

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Trepulmix 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
Trepulmix 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
Trepulmix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
Trepulmix 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Trepulmix 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning:

Én ml oppløsning inneholder 1 mg treprostiniil (som natriumsalt).  
Hvert hetteglass på 10 ml oppløsning inneholder 10 mg treprostiniil (som natriumsalt).

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt:*

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 36,8 mg (1,60 mmol) natrium.

### Trepulmix 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning:

Én ml oppløsning inneholder 2,5 mg treprostiniil (som natriumsalt).  
Hvert hetteglass på 10 ml oppløsning inneholder 25 mg treprostiniil (som natriumsalt).

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt:*

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 37,3 mg (1,62 mmol) natrium.

### Trepulmix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning:

Én ml oppløsning inneholder 5 mg treprostiniil (som natriumsalt).  
Hvert hetteglass på 10 ml oppløsning inneholder 50 mg treprostiniil (som natriumsalt).

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt:*

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 39,1 mg (1,70 mmol) natrium.

### Trepulmix 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning:

Én ml oppløsning inneholder 10 mg treprostiniil (som natriumsalt).  
Hvert hetteglass på 10 ml oppløsning inneholder 100 mg treprostiniil (som natriumsalt).

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt:*

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 37,4 mg (1,63 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for synlige partikler, med en pH-verdi på 6,0–7,2 og en osmolalitet mellom 253 og 284 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Trepulmix er indisert til behandling av voksne pasienter i WHO-funksjonsklasse (FC) III eller IV med

- inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (CTEPH) eller
- vedvarende eller tilbakevendende CTEPH etter kirurgisk behandling

for å bedre evnen til fysisk aktivitet.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen med Trepulmix bør bare igangsettes og overvåkes av leger med erfaring fra behandling av pulmonal hypertensjon. Behandlingen bør igangsettes under nøye medisinsk overvåking under medisinske forhold der intensivbehandling er mulig.

#### Dosering

Anbefalt innledende infusjonshastighet er 1,25 ng/kg/min. Hvis denne innledende dosen tolereres dårlig, bør infusjonshastigheten reduseres til 0,625 ng/kg/min.

#### *Dosejusteringer*

Infusjonshastigheten bør økes under medisinsk tilsyn i trinn på opptil 1,25 ng/kg/min per uke i de første fire ukene av behandlingen og deretter på opptil 2,5 ng/kg/min per uke.

Dosen bør justeres på individuelt grunnlag og under medisinsk tilsyn for å oppnå en vedlikeholdsdose der symptomene forbedres og som pasienten tolererer.

Under oppfølgingsfasen av en klinisk studie hos CTEPH-pasienter lå gjennomsnittsdosen nådd etter 12 måneder på 31 ng/kg/min, etter 24 måneder på 33 ng/kg/min og etter 48 måneder på 39 ng/kg/min. Respektive maksimumsdoser som ble observert under den kliniske studien, var henholdsvis 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min og 50 ng/kg/min.

Brå seponering eller plutselig markerte reduksjoner i treprostiniildosen kan forårsake tilbakefall av symptomene på kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon. Derfor anbefales det å unngå avbrudd av treprostiniilbehandlingen og at infusjonen startes igjen så snart som mulig etter en brå utilsiktet dosereduksjon eller avbrudd. Optimal strategi for å gjeninnføre treprostiniilinfusjon må fastsettes for hvert individuelle tilfelle av medisinsk kvalifisert personale. I de fleste tilfeller kan treprostiniilinfusjonen startes igjen med samme dosehastighet etter et avbrudd på opptil 4 timer. Ved avbrudd på opptil 24 timer kan det være nødvendig med en dosereduksjon på opptil 50 % av den siste gitte dose, med påfølgende opptitrering til klinisk effektiv dose. Lengre avbruddsperioder kan kreve at treprostiniildosen må titreres på nytt fra enda lavere infusjonshastigheter. I alle tilfeller bør gjeninnføringen av treprostiniil utføres under medisinsk overvåking.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Innledende dose av Trepulmix bør reduseres til 0,625 ng/kg/min, og trinnvise doseøkninger bør gis med forsiktighet (se pkt. 5.2). Trinnene kan reduseres til 0,625 ng/kg/min per doseøkning, endelig beslutning om dosetrinnene må tas etter vurdering av overvåkende lege.

Merk at "kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C)" er oppført som en kontraindikasjon for bruk av treprostiniil, se pkt. 4.3.

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Da det ikke er utført kliniske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, er det ikke fastsatt behandlingsanbefalinger for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi treprostiniil og dets metabolitter hovedsakelig utskilles via urinveiene, anbefales forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon for å forhindre skadelige følger relatert til den mulig økte systemiske eksponeringen.

### *Eldre*

Ingen farmakokinetikkdata er tilgjengelig for bruk av treprostinil til eldre. Forsiktighet anbefales ved behandling av eldre pasienter på grunn av den høyere forekomsten av nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.

### *Overvektige pasienter*

Behandling av overvektige pasienter (vekt  $\geq 30\%$  over idealvekt) bør igangsettes og økes med doser beregnet på grunnlag av idealvekt. Se pkt. 5.2 for mer informasjon.

### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke treprostinil hos barn og ungdom ved indikasjonen CTEPH.

### Administrasjonsmåte

Trepulmix er til subkutan bruk. Det administreres ufortynnet ved kontinuerlig infusjon via et subkutant kateter og en ambulerende infusjonspumpe.

