

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvätska, lösning
Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvätska, lösning
Trepulmix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning
Trepulmix 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 1 mg treprostnil (som natriumsalt).
Varje 10 ml injektionsflaska med lösning innehåller 10 mg treprostnil (som natriumsalt).

Hjälpämne med känd effekt

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 36,8 mg (1,60 mmol) natrium.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 2,5 mg treprostnil (som natriumsalt).
Varje 10 ml injektionsflaska med lösning innehåller 25 mg treprostnil (som natriumsalt).

Hjälpämne med känd effekt

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 37,3 mg (1,62 mmol) natrium.

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 5 mg treprostnil (som natriumsalt).
Varje 10 ml injektionsflaska med lösning innehåller 50 mg treprostnil (som natriumsalt).

Hjälpämne med känd effekt

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 39,1 mg (1,70 mmol) natrium.

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 10 mg treprostnil (som natriumsalt).
Varje 10 ml injektionsflaska med lösning innehåller 100 mg treprostnil (som natriumsalt).

Hjälpämne med känd effekt

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 37,4 mg (1,63 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till lätt gulaktig lösning, utan synliga partiklar med ett pH på 6,0–7,2 och en osmolalitet mellan 253 och 284 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trepulmix är avsett för behandling av vuxna patienter i WHO-funktionsklass III eller IV och

- inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH), eller
- persistent eller recidiverande CTEPH efter kirurgisk behandling för att förbättra ansträngningskapaciteten.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Trepulmix ska endast inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av pulmonell hypertension. Behandling med Trepulmix ska inledas under noggrann medicinsk övervakning vid en vårdinrättning där intensivvård kan ges.

Dosering

Rekommenderad inledande infusionshastighet är 1,25 ng/kg/min. Om denna initiala dos tolereras dåligt bör infusionshastigheten sänkas till 0,625 ng/kg/min.

Dosjusteringar

Infusionshastigheten bör ökas under medicinsk övervakning i steg om upp till 1,25 ng/kg/min per vecka under de första fyra veckornas behandling och sedan med upp till 2,5 ng/kg/min per vecka.

Dosen ska justeras individuellt och under medicinsk övervakning tills en underhållsdos uppnås vid vilken symtomen förbättras och som tolereras av patienten.

Under uppföljningsfasen av en klinisk prövning på CTEPH-patienter hade de genomsnittliga doserna efter 12 månader nått 31 ng/kg/min, efter 24 månader 33 ng/kg/min, och efter 48 månader 39 ng/kg/min. De motsvarande maximala doserna som sågs i den kliniska prövningen var 52 ng/kg/min, 54 ng/kg/min respektive 50 ng/kg/min.

Abrupt utsättning eller plötsliga markanta dosminskningar av treprostnil kan leda till återfall av symtomen på kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension. Avbrott av behandlingen med treprostnil bör därför undvikas och infusionen bör startas om så snart som möjligt efter abrupt oavsiktlig dosminskning eller avbrott. Den optimala strategin för förnyad insättning av infusion med treprostnil måste bestämmas från fall till fall av medicinskt kvalificerad personal. Efter ett avbrott på högst 4 timmar kan infusionen med treprostnil oftast startas om vid samma dos. Avbrott på upp till 24 timmar kan kräva en dosminskning på upp till 50 procent av den senaste dosen med en efterföljande upptitrering till den kliniskt effektiva dosen. Längre avbrottsperioder kan kräva att dosen av treprostnil omtitreras från ännu lägre flödes hastigheter. Återinsättning av treprostnil ska alltid ske under medicinsk övervakning.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Den initiala dosen av Trepulmix bör sänkas till 0,625 ng/kg/min och stegvisa dosökningar bör göras med försiktighet (se avsnitt 5.2). Dosstegen kan minskas till 0,625 ng/kg/min per dosökning. Slutligt beslut om dosstegen fattas dock av den övervakande läkaren.

Observera att "Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C)" är en kontraindikation för användning av treprostnil, se avsnitt 4.3.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom inga kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion har inga behandlingsrekommendationer fastställts för patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom treprostnil och dess metaboliter främst utsöndras genom urinen, rekommenderas försiktighet vid behandling av

patienter med nedsatt njurfunktion för att förebygga skadliga följder relaterade till eventuellt ökad systemisk exponering.

Äldre

Det saknas farmakokinetiska uppgifter för behandling av äldre med treprostinil. Försiktighet rekommenderas med tanke på den högre incidensen av nedsatt lever- och/eller njurfunktion i denna patientgrupp.

Överviktiga patienter

Behandling av överviktiga patienter (vikt $\geq$ 30 procent över idealvikten) bör inledas och ökas med doser som beräknas utifrån deras idealvikt. Se avsnitt 5.2 för mer information.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av treprostinil hos barn och ungdomar för indikationen CTEPH.

Administreringssätt

Trepulmix är avsett för subkutan användning. Det administreras utspätt genom kontinuerlig infusion via en subkutan kateter med en bärbar infusionspump.

