

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Treprostinil Zentiva 1 mg/ml infuzinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml infuzinio tirpalo yra 1 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).

Kiekviename 20 ml infuzinio tirpalo flakone yra 20 mg treprostinilio (natrio druska susiformuoja *in situ* vaistinio preparato gamybos metu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Šio vaistinio preparato viename flakone yra 74,16 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus bespalvis arba gelsvos spalvos tirpalas, praktiškai be matomų dalelių.

pH: 6,0 – 7,2

Osmolališkumas: 220 – 320 mOsmol/kg

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Idiopatinės arba paveldimosios plautinės hipertenzijos (PH) gydymas, taip padidinant fizinio krūvio toleravimą bei palengvinant ligos simptomus III funkcinės klasės pacientams pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją (angl. *New York Heart Association*, NYHA).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Treprostinil Zentiva yra leidžiamas po oda arba į veną nuolatinės infuzijos būdu.

Dėl rizikos, susijusios su ilgalaikiu nuolatinių centrinės venos kateterių naudojimu (įskaitant sunkias kraujotakos infekcijas), po oda leidžiamo (nepraskiesto) vaistinio preparato infuzija yra rekomenduotinas vartojimo būdas, o nuolatinę infuziją į veną reiktų skirti tik tiems pacientams, kurių būklė stabilizuota leidžiant treprostinilio infuziją po oda, tačiau jie ėmė netoleruoti po oda leidžiamo vaistinio preparato, ir jeigu nustatyta, kad ši rizika jų atveju yra priimtina.

Gydymą pradėti ir jį prižiūrėti turi tik gydytojai, turintys patirties gydant plaučių hipertenziją.

#### Suaugusiesiems

#### Vartojimo pradžia pacientams, kuriems dar nebuvo taikomas gydymas prostaciklinais

Gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti pradėtas esant tinkamai medicininei priežiūrai medicinos įstaigoje, kuri prireikus galėtų suteikti reanimacinę pagalbą.

Rekomenduojamas pradinės infuzijos greitis yra 1,25 ng/kg/min. Jei ši pradinė dozė yra blogai toleruojama, infuzijos greitis turi būti sumažintas iki 0,625 ng/kg/min.

#### Dozės koregavimas

Infuzijos greičio didinimas turi būti atliekamas dalyvaujant gydytojui. Pirmąsias keturias gydymo savaites infuzijos greitį kas savaitę galima didinti ne daugiau kaip 1,25 ng/kg/min per savaitę, o vėliau – 2,5 ng/kg/min per savaitę.

Siekiant nustatyti tokią palaikomąją dozę, kurią vartojant silpnėja ligos simptomai ir kurią pacientas toleruoja, ji turi būti koreguojama prižiūrint gydytojui ir atsižvelgiant į individualias paciento savybes. Maksimali vartojama dozė priklauso nuo paciento klinikinės būklės ir įvairių gretutinių ligų.

Pagrindinių 12 savaičių trukmės tyrimų metu vaistinis preparatas buvo veiksmingas tik tuo atveju, jei dozė per mėnesį didinta vidutiniškai 3 – 4 kartus. Vaistinio preparato vartojant ilgai dozė nuolat turi būti koreguojama taip, kad palengvėtų pirminės plautinės hipertenzijos simptomai, bet nepasireikštų per stiprus farmakologinis treprostinilis poveikis.

Gali atsirasti nepageidaujamas poveikis, pvz., paraudimas, galvos skausmas, hipotenzija, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, kuris paprastai priklauso nuo treprostinilio dozės. Toks poveikis gali išnykti gydymo eigoje, o jam neišnykus arba jei pacientas jo netoleruoja, nepageidaujamo poveikio intensyvumui susilpninti galima sumažinti infuzijos greitį.

Klinikinių tyrimų ligonių stebėjimo fazės metu po 12 mėnesių gydymo vidutinė dozė buvo 26 ng/kg/min., po 24 mėnesių – 36 ng/kg/min., po 48 mėnesių – 42 ng/kg/min.

Nutukusiems pacientams (kūno svoris viršija idealų 30 % ir daugiau) pradinė dozė bei tolimesnis jos didinimas turi būti apskaičiuoti atsižvelgiant į idealų kūno svorį.

