandi segarekslungnaháþrýstings með þörf fyrir sértæka viðbótarmeðferð vegna lungnaháþrýstings. Háskammta treprostiníl olli engum marktækum breytingum á Borg andnaðareinkunn (mælt meðan á 6MWT stóð), eða heildar lífsgæðamati samkvæmt Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Dreifing

Hjá mönnum kemst þéttni í plasma venjulega í jafnvægi innan 15 til 18 klst. frá því að innrennsli treprostiníls annaðhvort undir húð eða í bláæð er hafið. Jafnvægisþéttni treprostiníls í plasma er í hlutfalli við skammt við innrennslishraða allt frá 2,5 upp í 125 ng/kg/mín.

Sýnilegur helmingurnartími brotthvarfs eftir gjöf undir húð var að meðaltali á bilinu frá 1,32 til 1,42 klst. eftir innrennsli í 6 klst., 4,61 klst. eftir innrennsli í 72 klst. og 2,93 klst. eftir innrennsli sem varði að minnsta kosti í þrjár vikur. Að meðaltali var dreifingarrúmmál treprostiníls á bilinu 1,11 til 1,22 l/kg og úthreinsun úr plasma á bilinu 586,2 til 646,9 ml/kg/klst. Úthreinsunargildi er lægra hjá of feitum einstaklingum (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).

Í sjö daga langvinnri lyfjahvarfarannsókn á 14 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu treprostinílskammta á bilinu 2,5 til 15 ng/kg/mín. sem gefnir voru með innrennsli undir húð náði jafnvægisþéttni treprostiníls í plasma hámarksgildi tvisvar sinnum (kl. 01.00 og kl. 10.00) og lágmarksgildum tvisvar sinnum (kl. 07.00 og 16.00). Hámarksþéttin var u.þ.b. 20% til 30% hærrí en lágmarksþéttin.

### Brotthvarf

Í rannsókn sem fram fór á heilbrigðum sjálfboðaliðum sem gefið var [<sup>14</sup>C] geislavirkt treprostiníl endurheimtust 78,6% af geislavirka skammtinum sem gefinn var undir húð í þvagi og 13,4% í saur á 224 klst. tímabili. Ekkert einstakt umbrotsefni fannst í sérstaklega miklum mæli. Fimm umbrotsefni fundust í þvagi, og voru á bilinu 10,2% til 15,5% af skammtinum sem gefinn var. Sameiginlega gáfu þessi fimm umbrotsefni heildartöluna 64,4%. Þrjú eru afurðir af oxun 3-hýdroxýloktýl hliðarkeðjunnar, eitt er glúkúronsamtengd afleiða (treprostiníl glúkúroníð) og eitt hefur ekki verið borin kennsl á. Einungis 3,7% af skammtinum endurheimtust í þvagi sem óbreytt móðurlyf.

Rannsókn *in vitro* sýndi ekki fram á nein hömlunaráhrif treprostiníls á cytókróm P450 ísóensím úr lifrarnetbólum manna (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A).

Þar að auki hafði gjöf treprostiníls engin áhrif til framköllunar á netbólupróteini úr lifur, cytókróm (CYP) P450 innihald í heild eða á starfsemi ísóensímanna CYP1A, CYP2B og CYP3A.

### Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með portæðar-lungnaháþrýsting og væga (n=4) eða miðlungsalvarlega (n=5) skerðingu á lifrarstarfsemi jókst AUC<sub>0-24</sub> klst., þegar treprostiníl var gefið sem 10 ng/kg/mín. skammtur undir húð í 150 mínútur, um 260% í fyrri hópnum og 510% í þeim seinni miðað við heilbrigða einstaklinga. Úthreinsun hjá sjúklingum með starfsbilun í lifur var allt að 80% minni en hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum (sjá kafla 4.2).