Hälso- och sjukvårdspersonal som ansvarar för behandlingen måste säkerställa att patienten är utbildad i att använda det valda infusionsaggregatet och förmögen att göra det. Alla patienter måste vara utbildade i att förbereda infusionsreservoaren med treprostinil och fylla infusionsslangen och anslutningen. Skriftlig vägledning, antingen från pumptillverkaren eller som särskilt utformade råd från förskrivande läkare måste lämnas till patienten. I detta ingår de normala åtgärder som behövs för att tillföra läkemedlet, råd om hur man hanterar ocklusioner och andra pumplarm, och närmare uppgifter om vem man kontaktar i en nödsituation.

För att undvika avbrott i läkemedelstillförseln måste patienten ha tillgång till en reservinfusionspump och subkutana infusionsset ifall att administreringsutrustningen slutar fungera.

Den bärbara infusionspump som används för att tillföra utspätt Trepulmix subkutant bör

- vara liten och lätt,
- kunna justera infusionshastigheten i steg om 0,002 ml/h eller mindre,
- vara försedd med larm för ocklusion, svagt batteri, programmeringsfel och funktionsbortfall i motorn,
- ha en precision inom +/- 6 procent av programmerad administreringshastighet,
- vara positivt tryckdriven (kontinuerligt eller pulserat).

Reservoaren måste vara tillverkad av polypropen eller glas.

Patienter måste vara grundligt utbildade i att använda och programmera pumpen, och i att ansluta och ta hand om infusionssetet.

Spolning av infusionsaggregatet medan det är anslutet till patienten kan medföra oavsiktlig överdosering. För mer information om symtom och behandling av en överdos, se avsnitt 4.9 i detta dokument.

Trepulmix finns i koncentrationer om 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml och 10 mg/ml.

För subkutan infusion ges Trepulmix utan ytterligare spädning vid en beräknad subkutan infusionshastighet (ml/h) baserat på en patients dos (ng/kg/min), vikt (kg), och använd styrka av injektionsflaskan (mg/ml) med Trepulmix. Under användningen kan en enstaka reservoar (spruta) av utspätt Trepulmix administreras i upp till 14 dagar vid 37 °C. Den subkutana infusionshastigheten beräknas med hjälp av följande formel:

$$\text{Subkutan infusionshastighet (ml/h)} = \frac{\text{Dos (ng/kg/min)} \times \text{Vikt (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Trepulmix-injektionsflaskans styrka (mg/ml)}}$$

*Omvandlingsfaktor på 0,00006 = 60 min/timme x 0,000001 mg/ng

För att undvika beräkningsfel på grund av den komplicerade formeln, se nedanstående dosberäkningstabeller. För varje läkemedelsstyrka finns en dosberäkningstabell.

Exempelberäkningar för **subkutan infusion**:

Exempel 1:

För en 60 kg tung person vid en rekommenderad initial dos på 1,25 ng/kg/min och användning av Trepulmix-injektionsflaskan på 1 mg/ml skulle infusionshastigheten beräknas som följer:

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

Exempel 2:

För en 65 kg tung person vid en dos på 40 ng/kg/min och användning av Trepulmix-injektionsflaskan på 5 mg/ml används skulle infusionshastigheten beräknas som följer:

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

Tabell 1–1 är en vägledning för subkutana infusionshastigheter av Trepulmix 1 mg/ml för patienter med olika kroppsvikter som motsvarar doser på upp till 42,5 ng/kg/min.

Tabell 1–1:

Inställning av den subkutana pumpens infusionshastighet (ml/h) för Trepulmix 1 mg/ml

Dos (ng/kg/min)	Patientvikt (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047
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

Tabell 1–2 är en vägledning för subkutana infusionshastigheter av Trepulmix 2,5 mg/ml för patienter med olika kroppsvikter som motsvarar doser på upp till 42,5 ng/kg/min.

Tabell 1–2:

Inställning av den subkutana pumpens infusionshastighet (ml/h) för Trepulmix 2,5 mg/ml

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

Tabell 1–3 är en vägledning för subkutana infusionshastigheter av Trepulmix 5 mg/ml för patienter med olika kroppsvikter som motsvarar doser på upp till 80 ng/kg/min.

Tabell 1–3:

Inställning av den subkutana pumpens infusionshastighet (ml/h) för Trepulmix 5 mg/ml

Dos (ng/kg/min)	Patientvikt (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

Tabell 1–4 är en vägledning för subkutana infusionshastigheter av Trepulmix 10 mg/ml för patienter med olika kroppsvikter som motsvarar doser på upp till 155 ng/kg/min.

Tabell 1–4:

Inställning av den subkutana pumpens infusionshastighet (ml/h) för Trepulmix 10 mg/ml

		Patientvikt (kg)													
Dos (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 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom.
- Svår dekompenenserad vänsterhjärtsvikt.
- Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C).
- Aktiva gastrointestinalsår, intrakraniella blödningar, gastrointestinala skador eller andra gastrointestinala blödningar.
- Medfödda eller förvärvade klaffel med kliniskt relevant nedsatt myokardfunktion utan samband med pulmonell hypertension.
- Svår kranskärslsjukdom eller instabil angina.
- Hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna.
- Allvarliga arytmier.
- Cerebrovaskulära händelser (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke) inom de senaste 3 månaderna.
- Samtidig användning av andra prostaglandiner.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmän behandling

Beslutet att inleda behandling med treprostinil bör ta hänsyn till den höga sannolikheten att kontinuerlig infusion kommer att behöva fortgå en längre tid. Patientens förmåga att acceptera och ta ansvar för en kvarliggande kateter och ett infusionsaggregat ska därför noga övervägas. Det kliniska teamet som ansvarar för behandlingen måste säkerställa att patienten är utbildad i att använda det valda infusionsaggregatet och förmögen att göra det (se avsnitt 4.2).