Staigiai nutraukus treprostinilio vartojimą arba žymiai sumažinus vartojamą dozę plautinė hipertenzija gali paūmėti. Todėl rekomenduojama stengtis nenutraukti treprostinilio terapijos, o jeigu netyčia buvo staigiai sumažinta dozė arba gydymas nutrauktas, kuo greičiau vėl pradėti infuziją. Kvalifikuotas sveikatos priežiūros darbuotojas turi nustatyti optimalų treprostinilio infuzijos kartotinio skyrimo būdą priklausomai nuo konkretaus atvejo. Jeigu vaistinio preparato skyrimas buvo nutrauktas kelias valandas, dauguma atvejų tokias pačias treprostinilio dozes galima vėl pradėti skirti tuo pačiu infuzijos greičiu; jeigu vaistinio preparato skyrimas buvo nutrauktas ilgesnį laiką, gali reikėti iš naujo titruoti treprostinilio dozę.

### **Senyviems pacientams**

Klinikiniuose treprostinilio tyrimuose dalyvavo per mažai 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų, todėl daryti išvadą, ar tokių pacientų organizmo reakcija į vaistinį preparatą skiriasi nuo jaunesnių, negalima. Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę, nustatyta, kad treprostinilio plazmos klirensas sumažėjo 20 %. Senyviems pacientams dozė reikia nustatyti atsargiai, kadangi tokie pacientai dažniau serga kepenų, inkstų bei širdies funkcijos sutrikimu, kitokiomis gretutinėmis ligomis bei dažniau vartoja kitokių vaistinių preparatų.

### **Vaiku populiacija**

Duomenų apie jaunesnius kaip 18 metų pacientus yra nedaug. Remiantis turimų klinikinių tyrimų duomenimis, kol kas nėra nustatyta, ar suaugusiems rekomenduojama vaistinio preparato dozavimo sistema veiksmingumo ir saugumo požiūriu gali būti tiesiogiai pritaikoma (ekstrapoliuojama) vaikams ir paaugliams.

### *Ypatingos populiacijos*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi Treprostinilio ekspozicija plazmoje (plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko priklausomybės kreivė, AUC) pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, sumažėjo 260% (A klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) bei 510% (B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją). Pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, treprostinilio plazmos klirensas sumažėjo iki 80%. Ligonius, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, gydyti reikia atsargiai, kadangi didėja sisteminio vaistinio preparato poveikio organizmui sustiprėjimo pavojus, o tai gali mažinti toleravimą bei didinti nuo dozės priklausomo nepageidaujamo poveikio stiprumą.

Pradinę treprostinilio dozę būtina mažinti iki 0,625 ng/kg/min. bei vėliau ją didinti atsargiai.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi Kadangi klinikiniai tyrimai nebuvo atliekami su pacientais, turinčiais inkstų veiklos sutrikimų, nėra gydymo rekomendacijų, skirtų specialiai šiems pacientams. Kadangi treprostinalis ir jo metabolitai didžiaja dalimi yra pašalinami per šlapimo sistemą, patartina imtis atsargumo priemonių gydant inkstų sutrikimų turinčius pacientus, kad būtų išvengta žalingų pasekmių, kurias gali sukelti sisteminio vaistinio preparato poveikio organizmui sustiprėjimas.

### **Treprostinalio pakeitimas intraveniniu epoprostenoliu**

Pereinant prie gydymo intraveniniu epoprostenoliu, pereinamasis etapas turi būti atliekamas nuolat prižiūrint gydytojui. Gali būti pravartu atkreipti dėmesį į toliau rekomenduojamą gydymų keitimo schemą. Visų pirma, treprostinalio infuzijos turi būti iš lėto mažinamos iki 2,5 ng/kg/min. Praėjus mažiausiai 1 val. po naujos treprostinalio dozės, galima pradėti leisti epoprostenolį neviršijant 2 ng/kg/min. dozės. Treprostinalio dozė turėtų būti toliau mažinama bent 2 val. ilgio intervalais, o epoprostenolio dozė palaipsniui didinama, pradinį jos lygį išlaikius mažiausiai valandą.

