

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trepulmix 1 mg/ml oplossing voor infusie
Trepulmix 2,5 mg/ml oplossing voor infusie
Trepulmix 5 mg/ml oplossing voor infusie
Trepulmix 10 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Trepulmix 1 mg/ml oplossing voor infusie

Eén ml oplossing bevat 1 mg treprostinil (als natriumzout).
Elke injectieflacon van 10 ml bevat 10 mg treprostinil (als natriumzout).

Hulpstof met bekend effect

Eén injectieflacon van 10 ml bevat 36,8 mg (1,60 mmol) natrium.

Trepulmix 2,5 mg/ml oplossing voor infusie

Eén ml oplossing bevat 2,5 mg treprostinil (als natriumzout).
Eén injectieflacon van 10 ml bevat 25 mg treprostinil (als natriumzout).

Hulpstof met bekend effect

Eén injectieflacon van 10 ml bevat 37,3 mg (1,62 mmol) natrium.

Trepulmix 5 mg/ml oplossing voor infusie

Eén ml oplossing bevat 5 mg treprostinil (als natriumzout).
Elke injectieflacon van 10 ml bevat 50 mg treprostinil (als natriumzout).

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 39,1 mg (1,70 mmol) natrium.

Trepulmix 10 mg/ml oplossing voor infusie

Eén ml oplossing bevat 10 mg treprostinil (als natriumzout).
Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg treprostinil (als natriumzout).

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 37,4 mg (1,63 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes met een pH van 6,0 – 7,2 en een osmolaliteit tussen 253 en 284 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trepulmix is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met functionele klasse III of IV volgens de WHO-classificatie en:

- inoperabele chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH), of
- aanhoudende of terugkerende CTEPH na chirurgische behandeling om de inspanningscapaciteit te verbeteren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Trepulmix mag alleen worden gestart en gecontroleerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van pulmonale hypertensie. De behandeling moet worden gestart onder nauwlettend medisch toezicht in een medische omgeving waar intensieve zorg kan worden geboden.

Dosering

De aanbevolen aanvangsinfusiesnelheid is 1,25 ng/kg/min. Als deze aanvangsdosis slecht wordt verdragen, moet de infusiesnelheid worden verlaagd tot 0,625 ng/kg/min.

Dosisaanpassingen

Gedurende de eerste vier weken van de behandeling moet de infusiesnelheid onder medisch toezicht worden verhoogd in stappen van maximaal 1,25 ng/kg/min per week en vervolgens in stappen van maximaal 2,5 ng/kg/min per week.

De dosis moet op individuele basis en onder medisch toezicht worden aangepast om een onderhoudsdosis te bereiken waarbij de symptomen afnemen en die door de patiënt wordt verdragen.

Tijdens de follow-upfase van een klinische proef bij patiënten met CTEPH bedroegen de bereikte gemiddelde doses na 12 maanden 31 ng/kg/min, na 24 maanden 33 ng/kg/min en na 48 maanden 39 ng/kg/min. De in de klinische proef waargenomen maximumdoses bedroegen respectievelijk 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min en 50 ng/kg/min.

Abrupte stopzetting of een plotselinge duidelijke verlaging van de dosis treprostinil kan leiden tot een rebound van symptomen van chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie. Daarom wordt aanbevolen onderbreking van de behandeling met treprostinil te vermijden en de infusie na een abrupte onbedoelde dosisverlaging of onderbreking zo snel mogelijk te hervatten. De optimale strategie voor hervatting van de infusie met treprostinil moet per geval worden vastgesteld door medisch gekwalificeerd personeel. Na een onderbreking van maximaal 4 uur kan de infusie met treprostinil in de meeste gevallen met dezelfde dosering worden hervat; bij onderbrekingen tot 24 uur kan een dosisverlaging van maximaal 50% van de meest recente dosis nodig zijn, met een daaropvolgende optitratie tot de klinisch werkzame dosis. Bij langere onderbrekingsperiodes kan het nodig zijn de dosis treprostinil opnieuw te titreren vanaf nog lagere stroomsnelheden. De toediening van treprostinil moet in alle gevallen onder medisch toezicht worden hervat.

Bijzondere populaties

Leverinsufficiëntie

De aanvangsdosis Trepulmix moet worden verlaagd tot 0,625 ng/kg/min en voorzichtigheid is geboden bij incrementele dosisverhogingen (zie rubriek 5.2). De stappen kunnen worden verlaagd tot 0,625 ng/kg/min per dosisverhoging; de definitieve beslissing over de dosisverhogingen dient naar inzicht van de behandelend arts te worden genomen.

Let erop dat “ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C)” wordt vermeld als contra-indicatie voor het gebruik van treprostinil (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Aangezien er geen klinische onderzoeken zijn uitgevoerd met patiënten met nierinsufficiëntie, zijn er geen behandelingsaanbevelingen vastgesteld voor patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien treprostinil en de metabolieten ervan voornamelijk via de urinewegen worden uitgescheiden, is voorzichtigheid geboden wanneer patiënten met nierinsufficiëntie worden behandeld, om schadelijke gevolgen in verband met de mogelijke toename van de systemische blootstelling te voorkomen.

Ouderen

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij ouderen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van oudere patiënten vanwege de hogere incidentie van lever- en/of nierinsufficiëntie.

Patiënten met obesitas

De behandeling van patiënten met obesitas (gewicht $\geq$ 30% boven het ideale gewicht) moet worden gestart en verhoogd met doses die worden berekend op basis van hun ideale gewicht. Zie rubriek 5.2 voor meer informatie.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van treprostinil bij kinderen en jongeren tot 18 jaar voor de indicatie CTEPH.

Wijze van toediening

Trepulmix is voor subcutaan gebruik. Het wordt onverdund toegediend door middel van continue infusie via een subcutane katheter met behulp van een ambulante infuuspomp.