Treprostinil är ett potent pulmonellt och systemiskt kärlvidgande läkemedel (vasodilator). Hos personer som inkommer med lågt systemiskt arteriellt tryck kan behandling med treprostinil öka risken för systemisk hypotoni. Patienter vars systoliska arteriella tryck ligger under 85 mm Hg bör inte behandlas.

Systemiskt blodtryck och hjärtfrekvens bör övervakas vid alla ändringar av dosen med instruktion att avbryta infusionen om symtom på hypotoni utvecklas, eller ett systoliskt blodtryck på 85 mm Hg eller lägre upptäcks.

Om en patient utvecklar pulmonellt ödem under behandling med treprostinil bör möjligheten av en samtidig pulmonell veno-okklusiv sjukdom övervägas. Behandlingen ska avbrytas eftersom pulmonell veno-okklusiv sjukdom är en kontraindikation för behandling med treprostinil (se avsnitt 4.3).

Försiktighet bör iaktas i situationer där treprostinil kan öka blödningsrisken genom att hämma trombocytaggregationen (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Utsättning

Ådrupt utsättning eller plötsliga markanta dosminskningar av treprostinil kan leda till återfall av pulmonell hypertension (se avsnitt 4.2).

Särskilda populationer

Patienter med lever- och njurinsufficiens ska doseras med försiktighet (se avsnitt 4.2).

Eftersom treprostinil och dess metaboliter främst utsöndras genom urinen, rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion för att förebygga skadliga följder relaterade till eventuellt ökad systemisk exponering (se avsnitt 4.2).

Samtidigt administrerade läkemedel

Samtidig administrering av cytokrom P450 (CYP2C8) enzymhämmare (såsom gemfibrozil) kan leda till ökad exponering (både C_{max} och AUC) för treprostinil. När exponeringen ökar finns det en risk för en högre biverkningsincidens vid administreringen av treprostinil. Därför bör en dosminskning övervägas (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av CYP2C8 enzyminducerare (t.ex. rifampicin) kan leda till en minskad exponering för treprostinil. När exponeringen minskar har treprostinil troligtvis en nedsatt klinisk effekt. Därför ska en högre dos av treprostinil övervägas (se avsnitt 4.5).

Natriuminnehåll

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 36,8 mg natrium per 10 ml injektionsflaska på 1 mg/ml, vilket motsvarar 1,8 procent av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 37,3 mg natrium per 10 ml injektionsflaska på 2,5 mg/ml, vilket motsvarar 1,9 procent av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 39,1 mg natrium per 10 ml injektionsflaska på 5 mg/ml, vilket motsvarar 2,0 procent av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 37,4 mg natrium per 10 ml injektionsflaska på 10 mg/ml, vilket motsvarar 1,9 procent av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Hänsyn ska tas till detta när patienterna står på en natriumkontrollerad kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering med diuretika, blodtryckssänkande läkemedel eller andra kärlvidgande läkemedel

Samtidig administrering av treprostnil med diuretika, blodtryckssänkande läkemedel eller andra kärlvidgande läkemedel ökar risken för systemisk hypotoni.

Samtidig administrering med trombocyttaggregationshämmare, inräknat NSAID och antikoagulantia

Treprostnil kan hämma trombocytfunktionen. Samtidig administrering av treprostnil med trombocyttaggregationshämmare, inräknat NSAID, kväveoxiddonatorer eller antikoagulantia, kan öka blödningsrisken. Övervakningen av patienter som tar antikoagulantia bör noga upprätthållas. Samtidigt intag av andra trombocythämmare bör undvikas hos patienter som tar antikoagulantia.

Samtidig administrering med cytokrom P450 (CYP2C8) enzyminducerare/-hämmare

Gemfibrozil och andra CYP2C8-hämmare:

Farmakokinetiska studier på människor med oralt treprostnildiolamin visade att samtidig administrering med cytokrom P450 (CYP2C8) enzymhämmaren gemfibrozil fördubblar exponeringen (både C_{max} och AUC) för treprostnil. Om en CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil, trimetoprim och deferiasirox) läggs till eller tas bort från patientens behandling efter titreringsfasen, måste en dosjustering av treprostnil övervägas.

Rifampicin och andra CYP2C8-inducerare:

Farmakokinetiska studier på människor med oralt treprostnildiolamin visade att samtidig administrering av CYP2C8-enzyminduceraren rifampicin ledde till minskad (med cirka 20 procent) exponering för treprostnil. Om rifampicin läggs till eller tas bort från patientens läkemedelsbehandling efter titreringsfasen, måste en dosjustering av treprostnil övervägas.

Även andra CYP2C8-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört) kan leda till minskad exponering för treprostnil. Om en CYP2C8-hämmare läggs till eller tas bort från patientens läkemedelsbehandling efter titreringsfasen, måste en dosjustering av treprostnil övervägas.