### **Vartojimo metodas**

#### **Skiriamas nuolatinės infuzijos po oda būdu**

Treprostinal Zentiva nuolatinės infuzijos būdu suleidžiamas nešiojama infuzijos pompa per poodinį kateterį po oda.

Siekiant išvengti vaistinio preparato vartojimo pertrūkių, pacientas turi turėti atsarginę infuzijos pompą ir poodinės infuzijos prietaisų rinkinį, jei netikėtai sugestų infuzijai naudojami prietaisai.

Nepraskiesto Treprostinal Zentiva infuzijai po oda naudojamas nešiojama infuzijos pompa turi būti:

- 1) maža ir lengva,
- 2) galimybė reguliuoti infuzijos greitį maždaug 0,002 ml/val. padidinimais ar sumažinimais,
- 3) įmontuota signalizacija, perspėjanti apie užakimą, baterijos išsikrovimą, programinės įrangos klaidas ir variklio veikimo sutrikimus,
- 4) infuzijos greičio tikslumas, lyginant faktinį su užprogramuotu, būtų bent +/- 6%,
- 5) teigiamas varomasis slėgis (nuolatinis arba pulsuojantis).

Pompos korpusas turi būti pagamintas iš polivinilo chlorido, polipropileno arba stiklo.

Pacientą būtina gerai apmokyti naudotis pompa, ją programuoti, sujungti poodinės infuzijos prietaisų rinkinį bei jį prižiūrėti.

Jei infuzinės sistemos praplovimo metu ji prijungta prie paciento, galimas atsitiktinis perdozavimas.

Infuzijos greičiai  $\nabla$  (ml/val) apskaičiuojami pagal šią formulę:

$$\nabla \text{ (ml/val.)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times W \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{Treprostinalio koncentracija (mg/ml)}]$$

D = gydytojo paskirta dozė, ng/kg/min

W = paciento kūno masė, kg

Treprostinal Zentiva tiekiamas 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ir 10 mg/ml koncentracijos tirpalais.

Poodinės infuzijos metu Treprostinal Zentiva **infuzuojamas papildomai neatskiestas**; infuzija atliekama paskaičiuotu poodinės infuzijos greičiu (ml/val), priklausomai nuo paciento dozės (ng/kg/min), kūno masės (kg) ir vartojamo Treprostinal Zentiva koncentracijos (mg/ml). Vartojimo metu vieną neskiesto Treprostinal Zentiva rezervuarą (švirkštą) galima infuzuoti iki 72 valandų esant 37°C temperatūrai. Poodinės infuzijos greitis nustatomas pagal šią formulę:

$$\text{Poodinės infuzijos greitis (ml/val)} = \frac{\text{Dozė (ng/kg/min)} \times \text{Kūno masė (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Treprostinalio koncentracija flakone (mg/ml)}}$$

\*0,00006 perskaičiavimo veiksnys = 60 min./val. x 0,000001 mg/ng

**Poodinės infuzijos paskaičiavimo pavyzdžiai:**

**1 pavyzdys:**

60 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 1,25 ng/kg/min. rekomenduojamoji pradinė dozė (Treprostinilio koncentracija flakone 1 mg/ml), infuzijos greitis paskaičiuojamas taip:

**2 pavyzdys:**

65 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 40 ng/kg/min. dozė (Treprostinilio koncentracija flakone 5 mg/ml), infuzijos greitis paskaičiuojamas taip:

1 lentelėje pateiktos rekomendacijos, kaip atlikti Treprostinil Zentiva 1 mg/ml vaistinio preparato **poodinę** infuziją skirtingo svorio pacientams, kuriems nustatytos infuzijos dozės yra iki 42,5 ng/kg/min.