De voor de behandeling verantwoordelijke professionele zorgverlener moet ervoor zorgen dat de patiënt volledig getraind en bekwaam is om het gekozen infusiesysteem te gebruiken. Alle patiënten moeten worden getraind in het gereedmaken van het infusiereservoir met treprostinil en het primen van de infuuslijn en de aansluiting. Er dienen schriftelijke instructies van de fabrikant van de pomp of specifiek afgestemd advies van de voorschrijvende arts aan de patiënt te worden verstrekt. Dit omvat de vereiste normale handelingen in verband met de toediening van het geneesmiddel, advies over het omgaan met occlusies en andere pompalarmen en contactgegevens voor noodgevallen.

Om onderbrekingen van de geneesmiddelaafgifte te vermijden, moet de patiënt beschikken over een reserve-infuuspomp en subcutane infusiesets voor het geval de toedieningsapparatuur defect raakt.

De ambulante infuuspomp die wordt gebruikt voor subcutane toediening van onverdunde Trepulmix, moet:

- klein en licht van gewicht zijn;
- de mogelijkheid bieden om de infusiesnelheid aan te passen in stappen van 0,002 ml/u of minder;
- uitgerust zijn met een alarm om te waarschuwen voor occlusie, lage batterijspanning, programmeerfouten en technische storingen;
- nauwkeurig zijn tot op +/- 6% van de geprogrammeerde afgiftesnelheid;
- positief drukgedreven (continu of gepulseerd) zijn.

Het reservoir moet vervaardigd zijn van polypropyleen of glas.

Patiënten moeten grondig worden getraind in het gebruik en het programmeren van de pomp en het aansluiten van en de zorg voor de infusieset.

Het doorspoelen van de infuuslijn terwijl deze op de patiënt is aangesloten, kan tot onbedoelde overdosering leiden. Zie rubriek 4.9 van dit document voor meer informatie over de symptomen en de behandeling van overdosering.

Trepulmix is verkrijgbaar in concentraties van 1, 2,5, 5 en 10 mg/ml.

Voor subcutane infusie wordt Trepulmix zonder verdere verdunning toegediend bij een berekende subcutane-infusiesnelheid (ml/u) die is gebaseerd op de dosis (ng/kg/min), het gewicht (kg) van de patiënt en de sterkte (mg/ml) van de gebruikte injectieflacon met Trepulmix. Tijdens het gebruik kan één enkel reservoir (injectiespuit) met onverdunde Trepulmix gedurende maximaal 14 dagen bij 37 °C worden toegediend. De subcutane-infusiesnelheid wordt berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\text{Subcutane-infusiesnelheid (ml/u)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Gewicht (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Sterkte Trepulmix-injectieflacon (mg/ml)}}$$

*Conversiefactor 0,00006 = 60 min/uur x 0,000001 mg/ng

Om rekenfouten als gevolg van de complexe formule te vermijden, wordt u verzocht de onderstaande tabellen voor de berekening van de dosis te raadplegen. Voor elke sterkte van het geneesmiddel is een dosisberekeningstabel beschikbaar.

Hieronder volgen voorbeeldberekeningen voor *subcutane infusie*:

Voorbeeld 1:

Voor iemand van 60 kg die injectieflacons met een sterkte van 1 mg/ml Trepulmix gebruikt, met een aanbevolen aanvangsdosis van 1,25 ng/kg/min, wordt de infusiesnelheid als volgt berekend:

$$\text{Subcutane-infusiesnelheid (ml/u)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/u}$$

Voorbeeld 2:

Voor iemand van 65 kg die injectieflacons met een sterkte van 5 mg/ml Trepulmix gebruikt, met een dosis van 40 ng/kg/min, wordt de infusiesnelheid als volgt berekend:

$$\text{Subcutane-infusiesnelheid (ml/u)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/u}$$

Tabel 1-1 bevat aanwijzingen voor subcutane-infusiesnelheden van Trepulmix 1 mg/ml voor patiënten met verschillende lichaamsgewichten, die overeenkomen met doses tot 42,5 ng/kg/min.

Tabel 1-1:

Instelling van de infusiesnelheid van een subcutane pomp (ml/u) voor Trepulmix 1 mg/ml

		Gewicht patiënt (kg)															
Dosis (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

Tabel 1-2 bevat aanwijzingen voor subcutane-infusiesnelheden van Trepulmix 2,5 mg/ml voor patiënten met verschillende lichaamsgewichten, die overeenkomen met doses tot 42,5 ng/kg/min.

Tabel 1-2:

Instelling van de infusiesnelheid van een subcutane pomp (ml/u) voor Trepulmix 2,5 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Gewicht patiënt (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	0,033	0,035	0,037
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

Tabel 1-3 bevat aanwijzingen voor subcutane-infusiesnelheden van Trepulmix 5 mg/ml voor patiënten met verschillende lichaamsgewichten, die overeenkomen met doses tot 80 ng/kg/min.

Tabel 1-3:

Instelling van de infusiesnelheid van een subcutane pomp (ml/u) voor Trepulmix 5 mg/ml

Dosis (ng/kg/min)	Gewicht patiënt (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

Tabel 1-4 bevat aanwijzingen voor subcutane-infusiesnelheden van Trepulmix 10 mg/ml voor patiënten met verschillende lichaamsgewichten, die overeenkomen met doses tot 155 ng/kg/min.