Samtidig administrering med bosentan

I en farmakokinetisk studie på människor, där bosentan (250 mg/dag) och treprostnildiolamin (oral dos på 2 mg/dag) administrerades samtidigt, sågs ingen farmakokinetisk interaktion mellan treprostnil och bosentan.

Samtidig administrering med sildenafil

I en farmakokinetisk studie på människor, där sildenafil (60 mg/dag) och treprostnildiolamin (oral dos på 2 mg/dag) administrerades samtidigt, sågs ingen farmakokinetisk interaktion mellan treprostnil och sildenafil.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av treprostinil hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet (se avsnitt 5.3). Treprostinil ska endast användas under graviditeten om den potentiella nyttan för modern motiverar den potentiella risken för fostret.

Kvinnor i fertil ålder

Preventivmedel rekommenderas under behandling med treprostinil.

Amning

Det är inte känt om treprostinil utsöndras i bröstmjolk. Ammande kvinnor som tar treprostinil ska rådas att avbryta amningen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trepulmix har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner i början av behandlingen eller efter dosjusteringar. De kan åtföljas av biverkningar såsom symtomatisk systemisk hypotoni eller yrsel som kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Utöver lokala effekter av administreringen av treprostinil genom subkutan infusion, såsom smärta på infusionsstället och reaktioner på infusionsstället, är biverkningarna av treprostinil relaterade till prostacyklins farmakologiska egenskaper.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna anges med MedDRA:s föredragna termer och enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem. Incidensen av biverkningarna nedan uttrycks enligt följande kategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Organsystem	Biverkning	Incidens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga
Ögon	Ögonlocksödem	Mindre vanliga
Hjärtat	Vasodilatation	Mycket vanliga
	Hypotoni	Vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga
	Dyspepsi	Mindre vanliga
	Kräkningar	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Vanliga
	Pruritus	Mindre vanliga
	Exantem	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Käksmärta	Mycket vanliga
	Muskelvärk, ledvärk	Vanliga
	Smärta i extremiteter	Vanliga
	Ryggsmärta	Mindre vanliga

Organsystem	Biverkning	Incidens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta på infusionsstället, reaktioner på infusionsstället, blödning eller hematom	Mycket vanliga
	Abscess på infusionsställe	Vanliga
	Infektion på infusionsställe	Vanliga
	Ödem	Vanliga
	Flushing (värmekänsla i huden)	Vanliga
	Nedsatt aptit	Mindre vanliga
	Trötthet	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningshändelser

På grund av sina effekter på trombocyttaggregationen kan treprostinil öka blödningsrisken, vilket ses i form av en ökad incidens av epistaxis och gastrointestinal blödning (inräknat gastrointestinal hemorragi, rektal hemorragi, tandköttshemorragi och melena) i kontrollerade kliniska prövningar vid PAH.

Händelser som setts i klinisk praxis:

Utöver biverkningar rapporterade från kliniska prövningar med PAH-patienter har följande händelser identifierats under användning efter godkännande för försäljning av treprostinil vid andra indikationer. Eftersom händelserna har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek, kan inga frekvensuppskattningar göras. Följande händelser rapporterades: trombocytopeni och värk i skelettet.

Mindre ofta har dessutom generaliserade hudutslag, ibland av makulär eller papulös typ, samt cellulit rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering med treprostinil innefattar flushing, huvudvärk, hypotoni, illamående, kräkningar och diarré. Patienter som får symtom på överdosering ska, efter samråd med läkare, omedelbart sänka sin dos av treprostinil beroende på symtomens svårighetsgrad tills symtomen på överdosering har försvunnit. Behandlingen ska sättas in igen med försiktighet under läkarkontroll och patienter ska noga övervakas avseende oönskade symtom som kommer tillbaka.

Ingen antidot är känd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, trombocyttaggregationshämmare med undantag för heparin

ATC-kod: B01AC21

Verkningsmekanism

Treprostinil är en prostacyklinanalog.

Det har en direkt vasodilaterande effekt på den pulmonella och systemiska arteriella cirkulationen och hämmar trombocytaggregationen.

Klinisk effekt och säkerhet

I en randomiserad, kontrollerad klinisk multicenterprövning behandlades totalt 105 manliga (53,3 procent) och kvinnliga (46,7 procent) vuxna patienter med inoperabel CTEPH eller persistent eller recidiverande CTEPH efter pulmonell endarterektomi (18–88 års ålder, genomsnittlig ålder 64 år). Patienternas CTEPH klassificerades som allvarlig enligt resultatet av ett 6-minuters gångtest (6MWT), mellan 150 m och 400 m, och en klassificering enligt Världshälsoorganisationens/*New York Heart Associations* (WHO/NYHA) funktionsklass III eller IV. Patienterna indelades i två behandlingsgrupper för treprostinil (53 enligt högdos och 52 enligt lågdos) som behandlades med subkutan infusion under totalt 24 veckor. I högdosgruppen fick patienterna en subkutan dos via infusionspump, som ökade från cirka 1 ng/kg/min till en måldos på cirka 30 ng/kg/min under de första 12 veckorna, följt av 12 veckor med stabil dos. I den lägre dosgruppen var måldosen cirka 3 ng/kg/min med samma schema.