Legen som er ansvarlig for behandlingen, må sikre at pasienten får full opplæring og er kompetent til å bruke valgt infusjonsenhet. Alle pasienter må få opplæring i å klargjøre infusjonsbeholderen for treprostinil og i å klargjøre infusjonsslange og -forbindelse. Skriftlig veiledning, enten fra pumpens produsent eller skreddersydde rettledninger fra forskrivende lege, må gjøres tilgjengelig for pasienten. Det omfatter nødvendige normale tiltak for tilføring av legemiddel, råd om hvordan okklusjoner samt andre pumpearmer skal håndteres og informasjon om hvem som skal kontaktes i et nødstilfelle.

For å unngå avbrudd i legemiddeltilførselen må pasienten ha tilgang til en reserveinfusjonspumpe og subkutane infusjonssett i tilfelle administrasjonsutstyret skulle feilfungerer.

Den ambulerende infusjonspumpen som brukes til å administrere ufortynnet Trepulmix subkutant, bør være:

- liten og lett
- i stand til å justere infusjonshastigheten i trinn på 0,002 ml/t eller mindre
- være utstyrt med alarmer for okklusjon, lavt batterinivå, programmeringsfeil og motorisk feilfunksjon
- nøyaktig til innenfor  $\pm 6\%$  av programmert tilførselshastighet
- drevet av positivt trykk (kontinuerlig eller pulsert)

Beholderen må være av polypropylen eller glass.

Pasientene må få grundig opplæring i bruk og programmering av pumpen og i tilkobling og vedlikehold av infusjonssettet.

Hvis infusjonsslangen skylles mens den er koblet til pasienten, kan det oppstå utilsiktet overdose. Se pkt. 4.9 i dette dokumentet for mer informasjon om symptomer på og behandling av overdose.

Trepulmix er tilgjengelig i konsentrasjoner på 1, 2,5, 5 og 10 mg/ml.

Ved subkutan infusjon tilføres Trepulmix uten ytterligere fortytning i en beregnet subkutan infusjonshastighet (ml/t) basert på pasientens dose (ng/kg/min), vekt (kg) og styrken (mg/ml) på Trepulmix i hetteglasset som benyttes. Under bruk kan én enkelt beholder (sprøyte) med ufortynnet Trepulmix administreres over opptil 72 timer ved 37°C. Subkutan infusjonshastighet beregnes ved bruk av denne formelen:

$$\text{Subkutan infusjonshastighet (ml/t)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Vekt (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Styrke Trepulmix (hetteglass)(mg/ml)}}$$

\*Omregningsfaktor på 0,00006 = 60 min/time x 0,000001 mg/ng

For å unngå beregningsfeil på grunn av den kompliserte formelen, kan du se doseberegningstabellene nedenfor. Det finnes en doseberegningstabell for hver legemiddelstyrke.

Eksempelberegningene for *subkutane infusjoner* er som følger:

Eksempel 1:

For en person på 60 kg ved anbefalt innledende dose på 1,25 ng/kg/min ved bruk av et hetteglass Trepulmix med styrke 1 mg/ml, beregnes infusjonshastigheten som følger:

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

Eksempel 2:

For en person på 65 kg ved en dose på 40 ng/kg/min ved bruk av et hetteglass Trepulmix med styrke 5 mg/ml, beregnes infusjonshastigheten som følger:

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

Tabell 1-1 gir veiledning om subkutan tilførselshastighet for infusjon av Trepulmix 1 mg/ml for pasienter med forskjellig kroppsvekt svarende til doser på opptil 42,5 ng/kg/min.

**Tabell 1-1:**

**Innstilling av infusjonshastighet for subkutane pumper (ml/t) for Trepulmix 1 mg/ml**

**Pasientens vekt (kg)**

Dose (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

Det skraverte området angir høyeste infusjonshastighet som er mulig med en sprøyte på 3 ml som byttes hver tredje dag.

Tabell 1-2 gir veiledning om subkutan tilførselshastighet for infusjon av Trepulmix 2,5 mg/ml for pasienter med forskjellig kroppsvekt svarende til doser på opptil 42,5 ng/kg/min.

**Tabell 1-2:**

**Innstilling av infusjonshastighet for subkutane pumper (ml/t) for Trepulmix 2,5 mg/ml**

**Pasientens vekt (kg)**

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

Det skraverte området angir høyeste infusjonshastighet som er mulig med en sprøyte på 3 ml som byttes hver tredje dag.

Tabell 1-3 gir veiledning om subkutan tilførselshastighet for infusjon av Trepulmix 5 mg/ml for pasienter med forskjellig kroppsvekt svarende til doser på opptil 80 ng/kg/min.

**Tabell 1-3:**

**Innstilling av infusjonshastighet for subkutane pumper (ml/t) for Trepulmix 5 mg/ml**

**Pasientens vekt (kg)**

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

Det skraverte området angir høyeste infusjonshastighet som er mulig med en sprøyte på 3 ml som byttes hver tredje dag.

Tabell 1-4 gir veiledning om subkutan tilførselshastighet for infusjon av Trepulmix 10 mg/ml for pasienter med forskjellig kroppsvekt svarende til doser på opptil 155 ng/kg/min.