### Aldraðir

Í fjölbreytugreiningu á samanteknum rannsóknum, höfðu sjúklingar í aldurshópnum ≥65 ára lítilsháttar minnkaða úthreinsun treprostiníls úr plasma. Þó voru flestar birtar greinar varðandi ýmist heilbrigða sjálfboðaliða eða sjúklinga með lungnaháþrýsting. Sjúklingum með langvarandi segarekslungnaháþrýsting var sjaldan lýst. Lagskipting eftir aldri var ekki gerð í neinni útgáfu. Þar sem aðeins fáar rannsóknir greindu frá lyfjahvarfabreytum en engar greindu frá bæði ábendingunni við langvarandi segarekslungnaháþrýsting og gögum frá lyfjahvörfum, liggja engin gögn fyrir um lyfjahvörf treprostiníls í öldruðum sjúklingum.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun.

Í 13 og 26 vikna rannsóknum olli samfelld innrennsli treprostiníl natriúms undir húð viðbrögðum á innrennsliastað hjá rottum og hundum (bjúgur/hörundsroði, fyrirferðaraukningar/bólgur, verkir/viðkvæmni við snertingu). Í rannsóknum á hundum komu fram alvarleg klínísk áhrif (vanvirkni, uppköst, lausar hægðir og bjúgur á innrennsliastað) og dauði (í tengslum við garnasmökkun og endaparmssig) hjá þeim dýrum sem gefin voru  $\geq 300$  ng/kg/mín. Meðalgildi treprostiníls í plasma í jafnvægisástandi mældist 7,85 ng/ml hjá þessum dýrum. Plasmagildi af þessari stærðargráðu kunna að nást hjá mönnum sem meðhöndlaðir eru með innrennsli af treprostiníli sem nemur  $>50$  ng/kg/mín.

Þar sem ekki hefur verið sannreynt að samfelld útsetning fyrir nokkurri skammtastærð af treprostiníli hafi varað nægilega lengi í æxlunarrannsóknum á rottum kann að vera að þær rannsóknir nægi ekki til að meta hugsanleg áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu.

Engar langvinnar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta hvort treprostiníl geti haft krabbameinsvaldandi áhrif.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríum sítrat  
Saltsýra  
Metakresól  
Natríum hýdroxíð  
Natríum klóríð  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

### 6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas  
3 ár

Eftir fyrstu opnun  
30 dagar

Við notkun lyfsins með samfelldu innrennsli undir húð

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan, eðlisfræðilegan og örverufræðilegan stöðugleika við notkun staks íláts (sprautu) af óþynntu Trepulmix sem gefið er undir húð í 72 klst. við 37°C.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluskiyrði við notkun.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Trepulmix 1 mg/ml innrennsliulyf, lausn: 10 ml glært hettuglas úr gleri, teg. I, lokað með teflonhúðuðum gúmmítappa og gulri hettu.

Trepulmix 2,5 mg/ml innrennsliulyf, lausn: 10 ml glært hettuglas úr gleri, teg. I, lokað með teflonhúðuðum gúmmítappa og blárrí hettu.

Trepulmix 5 mg/ml innrennsliulyf, lausn: 10 ml glært hettuglas úr gleri, teg. I, lokað með teflonhúðuðum gúmmítappa og grænni hettu.

Trepulmix 10 mg/ml innrennslislyf, lausn: 10 ml glært hettuglas úr gleri, teg. I, lokað með teflonhúðuðum gúmmítappa og rauðri hettu.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Lúxemborg

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 03 apríl 2020

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Nafn og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt  
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Vienna  
Austurríki

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA – 1 mg/ml**

**1. HEITI LYFS**

Trepulmix 1 mg/ml innrennslislyf, lausn

treprostiníl

**2. VIRK(T) EFNI**

1 ml af innrennslislyfi, lausn, inniheldur 1 mg af treprostiníli (sem treprostiníl natríum).

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 10 mg af treprostiníli (sem treprostiníl natríum).

**3. HJÁLPAREFNI**

Natríum sítrat, natríum klóríð, natríum hýdroxíð, saltsýra, metakresól og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn.

Inniheldur 1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Lúxemborg

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1419/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MIDI Á HETTUGLASI – 1 mg/ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Trepulmix 1 mg/ml innrennslislyf, lausn

treprostiníl

s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

10 mg/10 ml

**6. ANNAD**

SciPharm (lógó)

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA – 2,5 mg/ml****1. HEITI LYFS**

Trepulmix 2,5 mg/ml innrennslislyf, lausn

treprostiníl

**2. VIRK(T) EFNI**

1 ml af innrennslislyfi, lausn, inniheldur 2,5 mg af treprostiníli (sem treprostiníl natríum).