Den primära effektanalysen baserades på den enskilda skillnaden mellan 6MWT-uppgifterna vid baslinjen och efter 24 veckor. Treprostinil förbättrade det sex minuter långa gångavståndet (6MWT, sex minuters gångtest: baslinje mot 24 veckors behandling) med i genomsnitt 45,43 m i högdosgruppen mot 3,83 m i lågdosgruppen ($p < 0,05$, ANCOVA). Explorativa sekundära effektmått (låga mot höga) efter 24 veckors behandling, visade på signifikanta förbättringar i *New York Heart Associations* (NYHA) funktionsklass, hemodynamiska parametrar (genomsnittlig pulmonell vaskulär resistens, genomsnittligt pulmonellt arteriellt tryck och genomsnittlig hjärtminutvolym mätt som cardiac output och cardiac index) samt genomsnittligt pro-BNP till fördel för högdosgruppen. Inga signifikanta skillnader sågs mellan de två testgrupperna beträffande antalet patienter som uppvisade en ”klinisk försämring”, definierat som en minskning av 6MWD med 20 procent jämfört med baslinjevärdet, försämring av NYHA:s funktionsklass och/eller inläggning på sjukhus på grund av CTEPH med behov av ytterligare specifik behandling för pulmonell hypertension. Treprostinil i hög dos gav inga signifikanta förändringar i Borg-dyspnépoängen (uppmätt under 6MWT), eller den summerade livskvalitetspoängen enligt bedömning av *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Plasmakoncentrationer vid steady-state uppnås vanligtvis hos människor inom 15 till 18 timmar efter att antingen subkutan eller intravenös infusion av treprostinil påbörjats. Plasmakoncentrationerna av treprostinil vid steady-state är dosproportionella vid infusionshastigheter på 2,5 upp till 125 ng/kg/min.

Medelvärden av skenbar halveringstid efter subkutan administrering varierade från 1,32 till 1,42 timmar efter infusioner under 6 timmar, 4,61 timmar efter infusioner under 72 timmar, och 2,93 timmar efter infusioner som varade i minst tre veckor. Medelvärden av treprostinils distributionsvolym varierade från 1,11 till 1,22 l/kg, och plasmaclearance varierade från 586,2 till 646,9 ml/kg/h. Clearance är lägre hos överviktiga patienter (kroppsmasseindex/BMI > 30 kg/m²).

I en sju dagars kronisk farmakokinetisk studie på 14 friska frivilliga vars treprostinil-doser varierade från 2,5 till 15 ng/kg/min, administrerat genom subkutan infusion, nådde treprostinils plasmakoncentrationer vid steady-state sina högsta värden två gånger (kl. 1 respektive kl. 10) och lägsta värden två gånger (kl. 7 respektive kl. 16). De maximala koncentrationerna var cirka 20 procent till 30 procent högre än de lägsta koncentrationerna.

Eliminering

I en studie som utfördes på friska frivilliga med [^{14}C] radioaktivt treprostnil återfanns 78,6 procent och 13,4 procent av den subkutana radioaktiva dosen i urinen respektive avföringen under en period av 224 timmar. Ingen enda huvudsaklig metabolit observerades. Fem metaboliter spårades i urinen, som varierade från 10,2 procent till 15,5 procent av den administrerade dosen. Dessa fem metaboliter stod för sammanlagt 64,4 procent. Tre av dessa är produkter av oxidering av 3-hydroxyloktyl-sidokedjan, en är ett glukuronkonjugerat derivat (treprostnil-glukuronid) och en är oidentifierad. Bara 3,7 procent av dosen återfanns i urinen som oförändrad modersubstans.

I en *in vitro*-studie påvisades ingen inhibitorisk potential av treprostnil för humana hepatiska mikrosomala cytokrom (CYP) P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A).

Vidare hade administrering av treprostnil ingen inducerande effekt på hepatiskt mikrosomalt protein, totalt cytokrom (CYP) P450-innehåll eller på aktiviteterna av isoenzymerna CYP1A, CYP2B och CYP3A.

Leverinsufficiens

Hos patienter med portopulmonell hypertension och lindrig ($n = 4$) eller måttlig ($n = 5$) leverinsufficiens hade treprostnil vid en subkutan dos på 10 ng/kg/min under 150 minuter en $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ som ökade med 260 procent respektive 510 procent, jämfört med friska patienter. Clearance hos patienter med leverinsufficiens minskade med upp till 80 procent jämfört med friska vuxna (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter

I en multivariat analys av samlade studier visade patienter i åldersgruppen ≥ 65 år en liten minskning av plasmaclearance för treprostnil. De flesta publikationer gällde dock antingen friska frivilliga personer eller patienter med PAH. CTEPH-patienter beskrevs mycket sällan. Stratifiering efter ålder förekom inte i någon av publikationerna. Eftersom endast ett fåtal studier tog upp farmakokinetiska parametrar och ingen av dem redogjorde för både CTEPH-indikationer och farmakokinetiska uppgifter saknas det farmakokinetiska uppgifter om behandling med treprostnil av äldre patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och effekter på reproduktion visade inte några särskilda risker för människa.