**1 lentelė**

**Treprostinil Zentiva poodinio pompos infuzijos greičio nustatymas (ml/val.), kai treprostinilio koncentracija 1 mg/ml**

**Paciento kūno masė (kg)**

Dozė (ng/kg/min)	Paciento kūno masė (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	0,005	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	0,038	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	0,096	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	0,083	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 0,217 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

**Pilku fonu pažymėtos reikšmės rodo didžiausią infuzijos greitį, kurį rekomenduojama taikyti vienam švirkštui, keičiamam kartą per 3 paras.**

### **Skyrimas nuolatinės infuzijos į veną būdu**

Treprostinil Zentiva nuolatinės infuzijos į veną būdu suleidžiamas nešiojamąja infuzijos pompa per centrinės venos kateterį. Laikiniai vaistinio preparato leisti galima per periferinės venos kaniulę, kurią geriausia įvesti į didelę veną. Periferinę infuziją atliekant ilgiau nei kelias valandas gali padidėti tromboflebito rizika (žr. 4.8 skyrių).

Siekiant išvengti galimų vaistinio preparato leidimo pertrūkių, pacientui turi būti sudaryta prieiga atsarginiam infuzijos siurbliui ir paruošti infuzijos rinkiniai atvejui, jeigu sutriktų vaistinio preparato skyrimo įrangos veikla.

Iš esmės, praskiesto Treprostinil Zentiva infuzijai į veną naudojama nešiojama infuzijos pompa turi:

- 1) būti maža ir lengva
- 2) turėti galimybę reguliuoti infuzijos greitį maždaug 0,05 ml/val. padalomis. Įprastinė srovė yra nuo 0,4 ml iki 2 ml per valandą.
- 3) turėti signalizaciją, įspėjančią apie užsikimšimą arba vaistinio preparato padavimo nutraukimą, baterijos išsikrovimą, programinės įrangos klaidas ir variklio veiklos sutrikimus.
- 4) paduoti valandos vaistinio preparato dozę  $\pm 6\%$  arba didesniu tikslumu.
- 5) būti varoma teigiamojo slėgio. Talpyklė turi būti pagaminta iš polivinilchlorido, polipropileno arba stiklo.

**Treprostinil Zentiva reikia praskiesti steriliu injekciniu vandeniu arba 0,9 % (pagal masės ir tūrio santykį) natrio chlorido injekciniu tirpalu** ir leisti į veną kaip nuolatinę infuziją per chirurginiu būdu įvestą nuolatinį centrinės venos kateterį arba (laikiniai) per periferinės venos kaniulę naudojant infuzijos pompą, skirtą vaistinių preparatų leidimui į veną.

Pasirinkus tinkamą infuzijos pompą ir talpyklę, iš pradžių reikia pasirinkti iš anksto nustatytą į veną leidžiamos infuzijos greitį, kad infuzija užtruktų pageidaujama laikotarpį. Maksimali praskiesto treprostinilio vartojimo trukmė turi būti ne ilgesnė nei 24 valandos (žr. 6.3 skyrių).

Paprastai į veną leidžiamų infuzijų sistemų talpyklių tūris būna 20, 50 arba 100 ml. Nustačius reikiamą į veną leidžiamos infuzijos greitį (ml/val.) ir paciento dozę (ng/kg/min) ir kūno masę (kg), praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentraciją (mg/ml) galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

### **1 veiksmas**

$$\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml)} = \frac{\text{Dozė (ng/kg/min)} \times \text{Kūno masė (kg)} \times 0,00006}{\text{Į veną leidžiamos infuzijos greitis (ml/val)}}$$

Kiek reikės vaistinio preparato treprostinilio norint gauti pageidaujamą praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentraciją pagal naudojamos talpyklės dydį, galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

## 2 veiksmas

$$\text{Treprostinilio kiekis (ml)} = \frac{\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilis koncentracija (mg/ml)}}{\text{Treprostinilio koncentracija flakone (mg/ml)}} \times \text{Bendrasis praskiesto treprostinilio tirpalo tūris talpyklėje (ml)}$$

Tada apskaičiuotas Treprostinil Zentiva kiekis įpilamas į talpyklę kartu su pakankamu kiekiu skiediklio (steriliojo injekcinio vandens arba 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu), kad būtų gautas pageidaujamas tirpalo kiekis talpyklėje.