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 25 mg af treprostiníli (sem treprostiníl natríum).

**3. HJÁLPAEFNI**

Natríum sítrat, natríum klóríð, natríum hýdroxíð, saltsýra, metakresól og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn.

Inniheldur 1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Lúxemborg

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1419/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MIDI Á HETTUGLASI – 2,5 mg/ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Trepulmix 2,5 mg/ml innrennsliislyf, lausn

treprostiníl

s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

25 mg/10 ml

**6. ANNAD**

SciPharm (lógó)



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA – 5 mg/ml****1. HEITI LYFS**

Trepulmix 5 mg/ml innrennslislyf, lausn

treprostiníl

**2. VIRK(T) EFNI**

1 ml af innrennslislyfi, lausn, inniheldur 5 mg af treprostiníli (sem treprostiníl natríum).

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 50 mg af treprostiníli (sem treprostiníl natríum).

**3. HJÁLPAEFNI**

Natríum sítrat, natríum klóríð, natríum hýdroxíð, saltsýra, metakresól og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn.

Inniheldur 1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Lúxemborg

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1419/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MIDI Á HETTUGLASI – 5 mg/ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Trepulmix 5 mg/ml innrennslislyf, lausn

treprostiníl

s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

50 mg/10 ml

**6. ANNAD**

SciPharm (lógó)

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA – 10 mg/ml****1. HEITI LYFS**

Trepulmix 10 mg/ml innrennslislyf, lausn

treprostiníl

**2. VIRK(T) EFNI**

1 ml af innrennslislyfi, lausn, inniheldur 10 mg af treprostiníli (sem treprostiníl natríum).

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg af treprostiníli (sem treprostiníl natríum).

**3. HJÁLPAEFNI**

Natríum sítrat, natríum klóríð, natríum hýdroxíð, saltsýra, metakresól og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn.

Inniheldur 1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Lúxemborg

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1419/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MIDI Á HETTUGLASI – 10 mg/ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Trepulmix 10 mg/ml innrennslislyf, lausn

treprostiníl

s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

100 mg/10 ml

**6. ANNAD**

SciPharm (lógó)

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Trepulmix 1 mg/ml innrennslislyf, lausn**  
**Trepulmix 2,5 mg/ml innrennslislyf, lausn**  
**Trepulmix 5 mg/ml innrennslislyf, lausn**  
**Trepulmix 10 mg/ml innrennslislyf, lausn**

treprostiníl

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Trepulmix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Trepulmix
3. Hvernig nota á Trepulmix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Trepulmix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Trepulmix og við hverju það er notað**

#### **Upplýsingar um Trepulmix**

Virka innihaldsefni Trepulmix er treprostiníl.

Treprostiníl tilheyrir lyfjaflokki sem verkar á svipaðan hátt og þau prostacyklín sem eru fyrir hendi í líkamanum. Prostacyklín eru efni sem svipar til hormóna sem draga úr blóðþrýstingi með því að slaka á æðum þannig að þær vikka og hleypa blóðflæðinu greiðlegar gegnum sig. Prostacyklín geta einnig haft blóðþynningaráhrif.

#### **Við hverju er Trepulmix notað**

Trepulmix er notað til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með langvarandi segarekslungnaháþrýsting sem ekki er hægt að meðhöndla með skurðaðgerð, eða þrálátan eða endurkominn langvarandi segarekslungnaháþrýsting eftir skurðaðgerð (alvarleiki samkvæmt WHO virkniflokki III eða IV) til þess að bæta áreynslugetu og einkenni sjúkdómsins. Langvarandi segarekslungnaháþrýstingur er ástand þar sem blóðþrýstingurinn er of hár í æðunum milli hjarta og lungna og veldur mæði, sundli, þreytu, yfirliðum, hjartsláttarónotum eða óeðlilegum hjartslætti, þurrum hósta, brjóstverk og þrútnum ökkjum eða fótleggjum.