I 13 och 26 veckor långa studier orsakade kontinuerliga subkutana infusioner av treprostnilnatrium reaktioner på infusionsstället hos råttor och hundar (ödem/erytem, knölar/svullnader, smärta/känslighet vid beröring). Hos hundar sågs allvarliga kliniska effekter (hypoaktivitet, kräkning, lös avföring och ödem på infusionsstället) samt dödsfall (förknippat med intestinala intussusceptioner och rektalprolaps) hos djur som fick ≥ 300 ng/kg/min. Hos dessa djur uppmättes ett medelvärde av plasmanivåerna av treprostnil vid steady-state på 7,85 ng/ml. Plasmanivåer i denna storlek kan uppnås hos människor som behandlas med infusioner av treprostnil vid > 50 ng/kg/min.

Eftersom en kontinuerligt tillräcklig exponering för treprostnil inte har bevisats för någon dosering som testats i reproduktionsstudierna på råttor är det möjligt att dessa studier är otillräckliga vad gäller eventuella effekter på fertilitet, prenatal och postnatal utveckling.

Inga långsiktiga djurstudier har utförts för att utvärdera treprostnils karcinogena potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Saltsyra
Metakresol
Natriumhydroxid
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Efter öppnande

30 dagar.

Under användning med kontinuerlig subkutan infusion

Kemisk, fysisk och mikrobiell stabilitet vid användningen av en enda behållare (spruta) outspätt Trepulmix som administreras subkutan har påvisats under 14 dagar vid 37 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska av klart typ I-glas, förseglad med en teflonbelagd gummipropp och försedd med ett gult lock.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska av klart typ I-glas, förseglad med en teflonbelagd gummipropp och försedd med ett blått lock.

Trepulmix, 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska av klart typ I-glas, förseglad med en teflonbelagd gummipropp och försedd med ett grönt lock.

Trepulmix, 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska av klart typ I-glas, förseglad med en teflonbelagd gummipropp och försedd med ett rött lock.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 april 2020
Datum för den senaste förnyelsen: 13 december 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONGASK – 1 mg/ml****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvätska, lösning
treprostinil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg treprostinil (som treprostinilnatrium).
Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller 10 mg treprostinil (som treprostinilnatrium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumcitrat, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra, metakresol och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

Innehåller 1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1419/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA – 1 mg/ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvätska, lösning
treprostinil
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml = 10 mg

6. ÖVRIGT

SciPharm (Logo)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONGASK – 2,5 mg/ml****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvätska, lösning
treprostinil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 2,5 mg treprostinil (som treprostinilnatrium).

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 25 mg treprostinil(som treprostinilnatrium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumcitrat, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra, metakresol och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

Innehåller 1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1419/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA – 2,5 mg/ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvätska, lösning
treprostinil
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml = 25 mg

6. ÖVRIGT

SciPharm (Logo)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONGASK – 5 mg/ml****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning
treprostinil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg treprostinil (som treprostinilnatrium).

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 50 mg treprostinil (som treprostinilnatrium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumcitrat, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra, metakresol och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

Innehåller 1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1419/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA – 5 mg/ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning
treprostinil
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml = 50 mg

6. ÖVRIGT

SciPharm (Logo)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONGASK – 10 mg/ml****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvätska, lösning
treprostinil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg treprostinil (som treprostinilnatrium).

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg treprostinil (som treprostinilnatrium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumcitrat, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra, metakresol och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

Innehåller 1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1419/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA – 10 mg/ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvätska, lösning
treprostinil
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml = 100 mg

6. ÖVRIGT

SciPharm (Logo)

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvätska, lösning
Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvätska, lösning
Trepulmix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning
Trepulmix 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

treprostnil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Trepulmix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Trepulmix
3. Hur du använder Trepulmix
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Trepulmix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Trepulmix är och vad det används för

Vad Trepulmix är

Den aktiva substansen i Trepulmix är treprostnil.

Treprostnil tillhör en grupp läkemedel som verkar på ett liknande sätt som de naturligt förekommande prostacyklinerna. Prostacykliner är hormonliknande substanser som sänker blodtrycket genom att motståndet i blodkärlen minskar, vilket gör att de vidgas så att blodet flödar lättare. Prostacykliner kan också hindra blodet från att koagulera.

Vad Trepulmix används för att behandla

Trepulmix används för att behandla vuxna patienter med kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) som inte kan botas med operation, eller CTEPH som kvarstår eller återkommer efter operation (allvarlighetsgrad klassificerad som WHO-funktionsklass III eller IV), för att förbättra ansträngningskapaciteten och sjukdomens symtom. Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) är ett tillstånd där blodtrycket är för högt i blodkärlen mellan hjärtat och lungorna, vilket orsakar andfåddhet, yrsel, trötthet, svimningstillfällen, hjärklappning eller onormala hjärtslag, torrhosta, bröstsmärta och svullna vrister eller ben.

Hur Trepulmix verkar

Trepulmix sänker blodtrycket inuti lungartären genom att förbättra blodflödet och minska hjärtats arbetsinsats. Förbättrat blodflöde leder till ökad tillförsel av syre till kroppen och minskad påfrestning på hjärtat, vilket gör att det fungerar effektivare. Trepulmix förbättrar symtomen förknippade med CTEPH och ansträngningsförmågan hos patienter med begränsad aktivitetsförmåga.