*Į veną leidžiamos infuzijos* apskaičiavimo pavyzdžiai:

### 3 pavyzdys:

60 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 5 ng/kg/min dozė, iš anksto nustatytas infuzijos į veną greitis yra 1 ml/val., o rezervuaro tūris 50 ml, praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva tirpalo koncentracija apskaičiuojama taip:

## 1 veiksmas

$$\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/val.}} = 0,018 \text{ mg/ml} \quad (18\,000 \text{ ng/ml})$$

Kiek reikia Treprostinil Zentiva (vartojant 1 mg/ml stiprumo flakoną) norint gauti bendrąją 0,018 mg/ml viso praskiesto Treprostinil Zentiva koncentraciją 50 ml tūryje apskaičiuojama taip:

## 2 veiksmas

$$\text{Treprostinilio kiekis (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Tad praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva koncentracija 3 pavyzdyje nurodytam asmeniui bus ruošama 0,9 ml Treprostinil Zentiva (1 mg/ml) įpylus į atitinkamą talpyklę kartu su reikiamu kiekiu skiediklio, kad talpyklėje būtų gautas bendrasis 50 ml skysčio tūris. Šiame pavyzdyje pompos greitis būtų 1 ml/val.

### 4 pavyzdys:

75 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 30 ng/kg/min dozė, iš anksto nustatytas infuzijos į veną greitis yra 2 ml/val, o rezervuaro tūris 100 ml, praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva tirpalo koncentracija apskaičiuojama taip:

## 1 veiksmas

$$\text{Praskiesto į veną leidžiamo} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/val.}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \quad (67\,500 \text{ ng/ml})$$

**treprostinilio  
koncentracija  
(mg/ml)**

**2 ml/val**

Kiek reikia treprostinilio (vartojant 2,5 mg/ml stiprumo flakoną) norint gauti bendrąją 0,0675 mg/ml viso praskiesto treprostinilio koncentraciją 100 ml tūryje apskaičiuojama taip:

## 2 veiksmas

$$\text{Treprostinilio kiekis (ml)} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

Tad praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija 4 pavyzdyje nurodytam asmeniui bus ruošiama 2,7 ml treprostinilio (2,5 mg/ml) įpylus į atitinkamą talpyklę kartu su reikiamu kiekiu skiediklio, kad talpyklėje būtų gautas bendrasis 100 ml skysčio tūris. Šiame pavyzdyje pompos greitis būtų 2 ml/val.

2 lentelėje pateikiamos Treprostinil Zentiva 1 mg/ml gairės, pagal kurias galima nustatyti, kiek treprostinilio (ml) reikia praskiesti 20 ml, 50 ml arba 100 ml talpyklėse (kai infuzijos greitis atitinkamai 0,4; 1 arba 2 ml/val) skirtingos kūno masės pacientams, kuriems skiriamos ne didesnės nei 42,5 ng/kg/min dozės.

**2 lentelė**

<b>Treprostinilis 1,0 mg/ml tūris (ml), kurį reikia praskiesti kasetėse arba švirkštuose</b>																
<b>20 ml (0,4 ml/val infuzijos greitis), 50 ml (1 ml/val infuzijos greitis), 100 ml kasetė (2 ml/val infuzijos greitis)</b>																
<b>Dozė (ng/ kg/ min)</b>	<b>Paciento kūno masė (kg)</b>															
	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>45</b>	<b>50</b>	<b>55</b>	<b>60</b>	<b>65</b>	<b>70</b>	<b>75</b>	<b>80</b>	<b>85</b>	<b>90</b>	<b>95</b>	<b>100</b>
<b>1,25</b>	0,094	0,113	0,131	0,150	0,169	0,188	0,206	0,225	0,244	0,263	0,281	0,300	0,319	0,338	0,356	0,375
<b>2,5</b>	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
<b>3,75</b>	0,281	0,338	0,394	0,450	0,506	0,563	0,619	0,675	0,731	0,788	0,844	0,900	0,956	1,013	1,069	1,125
<b>5</b>	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
<b>6,25</b>	0,469	0,563	0,656	0,750	0,844	0,938	1,031	1,125	1,219	1,313	1,406	1,500	1,594	1,688	1,781	1,875
<b>7,5</b>	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
<b>8,75</b>	0,656	0,788	0,919	1,050	1,181	1,313	1,444	1,575	1,706	1,838	1,969	2,100	2,231	2,363	2,494	2,625
<b>10</b>	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
<b>11,25</b>	0,844	1,013	1,181	1,350	1,519	1,688	1,856	2,025	2,194	2,363	2,531	2,700	2,869	3,038	3,206	3,375
<b>12,5</b>	0,938	1,125	1,313	1,500	1,688	1,875	2,063	2,250	2,438	2,625	2,813	3,000	3,188	3,375	3,563	3,750
<b>13,75</b>	1,031	1,238	1,444	1,650	1,856	2,063	2,269	2,475	2,681	2,888	3,094	3,300	3,506	3,713	3,919	4,125
<b>15</b>	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
<b>16,25</b>	1,219	1,463	1,706	1,950	2,194	2,438	2,681	2,925	3,169	3,413	3,656	3,900	4,144	4,388	4,631	4,875