Tabel 1-4:

Instelling van de infusiesnelheid van een subcutane pomp (ml/u) voor Trepulmix 10 mg/ml

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Pulmonale veno-occlusieve ziekte.
- Ernstig gedecompenseerd linkszijdig hartfalen.
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C).
- Actieve gastro-intestinale ulcus, intracraniele bloeding, gastro-intestinaal letsel of andere gastro-intestinale bloeding.
- Aangeboren of verworven hartklepgebreken met klinisch relevante myocardi-disfunctie die niet in verband staan met pulmonale hypertensie.
- Ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina pectoris.
- Myocardinfarct gedurende de afgelopen zes maanden.
- Ernstige aritmie.
- Cerebrovasculaire accidenten (bijvoorbeeld voorbijgaande ischemische aanval, beroerte) gedurende de afgelopen drie maanden.
- Gelijktijdige toediening met andere prostanoiden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene behandeling

Bij het nemen van de beslissing om een behandeling met treprostinil te starten moet er rekening mee worden gehouden dat de continue infusie zeer waarschijnlijk gedurende een langere periode zal moeten worden voortgezet. Daarom moet zorgvuldig worden overwogen of de patiënt bereid is akkoord te gaan met de aanwezigheid van een verblijfskatheter en een infuussysteem en hier verantwoordelijk voor te zijn. Het voor de behandeling verantwoordelijke klinische team moet ervoor zorgen dat de patiënt volledig getraind en bekwaam is om het gekozen infusiesysteem te gebruiken (zie rubriek 4.2).

Treprostinil is een krachtige pulmonale en systemische vasodilator. Bij patiënten met een lage systemische arteriële druk kan de behandeling met treprostinil het risico op systemische hypotensie verhogen. Behandeling wordt afgeraden bij patiënten met een systolische arteriële druk van minder dan 85 mmHg.

Het wordt aanbevolen bij elke dosiswijziging de systemische bloeddruk en de hartslag te controleren, met instructies om de infusie stop te zetten als er symptomen van hypotensie optreden of wanneer een systolische bloeddruk van 85 mmHg of lager wordt gemeten.

Als tijdens de behandeling met treprostinil bij een patiënt longoedeem optreedt, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat gelijktijdig pulmonale veno-occlusieve ziekte optreedt. De behandeling moet dan worden stopgezet omdat pulmonale veno-occlusieve ziekte een contra-indicatie is voor de behandeling met treprostinil (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden in situaties waarin treprostinil het risico op bloedingen kan vergroten doordat de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Stopzetting

Abrupte stopzetting of een plotselinge duidelijke verlaging van de dosis treprostinil kan leiden tot een rebound van de pulmonale hypertensie (zie rubriek 4.2).

Bijzondere populaties

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie moeten nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Aangezien treprostinil en de metabolieten ervan voornamelijk via de urinewegen worden uitgescheiden, is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie, om schadelijke gevolgen in verband met de mogelijke toename van de systemische blootstelling te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige medicatie

Gelijktijdige toediening van cytochroom P450 (CYP2C8)-enzymremmers (zoals gemfibrozil) kan leiden tot een verhoogde blootstelling (zowel C_{max} als AUC) aan treprostinil. Een verhoogde blootstelling leidt waarschijnlijk tot meer bijwerkingen gerelateerd aan de toediening van treprostinil. Daarom moet een dosisverlaging worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van CYP2C8-enzyminductoren (zoals rifampicine) kan leiden tot een verminderde blootstelling aan treprostinil. Bij een verminderde blootstelling treedt waarschijnlijk een daling van de klinische werkzaamheid op. Daarom moet een hogere dosis treprostinil worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Natriumgehalte

Trepulmix 1 mg/ml oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 36,8 mg natrium per 10 ml-injectieflacon met 1 mg/ml, wat overeenkomt met 1,8% van de door de WHO aanbevolen dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Trepulmix 2,5 mg/ml oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 37,3 mg natrium per 10 ml-injectieflacon met 2,5 mg/ml, wat overeenkomt met 1,9% van de door de WHO aanbevolen dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Trepulmix 5 mg/ml oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 39,1 mg natrium per 10 ml-injectieflacon met 5 mg/ml, wat overeenkomt met 2,0% van de door de WHO aanbevolen dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Trepulmix 10 mg/ml oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 37,4 mg natrium per 10 ml-injectieflacon met 10 mg/ml, wat overeenkomt met 1,9% van de door de WHO aanbevolen dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Patiënten met een natriumarm dieet moeten hiermee rekening houden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening met diuretica, antihypertensiva of andere vasodilatoren

Gelijktijdig gebruik van treprostinil en diuretica, antihypertensiva of andere vasodilatoren vergroot het risico op systemische hypotensie.

Gelijktijdige toediening met bloedplaatjesaggregatieremmers, waaronder NSAID's en anticoagulantia

Treprostinil kan de bloedplaatjesfunctie remmen. Gelijktijdig gebruik van treprostinil en bloedplaatjesaggregatieremmers, waaronder NSAID's, stikstofmonoxidedonoren en anticoagulantia, kunnen het risico op bloeding verhogen. Patiënten die anticoagulantia gebruiken, moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik van andere bloedplaatjesaggregatieremmers bij patiënten die anticoagulantia gebruiken, moet worden vermeden.

Gelijktijdige toediening met cytochroom P450 (CYP2C8)-enzyminductoren/remmers

Gemfibrozil – en andere CYP2C8-remmers

Farmacokinetische onderzoeken bij mensen met orale treprostinildioline duiden erop dat gelijktijdige toediening van de cytochroom P450 (CYP2C8)-enzymremmer gemfibrozil de blootstelling (zowel C_{max} als AUC) aan treprostinil verdubbelt. Als na de titratiefase een CYP2C8-remmer (bijvoorbeeld gemfibrozil, trimethoprim of deferasirox) wordt toegevoegd of weggelaten als onderdeel van de behandeling van de patiënt, moet aanpassing van de dosis treprostinil worden overwogen.

Rifampicine – en andere CYP2C8-inductoren

Farmacokinetische onderzoeken bij mensen met orale treprostinildioline duiden erop dat gelijktijdige toediening van de CYP2C8-enzyminductor rifampicine leidde tot een daling (van ongeveer 20%) van de blootstelling aan treprostinil. Als na de titratiefase rifampicine wordt toegevoegd of weggelaten als onderdeel van de behandeling van de patiënt, moet aanpassing van de dosis treprostinil worden overwogen.