2. Vad du behöver veta innan du använder Trepulmix

Använd inte Trepulmix

- om du är allergisk mot treprostinil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har blivit diagnosticerad med en sjukdom som kallas ”pulmonell veno-ocklusiv sjukdom”, som är en sjukdom där blodkärlen som transporterar blod genom lungorna svullnar och täpps till, vilket leder till ett högre tryck i blodkärlen mellan hjärtat och lungorna,
- om du har en allvarlig leversjukdom,
- om du har något hjärtbesvär, till exempel
 - en hjärtattack (hjärtinfarkt) under de senaste 6 månaderna,
 - allvarliga förändringar av hjärtfrekvensen,
 - svår kranskärlssjukdom eller instabil angina (kärlkramp),
 - ett hjärtfel har diagnostiserats, t.ex. ett fel på en hjärtklaff som gör att hjärtat fungerar dåligt,
 - alla hjärtsjukdomar som inte står under behandling eller under noggrann medicinsk övervakning,
- om du löper särskilt hög blödningsrisk – till exempel vid aktiva magsår, skador eller andra blödningstillstånd,
- om du har haft en stroke (slaganfall) under de senaste 3 månaderna, eller något annat avbrott av hjärnans blodtillförsel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Trepulmix om du

- lider av någon leversjukdom,
- lider av en njursjukdom,
- har informerats om att du är medicinskt överviktig (BMI över 30 kg/m²),
- står på en kost med lågt natriuminnehåll.

Informera din läkare under behandlingen med Trepulmix

- om ditt blodtryck sjunker (hypotoni),
- om du upplever snabbt ökande andningssvårigheter eller ihållande hosta (detta kan ha att göra med stockning i lungorna eller astma eller något annat tillstånd) **ska du omedelbart kontakta läkare**,
- om du har en kraftig blödning, eftersom treprostinil kan öka risken med detta genom att hindra blodet från att koagulera.

Barn och ungdomar

Trepulmix får inte ges till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Trepulmix

Tala om för läkare om du tar/använder, nyligen har tagit/ använt eller kan tänkas ta/använda andra läkemedel. Tala om för din läkare om du tar

- läkemedel som används för att behandla **högt blodtryck** (blodtryckssänkande läkemedel eller andra kärlvidgande läkemedel),
- läkemedel som används för att ge ökad **produktion av urin** (diuretika) inräknat furosemid,
- läkemedel som förhindrar **blodproppar** (antikoagulantia) såsom warfarin, heparin eller kväveoxidbaserade produkter,
- alla **NSAID**-läkemedel (”non-steroidal anti-inflammatory drugs”) (t.ex. acetylsalicylsyra, ibuprofen),
- läkemedel som kan förstärka eller försvaga effekterna av Trepulmix (t.ex. gemfibrozil, rifampicin, trimetoprim, deferasirox, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, johannesört), eftersom din läkare kan behöva justera dosen av Trepulmix.

Graviditet och amning

Trepulmix rekommenderas inte om du är gravid, planerar att bli gravid eller tror att du kan vara gravid, om inte läkaren anser det absolut nödvändigt. Säkerheten hos detta läkemedel när det ges till gravida kvinnor har inte fastställts.

Preventivmedel rekommenderas bestämt under behandling med Trepulmix.

Användning av Trepulmix rekommenderas inte vid amning, om inte läkaren anser det absolut nödvändigt. Du rekommenderas avbryta amningen om Trepulmix har förskrivits till dig. Det är nämligen inte känt om detta läkemedel passerar över i bröstmjölken.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Trepulmix kan orsaka lågt blodtryck med yrsel eller svimning. Du ska i detta fall inte framföra fordon eller använda maskiner. Be din läkare om råd.

Trepulmix innehåller natrium

Tala om för din läkare om du står på en saltfattig (natriumfattig kost). Läkaren kommer att ta hänsyn till detta.

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 36,8 mg natrium (huvudingrediens i koksalt/bordssalt) i varje injektionsflaska. Detta motsvarar 1,8 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 37,3 mg natrium (huvudingrediens i koksalt/bordssalt) i varje injektionsflaska. Detta motsvarar 1,9 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna.

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 39,1 mg natrium (huvudingrediens i koksalt/bordssalt) i varje injektionsflaska. Detta motsvarar 2,0 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna.

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 37,4 mg natrium (huvudingrediens i koksalt/bordssalt) i varje injektionsflaska. Detta motsvarar 1,9 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna.

3. Hur du använder Trepulmix

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare om du är osäker.

Trepulmix ges utspädd som en kontinuerlig subkutan infusion (under huden) via ett tunt rör (en kanyl) som placeras i buken eller låret.

Trepulmix trycks genom röret av en bärbar pump.

Innan du lämnar sjukhuset eller kliniken kommer din läkare att tala om för dig hur man förbereder Trepulmix och med vilken hastighet pumpen ska tillföra ditt treprostinil. Du ska också få information om hur pumpen används på rätt sätt och vad man ska göra om den slutar fungera. Informationen ska även förklara vem man kontaktar i en nödsituation.