#### Tabell 1-4:

#### Innstilling av infusjonshastighet for subkutane pumper (ml/t) for Trepulmix 10 mg/ml

##### Pasientens vekt (kg)

Dose (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

Det skraverte området angir høyeste infusjonshastighet som støttes av en sprøyte på 3 ml som byttes hver tredje dag.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.
- Pulmonal venøs okklusiv lidelse.
- Kraftig dekompensert venstre ventrikkelsvikt.
- Kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C).
- Aktivt gastrointestinalt sår, intrakranial blødning, gastrointestinal skade eller annen gastrointestinal blødning.
- Medfødte eller ervervede hjerteklaffedefekter med klinisk relevant myokarddysfunksjon, som ikke er relatert til pulmonal hypertensjon.
- Kraftig koronar hjertesykdom eller ustabil angina
- Hjerteinfarkt i løpet av de siste seks månedene
- Alvorlige arytmier
- Cerebrovaskulære hendelser (f.eks. forbigående iskemisk anfall, hjerneslag) i løpet av de siste tre månedene
- Samtidig administrasjon av andre prostanoider

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Generell behandling

Ved beslutning om å igangsette behandling med treprostinil skal det tas hensyn til den store sannsynligheten for at kontinuerlig infusjon må fortsettes gjennom en forlenget periode. Derfor må pasientens evne til å få innsatt og være ansvarlig for et innsatt kateter og infusjonsutstyr vurderes

nøye. Det kliniske teamet som er ansvarlig for behandlingen, må sikre at pasienten får full opplæring og er kompetent til å bruke valgt infusjonsenhet (se pkt. 4.2).

Treprostinil er en kraftig pulmonal og systemisk vasodilator. Hos personer som møter med lavt systemisk arteriestrykk, kan treprostinilbehandling øke risikoen for systemisk hypotensjon. Behandling anbefales ikke for pasienter med systolisk arteriestrykk på under 85 mmHg.

Det anbefales å overvåke det systemiske blodtrykket og hjerterefrekvensen under alle doseendringer, med instruksjon om å stanse infusjonen hvis det utvikler seg symptomer på hypotensjon eller det påvises et systolisk blodtrykk på 85 mmHg eller lavere.

Hvis en pasient utvikler lungeødem under behandling med treprostinil, bør risikoen for samtidig pulmonal venøs okklusiv lidelse vurderes. Behandlingen bør stanses, da pulmonal venøs okklusiv sykdom er en kontraindikasjon på behandling med treprostinil (se pkt. 4.3).

Det bør utvises forsiktighet i situasjoner der treprostinil kan øke risikoen for blødning ved å hemme blodplateaggregasjonen (se pkt. 4.5 og 4.8).

#### Seponering

Brå seponering eller plutselig markerte reduksjoner i treprostinildosen kan forårsake tilbakefall av den pulmonale hypertensjonen (se pkt. 4.2).

#### Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon bør doseres med forsiktighet (se pkt. 4.2).

Fordi treprostinil og dets metabolitter hovedsakelig skilles ut via urinveiene, anbefales forsiktighet ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon for å forhindre skadelige følger relatert til den mulige økte systemiske eksponeringen (se pkt. 4.2).

#### Natriuminnhold

##### *Trepulmix 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder 36,8 mg natrium per hetteglass på 10 ml med styrke 1 mg/ml. Dette tilsvarer 1,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

##### *Trepulmix 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder 37,3 mg natrium per hetteglass på 10 ml med styrke 2,5 mg/ml. Dette tilsvarer 1,9 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

##### *Trepulmix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder 39,1 mg natrium per hetteglass på 10 ml med styrke 5 mg/ml. Dette tilsvarer 2,0 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

##### *Trepulmix 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder 37,4 mg natrium per hetteglass på 10 ml med styrke 10 mg/ml. Dette tilsvarer 1,9 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette må det tas hensyn til for pasienter som er på en natriumkontrollert diett.

#### Samtidige legemidler

Samtidig administrasjon av cytokrom P450-enzymhemmere (CYP2C8) (som gemfibrozil) kan føre til økt eksponering (både  $C_{max}$  og AUC) for treprostinil. Med økt eksponering er det sannsynlighet for høyere forekomst av bivirkninger forbundet med administrasjonen av treprostinil. Derfor bør doseendringer vurderes (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av CYP2C8-enzyminduktorer (for eksempel rifampicin) kan føre til redusert eksponering for treprostinil. Ved redusert eksponering er det sannsynlig at den kliniske effekten blir redusert. Derfor bør en høyere dose treprostinil vurderes (se pkt. 4.5).



## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

### Samtidig administrasjon med diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer

Samtidig administrasjon av treprostiniil og diuretika, antihypertensiva eller andre vasodilatorer øker risikoen for systemisk hypotensjon.

### Samtidig administrasjon med hemmere av blodplateaggregasjon, inkludert NSAID-er og antikoagulanter

Treprostiniil kan hemme blodplatefunksjonen. Samtidig administrasjon av treprostiniil og hemmere av blodplateaggregasjon, inkludert NSAID-er, nitrogenoksidonorer eller antikoagulanter, kan øke blødningsrisikoen. Pasienter som bruker antikoagulanter, må overvåkes nøye. Samtidig bruk av andre blodplatehemmere bør unngås hos pasienter som bruker antikoagulanter.

### Samtidig administrasjon av induktorer/hemmere av cytokrom P450-enzym (CYP2C8)

#### *Gemfibrozil og andre CYP2C8-hemmere*

Farmakokinetiske studier utført hos mennesker med oral treprostiniildiolamin antydte at samtidig administrasjon av gemfibrozil, som hemmer cytokrom P450-enzym (CYP2C8), fordobler eksponeringen (både  $C_{max}$  og AUC) for treprostiniil. Dersom en CYP2C8-hemmer (f.eks. gemfibrozil, trimetoprim og deferasirox) blir føyd til eller utelatt fra pasientens behandling etter titreringsfasen, må en dosejustering av treprostiniil vurderes.

#### *Rifampicin og andre CYP2C8-induktorer*

Farmakokinetiske studier utført hos mennesker med oral treprostiniildiolamin antydte at samtidig administrasjon av CYP2C8-enzyminduktoren rifampicin førte til en reduksjon (på omtrent 20 %) i eksponeringen for treprostiniil. Dersom rifampicin blir føyd til eller utelatt fra pasientens behandling etter titreringsfasen, må en dosejustering av treprostiniil vurderes.