Ook andere CYP2C8-inductoren (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) kunnen leiden tot een verminderde blootstelling aan treprostinil. Als na de titratiefase een CYP2C8-remmer wordt toegevoegd of weggelaten als onderdeel van de behandeling van de patiënt, moet aanpassing van de dosis treprostinil worden overwogen.

Gelijktijdige toediening met bosentan

In een farmacokinetisch onderzoek bij mensen, waarin bosentan (250 mg/dag) en treprostinildiolamine (orale dosis van 2 mg/dag) gelijktijdig werden toegediend, werd geen farmacokinetische interactie tussen treprostinil en bosentan waargenomen.

Gelijktijdige toediening met sildenafil

In een farmacokinetisch onderzoek bij mensen, waarin sildenafil (60 mg/dag) en treprostinildiolamine (orale dosis van 2 mg/dag) gelijktijdig werden toegediend, werd geen farmacokinetische interactie tussen treprostinil en sildenafil waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens over het gebruik van treprostinil bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft effecten op de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Treprostinil mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Anticonceptie wordt aanbevolen tijdens de behandeling met treprostinil.

Borstvoeding

Het is niet bekend of treprostinil in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vrouwen die borstvoeding geven en die treprostinil gebruiken, moet worden geadviseerd de borstvoeding te staken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Trepulmix heeft bij aanvang van de behandeling of bij dosisaanpassingen een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De aanvang van de behandeling of dosisaanpassingen kunnen gepaard gaan met bijwerkingen zoals symptomatische systemische hypotensie of duizeligheid, die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Naast de lokale effecten als gevolg van de toediening van treprostinil via subcutane infusie zoals pijn op de infusieplaats en reacties op de infusieplaats, staan de bijwerkingen van treprostinil in verband met de farmacologische eigenschappen van prostacyclinen.

Tabel met overzicht van de bijwerkingen

De bijwerkingen worden weergegeven als MedDRA-voorkeurstermen volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. De incidentie van de onderstaande bijwerkingen wordt uitgedrukt op basis van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Incidentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak

	Duizeligheid	Vaak
Oogaandoeningen	Ooglidoedeem	Soms
Hartaandoeningen	Vasodilatatie	Zeer vaak
	Hypotensie	Vaak
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak
	Dyspepsie	Soms
	Braken	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Vaak
	Pruritus	Soms
	Exantheem	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Kaakpijn	Zeer vaak
	Myalgie, artralgie	Vaak
	Pijn in ledematen	Vaak
	Rugpijn	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de infusieplaats, reactie op de infusieplaats, bloeding of hematoom	Zeer vaak
	Abces op infuusplaats	Vaak
	Infectie van infuusplaats	Vaak
	Oedeem	Vaak
	Blozen	Vaak
	Verminderde eetlust	Soms
	Vermoeidheid	Soms

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingsvoorvallen

Vanwege de effecten van treprostinil op de bloedplaatjesaggregatie kan het risico op bloedingen toenemen, zoals blijkt uit een verhoogde incidentie van epistaxis en gastro-intestinale bloedingen (waaronder gastro-intestinale hemorragie, rectale hemorragie, tandvlesbloeding en melaena) in gecontroleerde klinische onderzoeken naar pulmonale arteriële hypertensie (PAH).

In de klinische praktijk waargenomen voorvallen:

Naast de bijwerkingen die werden gemeld in klinische proeven met PAH-patiënten, werden de volgende voorvallen vastgesteld tijdens het gebruik van treprostinil na goedkeuring bij andere indicaties. Omdat de vrijwillige meldingen afkomstig zijn van een populatie waarvan de omvang onbekend is, kunnen er geen schattingen van de frequentie worden gemaakt. De volgende voorvallen werden gemeld: trombocytopenie, botpijn.

Daarnaast werden gegeneraliseerde huiduitslag, soms maculeus of papuleus van aard, en cellulitis gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering met treprostinil zijn blozen, hoofdpijn, hypotensie, misselijkheid, braken en diarree. Patiënten die symptomen van overdosering ondervinden, moeten, na overleg met hun arts, de dosis treprostinil onmiddellijk verlagen, afhankelijk van de ernst van de symptomen, totdat de symptomen van overdosering verdwenen zijn. Hervatting van de toediening van de dosis dient plaats te vinden onder medisch toezicht. Hierbij is voorzichtigheid geboden en moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd op terugkeer van ongewenste symptomen.

Er is geen antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische middelen, bloedplaatjesaggregatieremmers met uitzondering van heparine
ATC-code: B01AC21

Werkingsmechanisme

Treprostinil is een prostacycline-analoog.

Het middel heeft een direct vasodilatatie-effect op de pulmonale en systemische arteriële circulatie en remt de bloedplaatjesaggregatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een gerandomiseerde, multicentrische, gecontroleerde klinische studie werden in totaal 105 mannelijke (53,3%) en vrouwelijke (46,7%) volwassen patiënten met niet-operabele CTEPH of aanhoudende of terugkerende CTEPH na pulmonale endarterectomie (18-88 jaar oud, gemiddelde leeftijd 64 jaar) behandeld. De patiënten moesten een als ernstig geclassificeerde CTEPH hebben, zoals vastgesteld op basis van een niet-aangemoedigde 6-minuten-wandeltest (6MWT) van 150 m tot 400 m, en een functionele klasse III of IV volgens de Wereldgezondheidsorganisatie/*New York Heart Association* (WHO/NYHA). De patiënten werden ingedeeld in twee treprostinil-behandelgroepen (53 patiënten met een hoge dosis en 52 patiënten met een lage dosis, die gedurende in totaal 24 weken werden behandeld met subcutane infusie). In de groep met een hoge dosis kregen patiënten via een infusiepomp een subcutane dosis die werd verhoogd van ongeveer 1 tot een doeldosis van ongeveer 30 ng/kg/min gedurende de eerste 12 weken, gevolgd door 12 weken stabiele perfusie; in de groep met een lage dosis bedroeg de doeldosis ongeveer 3 ng/kg/min volgens hetzelfde schema.