17,5	1,313	1,575	1,838	2,100	2,363	2,625	2,888	3,150	3,413	3,675	3,938	4,200	4,463	4,725	4,988	5,250
18,75	1,406	1,688	1,969	2,250	2,531	2,813	3,094	3,375	3,656	3,938	4,219	4,500	4,781	5,063	5,344	5,625
20	1,500	1,800	2,100	2,400	2,700	3,000	3,300	3,600	3,900	4,200	4,500	4,800	5,100	5,400	5,700	6,000
21,25	1,594	1,913	2,231	2,550	2,869	3,188	3,506	3,825	4,144	4,463	4,781	5,100	5,419	5,738	6,056	6,375
22,5	1,688	2,025	2,363	2,700	3,038	3,375	3,713	4,050	4,388	4,725	5,063	5,400	5,738	6,075	6,413	6,750
23,75	1,781	2,138	2,494	2,850	3,206	3,563	3,919	4,275	4,631	4,988	5,344	5,700	6,056	6,413	6,769	7,125
25	1,875	2,250	2,625	3,000	3,375	3,750	4,125	4,500	4,875	5,250	5,625	6,000	6,375	6,750	7,125	7,500
27,5	2,063	2,475	2,888	3,300	3,713	4,125	4,538	4,950	5,363	5,775	6,188	6,600	7,013	7,425	7,838	8,250
30	2,250	2,700	3,150	3,600	4,050	4,500	4,950	5,400	5,850	6,300	6,750	7,200	7,650	8,100	8,550	9,000
32,5	2,438	2,925	3,413	3,900	4,388	4,875	5,363	5,850	6,338	6,825	7,313	7,800	8,288	8,775	9,263	9,750
35	2,625	3,150	3,675	4,200	4,725	5,250	5,775	6,300	6,825	7,350	7,875	8,400	8,925	9,450	9,975	10,500
37,5	2,813	3,375	3,938	4,500	5,063	5,625	6,188	6,750	7,313	7,875	8,438	9,000	9,563	10,125	10,688	11,250
40	3,000	3,600	4,200	4,800	5,400	6,000	6,600	7,200	7,800	8,400	9,000	9,600	10,200	10,800	11,400	12,000
42,5	3,188	3,825	4,463	5,100	5,738	6,375	7,013	7,650	8,288	8,925	9,563	10,200	10,838	11,475	12,113	12,750

### **Pacientų, gaunančių nuolatinę infuziją į veną, mokymas**

Už gydymą atsakingi medicinos darbuotojai turi užtikrinti, kad pacientas būtų išsamiai išmokytas kompetentingai naudoti pasirinktą infuzijos prietaisą. Darbuotojų instruktažai ir priežiūra turi būti atliekami, kol bus nuspręsta, kad pacientas gali savarankiškai keisti infuzijas, pagal instrukcijas reguliuoti srovę, dozes ir gali tinkamai reaguoti į bendruosius prietaiso pavojaus signalus. Pacientus reikia išmokyti laikantis tinkamų aseptikos taisyklių paruošti treprostnilio infuzijos talpyklę bei pašalinti orą iš infuzijos padavimo vamzdelių ir jungties. Pacientui reikia pateikti rašytinį pompos gamintojo arba specialiai vaistinių preparatų skyriaus gydytojo paruoštą patarimų vadovėlį. Jame turi būti nurodyti standartiniai vaistinio preparato padavimo veiksmas, užsikimšimų ir kitų pompos pavojaus signalų šalinimo patarimai bei kontaktinė informacija, kur reikia kreiptis kritiniu atveju.