Også andre CYP2C8-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og johannesurt) kan føre til redusert eksponering for treprostiniil. Dersom en CYP2C8-inhibitor blir føyd til eller utelatt fra pasientens behandling etter titreringsfasen, må en dosejustering av treprostiniil vurderes.

### Samtidig administrasjon med bosentan

I en farmakokinetisk studie hos mennesker, der bosentan (250 mg/dag) og treprostiniildiolamin (oral dose på 2 mg/dag) ble administrert samtidig, ble det ikke observert noen farmakokinetisk interaksjon mellom treprostiniil og bosentan.

### Samtidig administrasjon med sildenafil

I en farmakokinetisk studie hos mennesker, der sildenafil (60 mg/dag) og treprostiniildiolamin (oral dose på 2 mg/dag) ble administrert samtidig, ble det ikke observert noen farmakokinetisk interaksjon mellom treprostiniil og sildenafil.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av treprostiniil hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Treprostiniil bør kun brukes under graviditet hvis den potensielle fordelen for moren oppveier den potensielle faren for fosteret.

### Fertile kvinner

Det anbefales å bruke prevensjon under behandling med treprostiniil.

### Amming

Det er ukjent om treprostiniil blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ammende kvinner som bruker treprostiniil bør anbefales å slutte med ammingen.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Treprostiniil har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner ved behandlingsstart eller dosejusteringer. Denne kan følges av bivirkninger som symptomatisk systemisk hypotensjon eller svimmelhet, som kan svekke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofil

I tillegg til lokale bivirkninger som skyldes administrering av treprostiniil ved subkutan infusjon, som smerter og reaksjoner på infusjonsstedet, er bivirkningene av treprostiniil forbundet med de farmakologiske egenskapene til prostasykliner.

##### Bivirkningstabell

Bivirkningene er presentert med MedDRAs foretrukne termer i henhold til MedDRAs organklasser. Forekomsten av bivirkningene nedenfor er uttrykt i følgende kategorier: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10000$ ).

Organklasser	Bivirkning	Forekomst
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlig
	Svimmelhet	Vanlig
Øyesykdommer	Øyelokksødem	Mindre vanlig
Hjertesykdommer	Vasodilatasjon	Svært vanlig
	Hypotensjon	Vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlig
	Kvalme	Svært vanlig
	Dyspepsi	Mindre vanlig
	Oppkast	Mindre vanlig
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlig
	Pruritus	Mindre vanlig
	Eksantem	Mindre vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Kjevesmerter	Svært vanlig
	Myalgi, artralgi	Vanlig
	Smerter i ekstremitetene	Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ryggsmerter	Mindre vanlig
	Smerter på infusjonsstedet, reaksjoner, blødning eller hematom på infusjonsstedet	Svært vanlig
	Ødem	Vanlig
	Rødme	Vanlig
	Nedsatt appetitt	Mindre vanlig
	Fatigue	Mindre vanlig

##### Beskrivelse av valgte bivirkninger

###### *Blødningshendelser*

På grunn av effektene på blodplateaggregasjonen kan treprostiniil øke blødningsrisikoen, som observert ved en økning i forekomsten av epistaksis og gastrointestinale (GI) blødninger (inkludert blødning i mage-tarm-kanalen, rektum, gommer samt melena) under kontrollerte kliniske studier ved pulmonal hypertensjon (PAH).

### Hendelser som ble observert under klinisk praksis:

I tillegg til bivirkningene som ble rapportert ved kliniske studier hos PAH-pasienter, er følgende hendelser identifisert etter godkjenning av bruk av treprostiniil til andre indikasjoner. Fordi de rapporteres frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke mulig å komme med frekvensoverslag. Følgende hendelser ble rapportert: infeksjon på infusjonsstedet, subkutan abscessdannelse på infusjonsstedet, trombocytopeni og skjelettsmerter.

I tillegg har det i sjeldne tilfeller blitt rapportert om generalisert utslett, noen ganger av makulær eller papulær type, samt cellulitt.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i tillegg V](#).

## **4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering med treprostiniil omfatter rødme, hodepine, hypotensjon, kvalme, oppkast og diaré. Pasienter som opplever symptomer på overdose, bør, etter å ha rådført seg med lege, umiddelbart redusere dosen av treprostiniil avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad, til symptomene på overdose har gått tilbake. Det anbefales å dosere med forsiktighet under medisinsk tilsyn, og pasientene skal overvåkes nøye for tilbakevendende, uønskede symptomer.

Det finnes ingen kjent antidot.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin  
ATC-kode: B01AC21

#### Virkningsmekanisme

Treprostiniil er en prostasyklinanalog.

Det utøver direkte vasodilasjonseffekt på pulmonal og systemisk arteriell sirkulasjon og hemmer blodplateaggregasjonen.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Ved en randomisert, kontrollert, klinisk multisenterstudie ble til sammen 105 voksne menn (53,3 %) og kvinner (46,7 %) med inoperabel CTEPH eller vedvarende eller tilbakevendende CTEPH etter pulmonal endarterektomi (18–88 år gamle, med gjennomsnitt på 64 år) behandlet. Pasientenes CTEPH måtte være klassifisert som alvorlig, som definert etter en pasientstyrt gangetest på seks minutter (6MWT) på mellom 150 og 400 meter og en klassifisering i funksjonsklasse III eller IV i henhold til WHO/NYHA. Pasientene ble delt i to behandlingsgrupper for treprostiniil (53 høydose- og 52 lavdosepasienter, som ble behandlet med subkutan infusjon over til sammen 24 uker) som følger: I høydosegruppen fikk pasientene administrert en subkutan dose via en infusjonspumpe som økte dosen fra omtrent 1 til en måldose på omtrent 30 ng/kg/min i de første 12 ukene, etterfulgt av 12 uker med stabil perfusjon. I lavdosegruppen var måldosen omtrent 3 ng/kg/min og fulgte samme plan.