De primaire werkzaamheidsanalyse was gebaseerd op het individuele verschil tussen de 6MWT-gegevens bij baseline en na 24 weken. Treprostinil verbeterde de 6-minuten-wandelaafstand (6MWT) (6-minuten-wandeltest: baseline ten opzichte van 24 weken behandeling) met een gemiddelde van 45,43 m in de groep met een hoge dosis ten opzichte van 3,83 m in de groep met een lage dosis ($p < 0,05$, ANCOVA). Exploratieve secundaire werkzaamheidsmaatregelen (lage dosis t.o.v. hoge dosis) na 24 weken behandeling wezen op significante verbeteringen in de functionele klasse van de *New York Heart Association* (NYHA), hemodynamische parameters (gemiddelde pulmonale vaatweerstand, gemiddelde pulmonale arteriële druk, gemiddelde cardiale output en gemiddelde cardiale index) en mediane pro-BNP (pro-breinnatriuretische peptidewaarden) in het voordeel van de groep met een hoge dosis. Er werden geen significante verschillen tussen de twee testgroepen waargenomen wat betreft het aantal patiënten met een 'klinische verslechtering', gedefinieerd als een vermindering van 6MWT van 20% ten opzichte van baseline, verslechtering van de NYHA-functieklasse en/of opname in het ziekenhuis als gevolg van CTEPH en de behoefte aan aanvullende specifieke behandeling van pulmonale hypertensie. Bij een hoge dosis treprostinil werden geen significante veranderingen waargenomen in de Borg-dyspneuscore (gemeten tijdens de 6MWT) of de totale kwaliteit-van-leven-score op basis van de *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Bij mensen worden 'steady state'-plasmaconcentraties meestal binnen 15 tot 18 uur na aanvang van de subcutane of intraveneuze infusie van treprostinil bereikt. 'Steady state'-plasmaconcentraties van treprostinil zijn dosisproportioneel bij infusiesnelheden van 2,5 tot 125 ng/kg/min.

De gemiddelde schijnbare eliminatiehalfwaardetijd na subcutane toediening varieerde van 1,32 tot 1,42 uur na infusie gedurende 6 uur, 4,61 uur na infusie gedurende 72 uur en 2,93 uur na infusie gedurende ten minste drie weken. Het gemiddelde distributievolume voor treprostinil varieerde van 1,11 tot 1,22 l/kg en de plasmaklaring varieerde van 586,2 tot 646,9 ml/kg/u. De klaring is lager bij proefpersonen met obesitas (*body mass index* (BMI) > 30 kg/m²).

In een zeven dagen durend chronisch farmacokinetisch onderzoek bij 14 gezonde vrijwilligers met doses treprostinil variërend van 2,5 tot 15 ng/kg/min toegediend via subcutane infusie, bereikten de 'steady state'-plasmaconcentraties van treprostinil tweemaal piekwaarden (respectievelijk om 01.00 uur en 10.00 uur) en tweemaal dalwaarden (respectievelijk om 07.00 uur en 16.00 uur). De piekconcentraties waren ongeveer 20% tot 30% hoger dan de dalconcentraties.

Eliminatie

In een onderzoek onder gezonde vrijwilligers die [¹⁴C]-radioactief treprostinil gebruikten, werd over een periode van 224 uur in de urine en de feces respectievelijk 78,6% en 13,4% van de subcutane radioactieve dosis teruggevonden. Er werd geen enkele belangrijke metaboliet waargenomen. In de urine werden vijf metabolieten aangetroffen, variërend van 10,2% tot 15,5% van de toegediende dosis. Deze vijf metabolieten waren samen goed voor 64,4%. Drie ervan waren producten van de oxidatie van de 3-hydroxyoctyl-zijketen, één was een geconjugeerd derivaat (treprostinilglucuronide) en één werd er niet geïdentificeerd. Slechts 3,7% van de dosis werd als onveranderd moedergeneesmiddel in de urine teruggevonden.

In een *in-vitro*-onderzoek werd geen remmend potentieel van treprostinil voor iso-enzymen van het menselijke microsomale levercytochroom P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A) aangetoond.

Bovendien had het toedienen van treprostinil geen inducerend effect op hepatisch microsomaal eiwit, het totale gehalte aan cytochroom (CYP) P450 of op de activiteiten van de iso-enzymen CYP1A, CYP2B en CYP3A.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met portopulmonale hypertensie en lichte (n = 4) of matige (n = 5) leverinsufficiëntie was de AUC_{0-24 uur} van treprostinil bij een subcutane dosis van 10 ng/kg/min gedurende 150 minuten respectievelijk 260% en 510% verhoogd ten opzichte van gezonde proefpersonen. Bij patiënten met leverinsufficiëntie werd de klaring tot 80% verminderd ten opzichte van gezonde volwassenen (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten

In een multivariate analyse van gepoolde studies vertoonden patiënten in de leeftijdsgroep ≥ 65 jaar een geringe vermindering van de plasmaklaring van treprostinil. De meeste publicaties betroffen echter gezonde vrijwilligers of patiënten met PAH. CTEPH-patiënten werden zelden beschreven. In geen enkele studie werd leeftijdsstratificatie toegepast. Er is geen informatie beschikbaar over de farmacokinetiek van treprostinil bij oudere patiënten, aangezien slechts in een gering aantal studies

over farmacokinetische parameters gerapporteerd werd, en in geen enkele studie over een CETPH-indicatie en de bijbehorende farmacokinetische gegevens.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