#### **Verkunarmáti Trepulmix**

Trepulmix lækkar blóðþrýsting innan lungnaslagæðarinnar með því að bæta blóðflæði og minnka vinnu fyrir hjartað. Bætt blóðflæði leiðir einnig til aukins framboðs súrefnis í líkamanum og minnkaðs álags á hjartað, sem veldur því að það starfar betur. Trepulmix bætir einkenni sem tengjast langvarandi segarekslungnaháþrýstingi og auðveldar sjúklingum með takmarkaða líkamlega virkni að stunda æfingar.



## 2. Áður en byrjað er að nota Trepulmix

### Ekki má nota Trepulmix

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur greinst með sjúkdóm sem kallast „lungnaháþrýstingur sem tengist stíflusjúkdómi í bláæðum“. Þetta er sjúkdómur þar sem æðarnar sem flytja blóð um lungnun bólga og stíflast sem veldur auknum þrýstingi í æðunum milli hjartans og lungnanna.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með hjartasjúkdóm, til dæmis:
  - hjartaáfall (hjartadrep) fyrir minna en sex mánuðum
  - miklar breytingar á hjartsláttarhraða
  - alvarlegur kransæðasjúkdómur eða óstöðug hjartaöng
  - greining hjartagalla, svo sem galli í hjartaloku sem veldur starfstruflun í hjartanu
  - hvaða hjartasjúkdómur sem er sem er ekki meðhöndlaður eða undir nánu eftirliti læknis
- ef þú ert í mikilli hættu á að fá blæðingu – til dæmis virkt magasár, áverkar eða annað ástand sem veldur blæðingu
- ef þú hefur fengið heilablóðfall á síðustu 3 mánuðum, eða hvaða aðra truflun sem er á blóðflæði til heilans

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Trepulmix er notað ef:

- þú ert með einhvern lifrarsjúkdóm
- þú ert með nýrnasjúkdóm
- þér hefur verið greint frá því að þú sért með offitu (líkamspyngdarstuðull hærri en 30 kg/m<sup>2</sup>)
- þú ert á saltskertu (natríumskertu) fæði

Meðan á meðferð með Trepulmix stendur, skaltu segja læknum:

- ef blóðþrýstingurinn lækkar (lágþrýstingur)
- ef þú finnur fyrir hraðri versnun öndunarferðleika eða þrálátum hósta (þetta getur tengst vökvæðun í lungunum eða astma eða öðru ástandi), **hafðu strax samband við lækinn**.
- ef þú færð mikla blæðingu þar sem treprostiníl getur aukið hættuna með því að koma í veg fyrir blóðstorknun

### Börn og unglingar

Ekki má nota Trepulmix fyrir börn og unglinga.

### Notkun annarra lyfja samhliða Trepulmix

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækinn vita ef þú tekur:

- lyf við **háum blóðþrýstingi** (blóðþrýstingslyf eða önnur æðavíkkandi lyf)
- lyf til þess að auka tíðni **þvagláta** (þvagræsilyf), þar með talið fúrósemíð
- lyf sem hindra **blóðstorknun** (blóðþynnandi lyf) svo sem warfarín, heparín eða lyf með köfnunarefnisoxíði
- eitthvað **bólguþandi gigtarlyf** (t.d. asetýlsalisýlsýru, íbúprófen)
- lyf sem geta aukið eða dregið úr áhrifum Trepulmix (t.d. gemfibrózíl, rifampicín, trímétóprím, deferasirox, fenýtóín, carbamazepín, fenóbarbítal, jóhannesarjurt), þar sem lækinn gæti þurft að aðlaga skammta Trepulmix

### Meðganga og brjóstagjöf

Trepulmix er ekki ráðlagt ef þú ert þunguð, þungun er fyrirhuguð eða grunur er um þungun, nema lækinn telji meðferðina bráðnauðsynlega. Öryggi þess að nota lyfið á meðgöngu hefur ekki verið staðfest.

Notkun getnaðarvarna er sterklega ráðlögð meðan á meðferð með Trepulmix stendur.

Notkun Trepulmix er ekki ráðlögð meðan barn er á bjrósti, nema lækurinn telji meðferðina bráðnaudsynlega. Ráðlagt er að hætta brjóstagjöf ef Trepulmix er ávísað, þar sem ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólk.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Trepulmix getur lækkað blóðþrýsting og þannig valdið sundli eða yfirlíði. Í slíkum tilvikum má ekki aka eða stjórna vélum og leita skal ráða hjá læknum.