Den primære effektanalysen var basert på individuell forskjell mellom 6MWT-data ved baseline og etter 24 uker. Treprostiniil bedret gangavstanden etter seks minutter (6MWT, seksminutters gangetest: baseline vs. 24 ukers behandling) med et gjennomsnitt på 45,43 m i høydosegruppen versus 3,83 m i lavdosegruppen ( $p < 0,05$ , ANCOVA). Målinger av eksploratorisk sekundær effekt (lav vs. høy) viste etter 24 ukers behandling signifikante forbedringer i NYHA-funksjonsklasse (New York Heart Association), hemodynamiske parametere (gjennomsnittlig pulmonal vaskulær motstand, gjennomsnittlig pulmonalt arterietrykk, gjennomsnittlig minuttvolum og gjennomsnittlig hjerteindeks)

samt median pro-BNP (B-type natriuretisk peptid) til fordel for høydosegruppen. Ingen signifikante forskjeller mellom de to testgruppene med tanke på antallet pasienter som viser en “klinisk forverring”, definert som en reduksjon av 6MWD på 20 % sammenlignet med baseline, forverring av NYHA-funksjonsklasse og/eller sykehusinnleggelse på grunn av CTEPH med behov for ytterligere behandling spesifikt for pulmonal hypertensjon, ble observert. Treprostinil i høye doser viste ingen signifikante endringer i Borg Dyspnoea Score (målt under 6MWT) eller oppsummert livskvalitetsskår vurdert etter spørreskjemaet om livskvalitet Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Distribusjon

Hos mennesker oppnås vanligvis steady-state-plasmakonsentrasjoner innen 15 til 18 timer etter igangsetting av enten subkutan eller intravenøs infusjon av treprostinil. Steady-state plasmakonsentrasjoner av treprostinil er doseproporsjonale ved infusjonshastigheter på 2,5 og opp til 125 ng/kg/min.

Gjennomsnittlig tilsynelatende elimineringshalveringstid etter subkutan administrasjon var i området fra 1,32 til 1,42 timer etter infusjoner over 6 timer, 4,61 timer etter infusjoner over 72 timer og 2,93 timer etter infusjoner som varte i minst tre uker. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for treprostinil var i området fra 1,11 til 1,22 l/kg, og plasma clearance var i området 586,2 til 646,9 ml/kg/t. Clearance er lavere hos overvektige personer (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).

I en kronisk farmakokinetisk studie over 7 dager hos 14 friske frivillige med treprostinildoser i området fra 2,5 til 15 ng/kg/min administrert ved subkutane infusjoner, nådde steady state-treprostinilkonsentrasjonene i plasma toppnivået to ganger (ved henholdsvis klokken 01.00 og 10.00) og trough-nivåer to ganger (ved henholdsvis klokken 07.00 og 16.00). Toppkonsentrasjonene var omtrent 20 til 30 % høyere enn trough-konsentrasjonene.

### Eliminasjon

Ved en studie som ble utført på friske frivillige ved bruk av [<sup>14</sup>C]-radioaktiv treprostinil ble henholdsvis 78,6 % og 13,4 % av den subkutane radioaktive dosen gjenfunnet i urin og feces over en periode på 224 timer. Ingen enkelt hovedmetabolitt ble observert. Fem metabolitter ble påvist i urinen, i området fra 10,2 % til 15,5 % av administrert dose. Disse fem metabolittene utgjorde til sammen 64,4 %. Tre er produkter av oksidering av 3-hydroksyloktylsidekjeden, én er et glukorokonjugert derivat (treprostinilglukoronid) og én er uidentifisert. Bare 3,7 % av dosen ble gjenfunnet i urinen som uendret morstoff.

En studie *in vitro* viste ikke hemmende potensial for treprostinil i menneskelige hepatiske mikrosomale cytokrom P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A).

Administrasjon av treprostinil hadde heller ingen induktoreffekt på hepatisk mikrosomalt protein, totalt innhold av cytokrom (CYP) P450 eller på aktivitetene til isoenzymene CYP1A, CYP2B og CYP3A.

### Leverinsuffisiens

Hos pasienter med portopulmonal hypertensjon og mild (n=4) eller moderat (n=5) leverinsuffisiens hadde treprostinil ved en subkutan dose på 10 ng/kg/min i 150 minutter en AUC<sub>0-24t</sub> som ble økt henholdsvis 260 % og 510 %, sammenlignet med hos friske personer. Clearance hos pasienter med leverinsuffisiens ble redusert med opptil 80 % sammenlignet med friske voksne (se pkt. 4.2).

### Eldre pasienter

Ved en multivariatanalyse av samlede studier hadde pasienter i aldersgruppen ≥ 65 år en liten reduksjon i plasma clearance av treprostinil. De fleste publikasjoner så imidlertid enten på friske frivillige eller pasienter med PAH. CTEPH-pasienter ble sjelden beskrevet. Aldersinndeling ble ikke utført i noen publikasjoner. Da bare noen få studier rapporterte om PK-parametere men ingen om både

CTEPH-indikasjon og PK-data, er ingen informasjon tilgjengelig om farmakokinetikken til treprostiniil hos eldre pasienter.