In onderzoeken van 13 en 26 weken veroorzaakte continue subcutane infusie van treprostinilnatrium reacties op de infusieplaats bij ratten en honden (oedeem/erytheem, knobbels/zwellingen, pijn/gevoeligheid bij aanraking). Bij honden werden ernstige klinische effecten (hypoactiviteit, braken, dunne ontlasting en oedeem op de infusieplaats) en sterfte (in verband met intestinale intussuscepties en rectale prolaps) waargenomen bij dieren die ≥ 300 ng/kg/min toegediend kregen. Bij deze dieren werden gemiddelde 'steady state'-plasmaconcentraties van treprostinil van 7,85 ng/ml gemeten. Bij mensen zouden plasmaconcentraties in deze orde van grootte kunnen worden bereikt wanneer ze worden behandeld met treprostinil-infusies van > 50 ng/kg/min.

Aangezien een continue voldoende blootstelling aan treprostinil niet werd aangetoond voor de dosering die in de reproductieonderzoeken bij ratten werden getest, zijn deze onderzoeken mogelijk ontoereikend om de mogelijke effecten op de vruchtbaarheid en de prenatale en de postnatale ontwikkeling te kunnen bepalen.

Er werden geen langlopende onderzoeken bij dieren uitgevoerd om het carcinogene potentieel van treprostinil te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Zoutzuur
Metacresol
Natriumhydroxide
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na de eerste opening

30 dagen.

Tijdens gebruik met continue onderhuidse infusie

De chemische, fysische en microbiële stabiliteit na opening van één enkel reservoir (injectiespuit) onverdunde Trepulmix voor subcutane toediening, is aangetoond gedurende 14 dagen bij 37 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Trepulmix 1 mg/ml oplossing voor infusie

Injectieflacon van 10 ml van helder type I-glas afgesloten met een teflon-gecoate rubber stop en voorzien van een gele dop.

Trepulmix 2,5 mg/ml oplossing voor infusie

Injectieflacon van 10 ml van helder type I-glas afgesloten met een teflon-gecoate rubber stop en voorzien van een blauwe dop.

Trepulmix 5 mg/ml oplossing voor infusie

Injectieflacon van 10 ml van helder type I-glas afgesloten met een teflon-gecoate rubber stop en voorzien van een groene dop.

Trepulmix 10 mg/ml oplossing voor infusie

Injectieflacon van 10 ml van helder type I-glas afgesloten met een teflon-gecoate rubber stop en voorzien van een rode dop.

Elke doos bevat één injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 april 2020

Datum van laatste verlenging: 13 december 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS – 1 mg/ml****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trepulmix 1 mg/ml oplossing voor infusie
treprostinil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml oplossing voor infusie bevat 1 mg treprostinil (als treprostinilnatrium).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 10 mg treprostinil (als treprostinilnatrium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumcitraat, natriumchloride, natriumhydroxide, zoutzuur, metacresol en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

Bevat 1 injectieflacon.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1419/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON – 1 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trepulmix 1 mg/ml oplossing voor infusie
treprostinil
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg/10 ml

6. OVERIGE

SciPharm (Logo)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS – 2,5 mg/ml****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trepulmix 2,5 mg/ml oplossing voor infusie
treprostinil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml oplossing voor infusie bevat 2,5 mg treprostinil (als treprostinilnatrium).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 25 mg treprostinil (als treprostinilnatrium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumcitraat, natriumchloride, natriumhydroxide, zoutzuur, metacresol en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

Bevat 1 injectieflacon.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1419/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON – 2,5 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trepulmix 2,5 mg/ml oplossing voor infusie
treprostinil
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

25 mg/10 ml

6. OVERIGE

SciPharm (Logo)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS – 5 mg/ml****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trepulmix 5 mg/ml oplossing voor infusie
treprostinil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml oplossing voor infusie bevat 5 mg treprostinil (als treprostinilnatrium).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 50 mg treprostinil (als treprostinilnatrium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumcitraat, natriumchloride, natriumhydroxide, zoutzuur, metacresol en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

Bevat 1 injectieflacon.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1419/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON – 5 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trepulmix 5 mg/ml oplossing voor infusie
treprostinil
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg/10 ml

6. OVERIGE

SciPharm (Logo)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS – 10 mg/ml****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trepulmix 10 mg/ml oplossing voor infusie
treprostinil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml oplossing voor infusie bevat 10 mg treprostinil (als treprostinilnatrium).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg treprostinil (als treprostinilnatrium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumcitraat, natriumchloride, natriumhydroxide, zoutzuur, metacresol en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

Bevat 1 injectieflacon.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1419/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON – 10 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trepulmix 10 mg/ml oplossing voor infusie
treprostinil
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/10 ml

6. OVERIGE

SciPharm (Logo)

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Trepulmix 1 mg/ml oplossing voor infusie
Trepulmix 2,5 mg/ml oplossing voor infusie
Trepulmix 5 mg/ml oplossing voor infusie
Trepulmix 10 mg/ml oplossing voor infusie

treprostinil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Trepulmix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Trepulmix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Trepulmix?

De werkzame stof in Trepulmix is treprostinil.

Treprostinil behoort tot een groep van geneesmiddelen die een vergelijkbare werking hebben als prostacyclinen, die van nature in het lichaam voorkomen. Prostacyclinen zijn hormoonachtige stoffen die de bloeddruk verlagen doordat ze de bloedvaten ontspannen. Hierdoor verwijden de bloedvaten en kan het bloed gemakkelijker stromen. Prostacyclinen kunnen ook een rol spelen bij het tegengaan van bloedstolling.

Waarvoor wordt Trepulmix gebruikt?