### **Trepulmix inniheldur natríum**

Láttu lækurinn vita ef þú ert á saltskertu (natríumskertu) fæði. Hann mun taka tillit til þessa.

#### Trepulmix 1 mg/ml innrennslislyf, lausn

Þetta lyf inniheldur 36,8 mg natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta samsvarar 1,8% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

#### Trepulmix 2,5 mg/ml innrennslislyf, lausn

Þetta lyf inniheldur 37,3 mg natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta samsvarar 1,9% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

#### Trepulmix 5 mg/ml innrennslislyf, lausn

Þetta lyf inniheldur 39,1 mg natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta samsvarar 2,0% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

#### Trepulmix 10 mg/ml innrennslislyf, lausn

Þetta lyf inniheldur 37,4 mg natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta samsvarar 1,9% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

### **3. Hvernig nota á Trepulmix**

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Trepulmix er gefið óþynnt með samfelldu innrennsli undir húð um slönguna (holnálina) sem er komið fyrir á kviðnum eða lærinu.

Trepulmix er dælt gegnum slönguna með dælu sem unnt er að bera með sér.

Áður en þú yfirgefur sjúkrahúsið eða læknastöðina mun lækurinn láta þig vita hvernig á að gera Trepulmix tilbúið og á hvaða hraða dælan eigi að gefa þér treprostiníl. Einnig ber að láta þér í té upplýsingar um rétta notkun á dælnni og hvernig bregðast skuli við ef hún hættir að ganga. Í upplýsingunum þarf jafnframt að koma fram hvern hafa skuli samband við í neyðartilvikum.

Skolun innrennslisrásarinnar meðan hún er tengd getur valdið ofskömmun af vangá.

#### Fullorðnir sjúklingar

Trepulmix er fáanlegt sem 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml eða 10 mg/ml innrennslislyf, lausn. Lækurinn mun ákveða innrennslisraðann og skammtinn sem hentar miðað við sjúkdóminn.

#### Aldraðir sjúklingar

Ekki er þörf á því að breyta skömmtum fyrir þennan hóp sjúklinga.

#### Sjúklingar með lifrar- eða nýrnasjúkdóm

Lækurinn mun ákveða innrennslisraðann og skammtinn sem hentar miðað við sjúkdóminn.

### Innrennslisshraði

Draga má úr innrennslisshraðanum eða auka hann eftir því sem hentar hverjum og einum, **aðeins undir eftirliti læknis**.

Markmiðið með því að aðlaga innrennslisshraðann er að finna gagnlegan viðhaldshraða sem bætir einkenni langvarandi segarekslungnaháþrýstings en heldur um leið í lágmarki öllum aukaverkunum.

Ef einkennin aukast eða þörf er á algerrri hvíld, sjúklingur er rúmfastur eða bundinn við stól, eða ef öll líkamsáreynsla veldur óþægindum og einkennin koma fram í hvíld, má ekki auka skammtinn án samráðs við lækni. Vera kann að Trepulmix dugi ekki lengur til að meðhöndla sjúkdóminn og þörf gæti verið á annarri meðferð.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef of stór skammtur af Trepulmix er notaður fyrir slysn, gætu komið fram ógleði, uppköst, niðurgangur, lágur blóðþrýstingur (sundl, vægur svimi eða yfirlið), roði í húð og/eða höfuðverkir.

Ef einhver þessara einkenna verða svæsin skaltu strax hafa samband við lækinn eða sjúkrahús. Læknirinn gæti minnkað skammt eða hætt innrennslismeðferðinni þangað til einkennin líða hjá. Meðferð með Trepulmix innrennslislyfi, lausn, verður svo hafin að nýju með skömmtum sem læknirinn ráðleggur.

### **Ef hætt er að nota Trepulmix**

Ávallt skal nota Trepulmix samkvæmt fyrirmælum læknisins eða sérfræðings á sjúkrahúsi. Ekki skal hætta að taka Trepulmix nema læknirinn hafi ráðlagt það.