### **5.3. Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksisitet.

I studier på 13 og 26 uker forårsaket kontinuerlige subkutane infusjoner av treprostiniilnatrium reaksjoner på infusjonsstedet hos rotter og hunder (ødem/erytem, masser/hovenhet, smerter/berøringsfølsomhet). Hos hunder var alvorlige kliniske effekter (hypoaktivitet, emese, løs avføring og ødem på infusjonsstedet) og død (forbundet med intestinale intussuscepsjoner og rektalprolaps) observert hos dyr som ble administrert  $\geq 300$  ng/kg/min. Gjennomsnittlige stabile plasmatreprostiniilnivåer på 7,85 ng/ml ble målt hos disse dyrene. Plasmanivåer i denne størrelsesordenen kan oppnås hos mennesker som behandles med treprostiniilinfusjoner ved  $>50$  ng/kg/min.

Da kontinuerlig tilstrekkelig eksponering for treprostiniil ikke er påvist for noen doseringer som ble testet ved reproduksjonsstudier hos rotter, kan disse studiene være utilstrekkelige med tanke på de mulige effektene på fertilitet og på prenatal og postnatal utvikling.

Ingen langsiktige dyrestudier er utført for å evaluere det karsinogene potensialet til treprostiniil.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Natriumsitrat Saltsyre  
Metakresol  
Natriumhydroksid  
Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnet hetteglass

3 år.

#### Etter åpning

30 dager

#### Holdbarhet ved kontinuerlig subkutan infusjon

Kjemisk, fysisk og mikrobiell bruksstabilitet for en enkeltbeholder (sprøyte) med uførtynnet Trepulmix som administreres subkutan er påvist i 72 t ved 37 °C.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser og holdbarhet under bruk, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Trepulmix 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning: 10 ml klart hetteglass av glass type I, forseglet med en teflonbelagt gummipropp og utstyrt med et gult lokk.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning: 10 ml klart hetteglass av glass type I, forseglet med en teflonbelagt gummipropp og utstyrt med et blått lokk.

Trepulmix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning: 10 ml klart hetteglass av glass type I, forseglet med en teflonbelagt gummipropp og utstyrt med et grønt lokk.

Trepulmix 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning: 10 ml klart hetteglass av glass type I, forseglet med en teflonbelagt gummipropp utstyrt med et rødt lokk.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 03 april 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til Felleskatalogen.no.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RHP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE – 1 mg/ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trepulmix 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

treprostnil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 mg treprostnil (som treprostnilnatrium)

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 10 mg treprostnil (som treprostnilnatrium).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumsitrat, natriumklorid, natriumhydroksid, saltsyre, metakresol og vann til injeksjoner

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusjonsvæske, oppløsning

Inneholder 1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Merttert  
Luxemburg

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1419/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE**

**EMBALLASJER ETIKETT TIL HETTEGLASS – 1 mg/ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Trepulmix 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
treprostinil  
Subkutant

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

10 mg/10 ml

**6. ANNET**

SciPharm (Logo)

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE – 2,5 mg/ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trepulmix 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

treprostinil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 2,5 mg treprostinil (som treprostinilnatrium)

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 25 mg treprostinil, som treprostinilnatrium.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumsitrat, natriumklorid, natriumhydroksid, saltsyre, metakresol og vann til injeksjoner

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusjonsvæske, oppløsning

Inneholder 1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1419/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE**

**EMBALLASJER ETIKETT TIL HETTEGLASS – 2,5 mg/ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Trepulmix 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
treprostinil  
Subkutan

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

25 mg/10 ml

**6. ANNET**

SciPharm (Logo)



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE – 5 mg/ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trepulmix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

treprostinil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 5 mg treprostinil (som treprostinilnatrium)

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 50 mg treprostinil, som treprostinilnatrium.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumsitrat, natriumklorid, natriumhydroksid, saltsyre, metakresol og vann til injeksjoner

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusjonsvæske, oppløsning

Inneholder 1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Merttert  
Luxemburg

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1419/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE**

**EMBALLASJER ETIKETT TIL HETTEGLASS – 5 mg/ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Trepulmix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
treprostinil  
Subkutan

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

50 mg/10 ml

**6. ANNET**

SciPharm (Logo)

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE – 10 mg/ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trepulmix 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

treprostiril

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg treprostiril (som treprostirilnatrium)

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 100 mg treprostiril, som treprostirilnatrium.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumsitrat, natriumklorid, natriumhydroksid, saltsyre, metakresol og vann til injeksjoner

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusjonsvæske, oppløsning

Inneholder 1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1419/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE**

**EMBALLASJER ETIKETT TIL HETTEGLASS – 10 mg/ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Trepulmix 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
treprostinil  
Subkutan

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

100 mg/10 ml

**6. ANNET**

SciPharm (Logo)

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Trepulmix 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning**  
**Trepulmix 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning**  
**Trepulmix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning**  
**Trepulmix 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning**

treprostinil

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Trepulmix er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Trepulmix
3. Hvordan du bruker Trepulmix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Trepulmix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Trepulmix er, og hva det brukes mot**

#### **Hva Trepulmix er**

Virkestoff i Trepulmix er treprostinil.

Treprostinil tilhører en gruppe legemidler som fungerer på en tilsvarende måte som naturlig forekommende prostasyklin. Prostasyklin er hormonlignende stoffer som reduserer blodtrykket ved å redusere spenningen i blodkarene slik at de utvider seg og blodet får strømme lettere. Prostasyklin kan også bidra til å hindre blodlevring.