Trepulmix wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) of aanhoudende of terugkerende CTEPH na een operatie (functionele klasse III of IV volgens de WHO-classificatie), om het vermogen om te bewegen te verbeteren en de klachten van de ziekte te verminderen. Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie is een ziekte waarbij uw bloeddruk in de bloedvaten tussen het hart en de longen te hoog is, wat kortademigheid, duizeligheid, vermoeidheid, flauwvallen, hartkloppingen of abnormale hartslag, droge hoest, pijn op de borst en gezwollen enkels of benen veroorzaakt.

Hoe werkt Trepulmix?

Trepulmix verlaagt de bloeddruk in de longslagader door de bloeddoorstroming te verbeteren en het hart minder hard te laten werken. Een verbeterde bloeddoorstroming leidt tot een grotere toevoer van zuurstof naar het lichaam en tot minder druk op het hart, waardoor het effectiever functioneert.

Trepulmix zorgt voor een vermindering van de klachten die in verband worden gebracht met CTEPH en een verbetering van het vermogen om te bewegen bij patiënten met een beperkte bewegingscapaciteit.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Bij u is een ziekte genaamd 'pulmonale veno-occlusieve ziekte' vastgesteld. Dit is een ziekte waarbij de bloedvaten die het bloed door uw longen voeren, opzwellen en verstopt raken, wat leidt tot een hogere druk in de bloedvaten tussen het hart en de longen.
- U lijdt aan ernstige leverziekte.
- U heeft een hartprobleem, bijvoorbeeld:
 - een hartaanval (myocardinfarct) in de afgelopen zes maanden
 - ernstige veranderingen in de hartslag
 - ernstige coronaire hartziekte (ziekte door afwijkingen in de kransslagaders) of instabiele angina (beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst)
 - een hartafwijking zoals een niet goed werkende hartklep, waardoor het hart slecht werkt
 - een hartziekte die niet wordt behandeld of niet onder nauwlettend medisch toezicht staat
- U loopt een specifiek hoog risico op bloeding – bijvoorbeeld actieve maagzweren, verwondingen of andere bloedingsaandoeningen.
- U heeft in de afgelopen 3 maanden een beroerte of een andere onderbreking van de bloedtoevoer naar de hersenen gehad.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt, als u:

- een leverziekte heeft
- een nierziekte heeft
- erop gewezen bent dat u veel te zwaar bent (BMI hoger dan 30 kg/m²)
- een natriumarm dieet volgt

Neem tijdens uw behandeling met Trepulmix contact op met uw arts:

- als uw bloeddruk daalt (hypotensie)
- als u een snelle toename van ademhalingsmoeilijkheden of aanhoudende hoest ervaart (dit kan verband houden met vernauwing in de longen, astma of andere ziektes); **raadpleeg dan onmiddellijk uw arts**
- als u overmatige bloedingen heeft, aangezien treprostinil het risico kan vergroten doordat het middel voorkomt dat uw bloed stolt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Trepulmix mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Trepulmix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Zeg het tegen uw arts als u:

- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van **hoge bloeddruk** (antihypertensiva of andere vaatverwijders)
- geneesmiddelen gebruikt om de **plassnelheid** te verhogen (diuretica), waaronder furosemide
- geneesmiddelen gebruikt die de **bloedstolling** stoppen (anticoagulantia), zoals warfarine, heparine of middelen op basis van stikstofoxide
- niet-steroidale ontstekingsremmers (**NSAID's**) gebruikt (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, ibuprofen)
- geneesmiddelen gebruikt die de effecten van Trepulmix kunnen versterken of verzwakken (bijvoorbeeld gemfibrozil, rifampicine, trimethoprim, deferasirox, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid), aangezien uw arts de dosering van Trepulmix dan mogelijk moet aanpassen

Zwangerschap en borstvoeding

Trepulmix wordt niet aanbevolen als u zwanger bent, zwanger wilt worden of denkt dat u zwanger bent, tenzij uw arts dit van essentieel belang acht. De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld.

Het gebruik van een voorbehoedsmiddel wordt sterk aanbevolen tijdens de behandeling met Trepulmix.

Trepulmix wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de borstvoeding, tenzij uw arts dit noodzakelijk vindt. Wanneer Trepulmix aan u wordt voorgeschreven, wordt u aangeraden te stoppen met het geven van borstvoeding. Het is namelijk niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Trepulmix kan lage bloeddruk met duizeligheid of flauwvallen veroorzaken. Als u die klachten heeft, bestuur dan geen voertuigen en bedien geen machines, en vraag uw arts om advies.

Trepulmix bevat natrium

Zeg het tegen uw arts als u een natriumarm dieet volgt. Hiermee zal dan rekening worden gehouden.

Trepulmix 1 mg/ml oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 36,8 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 1,8% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

Trepulmix 2,5 mg/ml oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 37,3 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 1,9% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

Trepulmix 5 mg/ml oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 39,1 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 2% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

Trepulmix 10 mg/ml oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 37,4 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 1,9% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Trepulmix wordt onverdund toegediend als een continue subcutane infusie (onder de huid) via een klein buisje (canule) dat zich in uw buik of dij bevindt.

Trepulmix wordt met een draagbare pomp door het buisje gepompt.

Voordat u het ziekenhuis of de kliniek verlaat, zal uw arts u vertellen hoe u Trepulmix moet bereiden en op welke snelheid de pomp de treprostiniel moet afgeven. Ook moet u informatie krijgen over het juiste gebruik van de pomp en over wat u moet doen als de pomp niet meer werkt. In de informatie moet ook worden vermeld met wie u in een noodgeval contact moet opnemen.

Het doorspoelen van de infuuslijn terwijl deze is aangesloten kan tot onbedoelde overdosering leiden.

Volwassen patiënten

Trepulmix is verkrijgbaar in de vorm van 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml of 10 mg/ml oplossing voor infusie. Uw arts bepaalt de geschikte infusiesnelheid en dosis voor uw ziekte.

