

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).

Apuaine, jonka 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).

Apuaine, jonka 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).

Apuaine, jonka 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).

Apuaine, jonka 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-ilmiönä 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 pienemmillä 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.

Iäkkäät potilaat

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

Lihavat potilaat

Lihavien potilaiden (joiden paino on ≥ 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 tromboembolisen keuhkoverenpainetaudin hoitoon.

Antotapa

Trepulmix annetaan ihon alle laimentamatta jatkuvana infuusiona ihonalaisen subkutaanikatettrin 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 ± 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

Annos (ng/kg/min)	Potilaan paino (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

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 -infuusion antonopeudesta eripainoisille potilaille; suurin annos on 80 ng/kg/min.

Taulukko 1–3:

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

Annos (ng/kg/min)	Potilaan paino (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

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 -infuusion antonopeudesta eripainoisille potilaille; suurin annos on 155 ng/kg/min.

Taulukko 1–4:

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

Annos (ng/kg/min)	Potilaan paino (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

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 kestopumpun 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 ahtauttavan 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 verihitaleiden aggregaatiota (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Hoidon keskeyttäminen

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

Erityispotilasryhmät

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).

Samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet

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

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

Natriumsisältö

Trepulmix 1 mg/ml infuusioneste, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 36,8 mg natriumia per 10 ml:n injektioampulli (1 mg/ml), joka 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 per 10 ml:n injektioampulli (2,5 mg/ml), joka 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 per 10 ml:n injektioampulli (5 mg/ml), joka 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 per 10 ml:n injektioampulli (10 mg/ml), joka vastaa 1,9 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

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) -entsyymin indusoijien/estäjien samanaikainen käyttö

Gemfibrotsiili ja muut CYP2C8:n estäjät

Ihmisten farmakokineettiset tutkimukset suun kautta otettavalla treprostiniilidiolamiinilla osoittivat, että sytokromi P450 (CYP2C8) -entsyymin estäjän, 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.

Rifampisiinin 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 rifampisiinin 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) suoritetussa 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) suoritetussa 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

Trepulmix-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita, kun hoito aloitetaan tai annosta muutetaan. Hoidon aloittamiseen tai annostuksen muutoksiin 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 ($< 1/10\ 000$).

Elinluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Yleinen
Silmät	Silmäluomien turvotus	Melko harvinainen
Sydän	Vasodilataatio	Hyvin yleinen
	Hypotensio	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Dyspepsia	Melko harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Yleinen
	Kutina	Melko harvinainen
	Eksanteema	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Leukakipu	Hyvin yleinen
	Lihaskipu, nivelkipu	Yleinen
	Raajakipu	Yleinen
	Selkäkipu	Melko harvinainen
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan reaktio, verenvuoto tai hematooma	Hyvin yleinen
	Infuusiokohdan absessi	Yleinen
	Infuusiokohdan infektio	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 verenpainetautiä 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: 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. Terveydenhuollon 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 lääkäriä 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 verihiutaleiden 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 vakioannoksen infuusio. 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 pidentymisen 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 elämänlaatupistemäärissä, 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 [BMI] > 30 kg/m²) 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 ¹⁴C-leimatulla radioaktiivisella treprostiniililla tehdyssä tutkimuksessa ihonalaisesti annettusta radioaktiivisesta 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 annettusta 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_{0–24 h}-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).

Läkkäät potilaat

Yhdistettyjen tutkimusten monimuuttuja-analysissä 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 treprostiniilinatriuminfuusiot 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 ≥ 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

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio

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.

Käyttökuntoon saatetun avatun lääkevalmisteen säilytys, 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

tyypin I kirkkaasta lasista valmistettu 10 ml:n injektio-pullo, joka on sinetöity teflonpäällysteisellä kumitulpalla ja varustettu sinisellä korkilla.

Trepulmix 5 mg/ml infuusioneste, liuos

tyypin I kirkkaasta lasista valmistettu 10 ml:n injektio-pullo, joka on sinetöity teflonpäällysteisellä kumitulpalla ja varustettu vihreällä korkilla.

Trepulmix 10 mg/ml infuusioneste, liuos

tyypin I kirkkaasta lasista valmistettu 10 ml:n injektio-pullo, joka on sinetöity teflonpäällysteisellä kumitulpalla ja varustettu punaisella korkilla.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektio-pullon.

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03. huhtikuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://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 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 lääkevalmisteiden 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 moduulissa 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

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

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 – 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 YKSIKKÖINÄ

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

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

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 – 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 TUOTEKODIT>

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 injektioampulli 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 injektioampulli

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

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

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 – 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 injektioampulli 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 injektioampulli

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

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

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

treprostiniili

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 treprostiniili.

Treprostiniili 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 epävakaa rasisusrintakipu
 - 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/m²)
- 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, fenytolamiini, 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 sinulle 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 pyörtyminen), ihon punoitusta ja/tai päänsärkyä.

Jos jokin näistä oireista pahenee vaikeaksi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan. Lääkäri voi pienentää infuusiannon 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
- päänsärky
- pahoinvointi
- ripuli
- leukakipu.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- huimaus
- pyöräytyminen tai pyörtyminen alhaisen verenpaineen vuoksi
- ihottumat
- infuusiokohdan infektio
- infuusiokohdan märkäpesäke (absessi)
- lihaskipu
- nivelkipu
- jalkaterien, nilkkojen tai säärtien turvotus tai nesteen kertyminen elimistöön
- kuumat aallot

- kipu käsivarsissa ja/tai säärissä

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:

- veren hyytymiseen osallistuvien verisolujen (verihiutaleiden) määrän väheneminen (trombosytopenia)
- luukipu
- ihottuma, johon liittyy ihon värimuutoksia tai koholla olevia näppyliöitä
- 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 lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

Jatkuvan ihonalaisen infuusion aikana yksittäinen laimentamatonta 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.