#### **Trepulmix brukes til å behandle**

Trepulmix brukes til behandling av voksne pasienter med kronisk tromboembolisk lungehypertensjon (CTEPH) som ikke kan opereres, eller etter kirurgi hos pasienter der CTEPH vedvarer eller vender tilbake (WHO-funksjonsklasse III eller IV). Legemidlet forbedrer evnen til fysisk aktivitet og symptomene på sykdommen. Kronisk tromboembolisk lungehypertensjon er en lidelse der blodtrykket er for høyt i blodkarene mellom hjertet og lungene, som forårsaker kortpustethet, svimmelhet, tretthet, besvimelse, hjerteklapp eller unormale hjerteslag, tørrhoste, brystmerter og hovne ankler eller bein.

#### **Hvordan Trepulmix fungerer**

Trepulmix senker blodtrykket i lungearterien ved å forbedre blodgjennomstrømmingen og redusere arbeidspresset på hjertet. Bedre blodgjennomstrømming fører til økt tilførsel av oksygen til kroppen og mindre belastning på hjertet, slik at det fungerer mer effektivt. Trepulmix forbedrer symptomene forbundet med CTEPH og evnen til fysisk aktivitet hos pasienter som har begrensede aktivitetsmuligheter.



## 2. Hva du må vite før du bruker Trepulmix

### Bruk ikke Trepulmix:

- dersom du er allergisk overfor treprostnil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har blitt diagnostisert med det som kalles “pulmonal venøs okklusiv sykdom”. Dette er en sykdom der blodårene som frakter blod gjennom lungene, hovner opp, tilstoppes og forårsaker høyere blodtrykk i blodkarene mellom hjerte og lunger
- dersom du har alvorlig leversykdom
- dersom du har et hjerteproblem, for eksempel:
  - hjerteinfarkt i løpet av de siste seks månedene
  - store endringer i hjerterefrekvensen
  - kraftig koronar hjertesykdom eller ustabil angina
  - diagnostisert hjertedefekt, som feil ved en hjerteklaff, som gjør at hjertet fungerer dårligere
  - enhver hjertesykdom som ikke behandles tilstrekkelig eller som ikke er under nøye medisinsk tilsyn
- dersom du har spesielt høy blødningsrisiko – for eksempel aktivt magesår, skader eller andre blødningslidelser
- dersom du har hatt slag i løpet av de siste 3 månedene eller andre former for avbrudd av blodtilførselen til hjernen

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Trepulmix hvis du:

- lider av en leversykdom
- lider av en nyresykdom
- har fått vite at du er medisinsk overvektig (BMI over 30 kg/m<sup>2</sup>)
- er på diett med lavt natriuminnhold

Under behandlingen med Trepulmix må du informere legen din:

- hvis blodtrykket faller (hypotensjon)
- hvis du opplever rask økning i pustebesvær eller vedvarende hoste (dette kan være relatert til lungestuvning eller astma eller andre lidelser). **Kontakt lege umiddelbart**
- hvis du har store blødninger, da treprostnil kan øke risikoen ved å forhindre blodet i å levre seg

### Barn og ungdom

Trepulmix må ikke gis til barn eller ungdom.

### Andre legemidler og Trepulmix

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Informer lege dersom du bruker:

- legemidler mot **høyt blodtrykk** (antihypertensiva eller andre vasodilatorer)
- legemidler som brukes til å øke **vannlatingshyppigheten** (diuretika), inkludert furosemid
- legemidler som hindrer **blodet i å levre seg** (antikoagulanter), som warfarin, heparin eller nitrogenoksidbaserte legemidler
- alle ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (**NSAID-er**), (for eksempel acetylsalisylsyre og ibuprofen)
- legemidler som kan forsterke eller svekke effekten av Trepulmix (f.eks. gemfibrozil, rifampicin, trimetoprim, deferasiroks, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, johannesurt), da det kan gjøre det nødvendig for legen din å justere dosen av Trepulmix

### Graviditet og amming

Trepulmix anbefales ikke hvis du er gravid, planlegger å bli gravid eller tror at du kan være gravid, med mindre legen din mener det er absolutt nødvendig. Sikkerheten til dette legemidlet ved bruk under graviditet er ikke påvist.

Det anbefales sterkt å bruke prevensjon under behandling med Trepulmix.

Trepulmix anbefales ikke til bruk ved amming, med mindre legen din mener det er absolutt nødvendig. Du anbefales å slutte å amme hvis du får forskrevet Trepulmix, for det er ikke kjent om dette legemidlet går over i morsmelk hos mennesker.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Trepulmix kan fremkalle lavt blodtrykk med svimmelhet eller besvimelse. I slike tilfeller må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner, og du må rådføre deg med lege.

### **Trepulmix inneholder natrium**

Informér legen din om du er på diett med begrenset natriuminntak. Legen din vil da ta hensyn til følgende:

#### Trepulmix 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 36,8 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,8 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

#### Trepulmix 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 37,3 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,9 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

#### Trepulmix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 39,1 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 2,0 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

#### Trepulmix 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 37,4 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,9 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

## **3. Hvordan du bruker Trepulmix**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Trepulmix administreres ufortynnet som en kontinuerlig subkutan infusjon (under huden) via et lite rør (kanyle) som settes inn i mage eller lår;

Trepulmix presses gjennom røret av en bærbar pumpe.

Før du reiser fra sykehuset eller klinikken forteller legen din deg hvordan du klargjør Trepulmix og med hvilken hastighet pumpen bør tilføre treprostini. Du skal også få informasjon om hvordan du bruker pumpen riktig og hva du skal gjøre hvis den slutter å fungere. Informasjonen skal også fortelle deg hvem du skal kontakte i et nødstilfelle.

Skylling av infusjonsslangen mens den er koblet til, kan forårsake en utilsiktet overdose.