Oudere patiënten

Er zijn geen speciale dosisaanpassingen nodig voor deze patiënten.

Patiënten met een lever- of nierziekte

Uw arts bepaalt de geschikte infusiesnelheid en dosis voor uw ziekte.

Infusiesnelheid

De infusiesnelheid kan uitsluitend onder **medisch toezicht** op individuele basis worden verlaagd of verhoogd.

De aanpassing van de infusiesnelheid is bedoeld om te bepalen wat een effectieve onderhoudssnelheid is om de verschijnselen van CTEPH te verminderen, terwijl bijwerkingen zo veel mogelijk worden beperkt.

Verhoog uw dosis niet zonder een arts te hebben geraadpleegd als uw klachten toenemen of als u volledig rust moet houden, of als u gebonden bent aan uw bed of stoel, of als lichamelijke activiteit ongemak teweegbrengt en u klachten heeft tijdens rust. Trepulmix is dan mogelijk niet langer voldoende om uw ziekte te behandelen en mogelijk is een andere behandeling nodig.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In geval van onbedoelde overdosering met Trepulmix kunt u last krijgen van misselijkheid, braken, diarree, lage bloeddruk (duizeligheid, licht gevoel in het hoofd of flauwvallen), blozen en/of hoofdpijn.

Als een of meer van deze effecten ernstig worden, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts of ziekenhuis. Uw arts kan de infusie verminderen of stopzetten totdat uw klachten verdwenen zijn. Trepulmix-oplossing voor infusie wordt dan opnieuw toegediend in een door uw arts aanbevolen dosering.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Gebruik Trepulmix altijd volgens de aanwijzingen van uw arts of ziekenhuisspecialist. Stop niet met het gebruik van Trepulmix, tenzij uw arts u dit heeft geadviseerd.

Door abrupte stopzetting of plotselinge verlaging van de dosis Trepulmix kan de pulmonale arteriële hypertensie terugkomen met de kans op snelle en ernstige verslechtering van uw ziekte.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- verwijding van bloedvaten
- pijn rond de infusieplaats
- reactie rond de infusieplaats
- bloeding of kneuzing rond de infusieplaats
- hoofdpijn
- misselijkheid

- diarree
- kaakpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- duizeligheid
- licht gevoel in het hoofd of flauwvallen als gevolg van lage bloeddruk
- huiduitslag
- infectie van infuusplaats
- pus rond infuusplaats (abces)
- spierpijn (myalgie)
- gewrichtspijn (artralgie)
- zwelling van de voeten, enkels, benen of vochtophoping
- opvliegers
- pijn in armen en/of benen

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- gezwollen oogleden (ooglidooedeem)
- verstoorde spijsvertering (indigestie)
- braken
- jeukende huid
- huiduitslag (exantheem)
- rugpijn
- verminderde eetlust
- vermoeidheid

Andere mogelijke bijwerkingen die zijn waargenomen bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH):

- vormen van bloedverlies zoals: neusbloedingen, bloed ophoesten, bloed in de urine, bloedend tandvlees, bloed in de ontlasting

Andere mogelijke bijwerkingen die tijdens de klinische praktijk zijn waargenomen:

- een daling van het aantal bloedstollingscellen (bloedplaatjes) in het bloed (trombocytopenie)
- botpijn
- huiduitslag met verkleuring of bultjes
- weefselinfectie onder de huid (cellulitis)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Een Trepulmix-injectieflacon moet binnen 30 dagen na eerste opening worden gebruikt of verwijderd.

Gedurende continue subcutane infusie moet één enkel reservoir (spuit) onverdunde Trepulmix binnen 14 dagen worden gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de injectieflacon beschadigd of verkleurd is of als er andere tekenen van bederf zichtbaar zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is treprostinil.

Trepulmix 1 mg/ml oplossing voor infusie

Elke ml oplossing bevat 1 mg treprostinil (als natriumzout).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 10 mg treprostinil (als natriumzout).

Trepulmix 2,5 mg/ml oplossing voor infusie

Elke ml oplossing bevat 2,5 mg treprostinil (als natriumzout).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 25 mg treprostinil (als natriumzout).

Trepulmix 5 mg/ml oplossing voor infusie

Elke ml oplossing bevat 5 mg treprostinil (als natriumzout).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 50 mg treprostinil (als natriumzout).

Trepulmix 10 mg/ml oplossing voor infusie

Elke ml oplossing bevat 10 mg treprostinil (als natriumzout).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg treprostinil (als natriumzout).

- De andere stoffen in dit middel zijn:

Natriumcitraat, natriumchloride, natriumhydroxide, zoutzuur, metacresol en water voor injectie (zie rubriek 2 “Trepulmix bevat natrium”).

Hoe ziet Trepulmix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Trepulmix is een heldere kleurloze tot lichtgele oplossing, verkrijgbaar in een injectieflacon van 10 ml van helder glas met een rubber stop en een dop met een kleurcode:

Trepulmix 1 mg/ml oplossing voor infusie

Trepulmix 1 mg/ml oplossing voor infusie heeft een gele rubber dop.

Trepulmix 2,5 mg/ml oplossing voor infusie

Trepulmix 2,5 mg/ml oplossing voor infusie heeft een blauwe rubber dop.

Trepulmix 5 mg/ml oplossing voor infusie

Trepulmix 5 mg/ml oplossing voor infusie heeft een groene rubber dop.

Trepulmix 10 mg/ml oplossing voor infusie

Trepulmix 10 mg/ml oplossing voor infusie heeft een rode rubber dop.

Elke doos bevat één injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Merttert
Luxemburg

Fabrikant

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (L-Awstrija)
Tel: + 43 1 5037244

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

España

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: +34 91 449 19 89

Polska

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

France

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

Portugal

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
(Espanha)
Tel: +34 91 449 19 89

Hrvatska

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

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.