Ef skyndilega er hætt að nota Trepulmix eða snögglega er dregið úr skammtinum gæti það valdið því að lungnaháþrýstingurinn taki sig upp og sjúkdómurinn versni hratt og alvarlega.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- æðavíkkun
- verkur við innrennslisstaðinn
- viðbrögð við innrennslisstaðinn
- blæðing eða mar við innrennslisstaðinn
- höfuðverkur
- ógleði
- niðurgangur
- kjálkaverkur

### Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sundl
- vægur svimi eða yfirlið vegna lágþrýstings
- húðútbrot
- vöðvaverkur
- liðverkur
- bólga í fótum, ökklum, fótleggjum eða vökvasöfnun
- hitakóf
- verkur í handleggjum og/eða fótleggjum

### Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólga í augnlökum
- meltingartruflanir
- uppköst
- kláði í húð
- útbrot
- bakverkur
- minnkuð matarlyst
- þreyta

### Aðrar mögulegar aukaverkanir sem hafa komið fram hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting

- blæðingartilvik, svo sem blóðnasir, blóðugur hósti, blóð í þvagi, blæðing í gómum, blóð í hægðum.

### Aðrar mögulegar aukaverkanir sem hafa komið fram við notkun hjá sjúklingum

- sýking á innrennslisstað
- graftarkýli á innrennslisstað
- fækkun blóðstorknunarfrumna (blóðflagna) í blóðinu (blóðflagnafæð)
- beinverkur
- húðútbrot og mislitun húðar eða upplyftir nabbar
- sýking í vef undir húðinni (húðbeðsbólga)

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).\* Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Trepulmix**

### **Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Nota þarf Trepulmix hettuglas eða farga því innan 30 daga frá því að það er fyrst opnað.

Við stöðugt innrennsli undir húð þarf að nota stakt ílát (sprautu) með óþynntu Trepulmix innan 72 klst.

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir einhverjum skemmdum á hettuglasinu, mislitun eða öðru til marks um niðurbrot.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Trepulmix inniheldur**

Virka innihaldsefnið er treprostíní

Trepulmix 1 mg/ml innrennslislyf, lausn:

Hver ml af lausn inniheldur 1 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).

Hvert 10 ml hettuglas með lausn inniheldur 10 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).

Trepulmix 2,5 mg/ml innrennslislyf, lausn:

Hver ml af lausn inniheldur 2,5 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).

Hvert 10 ml hettuglas með lausn inniheldur 25 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).

Trepulmix 5 mg/ml innrennslislyf, lausn:

Hver ml af lausn inniheldur 5 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).

Hvert 10 ml hettuglas með lausn inniheldur 50 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).

Trepulmix 1 mg/ml innrennslislyf, lausn:

Hver ml af lausn inniheldur 10 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).

Hvert 10 ml hettuglas með lausn inniheldur 100 mg af treprostiníli (sem natríumsalt).

Önnur innihaldsefni eru:

Natríum sítrat, natríum klóríð, natríum hýdroxíð, saltsýra, metakresól og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Trepulmix inniheldur natríum“.

**Lýsing á útliti Trepulmix og pakkningastærðir**

Trepulmix er tær litlaus eða fölgul lausn, fáanlegt í 10 ml glæru hettuglasi úr gleri, lokað með gúmmítappa og litaðri hettu.

Trepulmix 1 mg/ml innrennslislyf, lausn

Trepulmix 1 mg/ml innrennslislyf, lausn, er með gula gúmmíhettu.

Trepulmix 2,5 mg/ml innrennslislyf, lausn

Trepulmix 2,5 mg/ml innrennslislyf, lausn, er með bláa gúmmíhettu.

Trepulmix 5 mg/ml innrennslislyf, lausn

Trepulmix 5 mg/ml innrennslislyf, lausn, er með græna gúmmíhettu.

Trepulmix 10 mg/ml innrennslislyf, lausn

Trepulmix 10 mg/ml innrennslislyf, lausn, er með rauða gúmmíhettu.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Lúxemborg

**Framleiðandi**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Vienna  
Austurríki

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**Κύπρος**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)  
Τηλ: + 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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.