Att spola infusionsaggregatet medan det är anslutet kan orsaka en oavsiktlig överdosering.

Vuxna patienter

Trepulmix finns som 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml eller 10 mg/ml infusionsvätska, lösning. Din läkare kommer att bestämma lämplig infusionshastighet och dos för ditt tillstånd.

Äldre patienter

Inga särskilda dosjusteringar behövs för dessa patienter.

Patienter med lever- eller njursjukdom

Din läkare kommer att bestämma lämplig infusionshastighet och dos för ditt tillstånd.

Infusionshastighet

Infusionshastigheten kan sänkas eller ökas baserat på en individuell bedömning **endast under medicinsk övervakning**.

Syftet med att justera infusionshastigheten är att fastställa en effektiv underhållshastighet vid vilken CTEPH-symtomen förbättras samtidigt som eventuella biverkningar minimeras.

Om dina symtom ökar eller om du behöver fullständig vila, eller är sängliggande eller stolsbunden, eller om någon fysisk aktivitet ger obehag och dina symtom uppträder i vila, ska du inte öka dosen utan att rådfråga läkare. Trepulmix kanske inte längre räcker för att behandla din sjukdom, och en annan behandling kan behövas.

Om du har använt för stor mängd av Trepulmix

Om du har råkat överdosera Trepulmix kan du uppleva illamående, kräkningar, diarré, lågt blodtryck (yrsel, omtöckning eller svimning), hudrodnader och/eller huvudvärk.

Om någon av dessa effekter blir allvarig ska du omedelbart kontakta din läkare eller sjukhuset. Läkaren kan sänka eller sätta ut infusionen tills dina symtom har försvunnit. Trepulmix infusionsvätska, lösning kommer sedan att sättas in igen vid en dosnivå som rekommenderas av läkaren.

Om du slutar att använda Trepulmix

Använd alltid Trepulmix enligt läkarens eller sjukhusspecialistens anvisningar. Sluta inte ta Trepulmix om inte din läkare har förordat detta.

Abrupt utsättning eller plötsliga dosminskningar av Trepulmix kan leda till återkomst av pulmonell arteriell hypertension och ditt tillstånd kan snabbt och allvarligt försämrast.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- vidgning av blodkärl
- smärta runt infusionsstället
- reaktion runt infusionsstället
- blödning eller blåmärken runt infusionsstället
- huvudvärk
- illamående
- diarré
- käksmärta

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- yrsel
- omtöckning eller svimning på grund av lågt blodtryck
- hudutslag
- infektion på infusionsstället
- varbildning (abscess) på infusionsstället
- muskelsmärta (myalgi)
- ledsmärta (artragi)
- svullnad i fötter, vrist, ben eller vätskeansamling
- blodvallningar
- smärta i armar och/eller ben

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- svullna ögonlock (ögonlocksödem)
- matsmältningsbesvär
- kräkningar
- klåda
- exantem
- ryggsmärta
- minskad aptit
- trötthet

Andra eventuella biverkningar som setts hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH):

- blödningsepisoder såsom näsblödningar, blodig upphostning, blod i urinen, blödande tandkött, blod i avföringen

Andra eventuella biverkningar som setts i klinisk praxis:

- minskning av antalet koagulerande celler (blodplättar) i blodet (trombocytopeni)
- värk i skelettet
- hudutslag med missfärgning eller upphöjda knölar
- vävnadsinfektion under huden (cellulit)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur Trepulmix ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

En injektionsflaska med Trepulmix måste användas eller kasseras inom 30 dagar efter öppnandet.

Under en kontinuerlig subkutan infusion måste en enstaka reservoar (spruta) av utspätt Trepulmix användas inom 14 dagar.

Använd inte detta läkemedel om du märker av en skada på injektionsflaskan, missfärgning eller andra tecken på försämring.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är treprostinil.

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 1 mg treprostinil (som natriumsalt).

Varje 10 ml injektionsflaska med lösning innehåller 10 mg treprostinil (som natriumsalt).

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 2,5 mg treprostinil (som natriumsalt)

Varje 10 ml injektionsflaska med lösning innehåller 25 mg treprostinil (som natriumsalt).

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 5 mg treprostinil (som natriumsalt).

Varje 10 ml injektionsflaska med lösning innehåller 50 mg treprostinil (som natriumsalt).

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 10 mg treprostinil (som natriumsalt).

Varje 10 ml injektionsflaska med lösning innehåller 100 mg treprostinil (som natriumsalt).

- Övriga innehållsämnen är:

Natriumcitrat, natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra, metakresol och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 "Trepulmix innehåller natrium".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Trepulmix är en klar, färglös till lätt gulaktig lösning i en 10 ml injektionsflaska av klart glas som är förseglad med en gummiprop och ett färgkodat lock:

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

Trepulmix 1 mg/ml infusionsvätska, lösning har ett gult gummilock.

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Trepulmix 2,5 mg/ml infusionsvätska, lösning har ett blått gummilock.

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Trepulmix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning har ett grönt gummilock.

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

Trepulmix 10 mg/ml infusionsvätska, lösning har ett rött gummilock.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

SciPharm Sàrl
7, Fausermillen
L-6689 Mertert
Luxemburg

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Avstrija)
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

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.