#### Voksne pasienter

Trepulmix er tilgjengelig som 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml eller 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning. Legen din avgjør hvilken infusjonshastighet og dose som er egnet for din lidelse.

#### Eldre pasienter

Ingen spesielle dosejusteringer er nødvendig for disse pasientene.

#### Pasienter med lever- eller nyresykdom

Legen din avgjør hvilken infusjonshastighet og dose som er egnet for din lidelse.

### Infusjonshastighet

Infusjonshastigheten kan reduseres eller økes på individuelt grunnlag, **bare under medisinsk overvåking**.

Målet med å justere infusjonshastigheten er å finne en effektiv vedlikeholdshastighet som forbedrer symptomene på CTEPH, samtidig som bivirkningene minimeres.

Hvis symptomene øker eller du trenger fullstendig hvile eller må holde deg i en seng eller stol, eller hvis fysisk aktivitet medfører ubehag og symptomene oppstår under hvile, må du ikke øke dosen uten medisinsk veiledning. Da er det ikke sikkert at Trepulmix lenger er tilstrekkelig til å behandle sykdommen din, og en annen behandling kan være nødvendig.

### **Dersom du tar for mye av Trepulmix**

Dersom du ved et uhell får en overdose av Trepulmix, kan du oppleve kvalme, oppkast, diaré, lavt blodtrykk (svimmelhet, ørhet eller besvimelse), rødme i huden og/eller hodepine.

Hvis noen av disse virkningene blir alvorlige, bør du kontakte lege eller sykehus umiddelbart. Legen din kan redusere eller stanse infusjonen til symptomene har forsvunnet. Trepulmix infusjonsvæske, oppløsning vil så bli innført igjen på et dosenivå som legen din anbefaler.

### **Dersom du avbryter behandlingen med Trepulmix**

Du må alltid bruke Trepulmix slik legen din eller spesialist ved sykehuset har instruert deg. Ikke slutt å bruke Trepulmix med mindre legen din ber deg om det.

Hvis du slutter brått med Trepulmix eller reduserer dosen brått, kan den pulmonale arterielle hypertensjonen komme tilbake, med risiko for at lidelsen forverres raskt og alvorlig.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer)

- utvidede blodkar
- smerter rundt infusjonsstedet
- reaksjoner rundt infusjonsstedet
- blødning eller bloduttredelse rundt infusjonsstedet
- hodepine
- kvalme
- diaré
- kjevesmerter

### Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- svimmelhet
- ørhet eller besvimelse på grunn av lavt blodtrykk
- hudutslett
- muskelsmerter (myalgi)
- leddsmerter (artralgi)
- hovenhet i føtter, ankler, ben eller væskeansamlinger
- hetetokter
- smerter i armer og/eller ben

### Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- hovne øyelokk (øyelokksødem)
- fordøyelsesbesvær
- oppkast
- hudkløe
- eksantem
- ryggmerter
- nedsatt appetitt
- tretthet (fatigue)

Andre mulige bivirkninger som er observert hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

- blødningsepisoder, som: neseblødninger, hoster opp blod, blod i urinen, blødning fra tannkjøttet, blod i avføringen

Andre mulige bivirkninger som ble observert under klinisk praksis:

- infeksjon på infusjonsstedet
- abscesser på infusjonsstedet
- redusert antall blodplater (som bidrar til koagulering) i blodet (trombocytopeni)
- smerter i skjelettet
- hudutslett med misfarging eller hevede kuler
- vevsinfeksjon under huden (cellulitt)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Trepulmix**

### **Oppbevares utilgjengelig for barn.**

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Hetteglass med Trepulmix må brukes eller kastes innen 30 dager etter at det ble åpnet.

Under kontinuerlig subkutan infusjon må en enkeltbeholder (sprøyte) med ufortynnet Trepulmix brukes innen 72 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at hetteglasset er skadet, innholdet er misfarget eller andre tegn til forringing.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Trepulmix**

Virkestoff er treprostiniil.

Trepulmix 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Hver ml oppløsning inneholder 1 mg treprostini (som natriumsalt).

Hvert hetteglass på 10 ml oppløsning inneholder 10 mg treprostini (som natriumsalt).

Trepulmix 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Hver ml oppløsning inneholder 2,5 mg treprostini (som natriumsalt).

Hvert hetteglass på 10 ml oppløsning inneholder 25 mg treprostini (som natriumsalt).

Trepulmix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg treprostini (som natriumsalt).

Hvert hetteglass på 10 ml oppløsning inneholder 50 mg treprostini (som natriumsalt).

Trepulmix 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Hver ml oppløsning inneholder 10 mg treprostini (som natriumsalt).

Hvert hetteglass på 10 ml oppløsning inneholder 100 mg treprostini (som natriumsalt).

Andre innholdstoffer er:

Natriumsitrat, natriumklorid, natriumhydroksid, saltsyre, metakresol og vann til injeksjoner. Se pkt. 2, "Trepulmix inneholder natrium".

**Hvordan Trepulmix ser ut og innholdet i pakningen**

Trepulmix er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning som er tilgjengelig i hetteglass av klart glass på 10 ml, som er forseglet med en gummipropp og fargekodet lokk:

Trepulmix 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Trepulmix 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning har gult gummilokk.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Trepulmix 2,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning har blått gummilokk.

Trepulmix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Trepulmix 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning har grønt gummilokk.

Trepulmix 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Trepulmix 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning har rødt gummilokk.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

SciPharm Sàrl  
7, Fausermillen  
L-6689 Mertert  
Luxemburg

**Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 5037244

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til Felleskatalogen.no.