### **Kateterio keliamos rizikos, susijusios su kraujotakos infekcijomis, mažinimas**

Norint sumažinti kateterio keliamą riziką, susijusią su kraujotakos infekcijomis, pacientams, kuriems treprostnilis leidžiamas infuzijos į veną būdu, ypatingą dėmesį reikia skirti toliau nurodytiems aspektams (žr. 4.4 skyrių). Šie patarimai sudaryti pagal dabartines geriausios praktikos gaires dėl su kateteriu susijusių kraujotakos infekcijų profilaktikos. Tai yra:

#### *Bendrieji principai*

- naudokite tunelinius centrines venos kateterius (CVK) su atvartu, turinčius minimalų skaičių prievadų;
- CVK reikia įvesti steriliuotu barjeriniu būdu;
- kateterį įvedant, keičiant, sudarant jo prieigą, taisant arba tiriant ir (arba) uždengiant kateterio įvedimo vietą reikia laikytis tinkamų rankų higienos ir aseptikos taisyklių;
- kateterio įvedimo vietą reikia uždengti sterilia marle (keičiama kas antrą parą) arba steriliu permatomu pusiau laidžiu dangalu (keičiamu ne rečiau nei kas septynias paras);
- dangalą reikia keisti, jeigu jis sudrėko, atsipalaidavo arba susitėpė bei po vietos apžiūros;
- išviršinių antibiotikų tepalų arba kremų naudoti nepatartina, nes jie gali skatinti grybelinių infekcijų ir antibiotikams atsparių bakterijų vystymąsi.

#### *Praskiesto treprostnilio tirpalo naudojimo trukmė*

- maksimali praskiesto vaistinio preparato naudojimo trukmė turi būti ne ilgesnė nei 24 valandos.

#### *Linijoje įrengto 0,2 mikronų filtro naudojimas*

- 0,2 mikronų tankio filtrą reikia įrengti tarp infuzijos vamzdelio ir kateterio šakotuvo; filtras keičiamas kas 24 valandas infuzijos talpyklės keitimo metu.

Dar dvi rekomendacijos, kurios gali būti svarbios su vandeniu perduodamų gramneigiamų kraujo infekcijų profilaktikai, yra susijusios su kateterio šakotuvo tvarkymu. Tai yra:

*Uždaro šakotuvo sistemos su dviejų kamerų pertvara naudojimas*

- naudojant uždara šakotuvo sistemą (pageidautina su dviejų kamerų pertvara, o ne su mechaniniu vožtuvu įtaisu) užtikrinama, kad atjungus infuzijos sistemą kateterio spindis bus sandariai uždarytas. Tai yra mikrobinio užteršimo rizikos profilaktikos priemonė;
- uždara šakotuvo įtaisą su dviejų kamerų pertvara reikia keisti kas 7 paras.

*Infuzijos sistemos sujungimas Luerio jungtimis*

Manoma, kad užkrėtimo su vandeniu perduodamų gramneigiamų mikroorganizmų rizika padidėja, jeigu infuzijos linijos arba uždarojo šakotuvo Luerio jungtys keitimo metu yra drėgnos. Todėl

- patartina nesimaudyti ir nepanardinti infuzijos sistemos dalies, kurioje yra jungtis su kateterio šakotuvu;
- keičiant uždara šakotuvo įtaisą Luerio jungties sriegiuose neturi matytis vandens;

infuzijos liniją nuo uždarojo šakotuvo įtaiso galima atjungti tik kas 24 val. keitimo metu.

### 4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas treprostiniui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Plautinė hipertenzija, susijusi su venų okliuzija.
- Stazinis širdies nepakankamumas, kurį sukėlė sunki kairiojo skilvelio disfunkcija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją).
- Opa virškinimo trakte, intrakranialinė hematoma, trauma bei kitokia būklė, kurios metu pasireiškia kraujavimas.
- Įgimtas ar įgytas su plautine hipertenzija nesusijęs vožtuvų defektas, kai yra klinikai svarbi miokardo disfunkcija.
- Sunki išeminė širdies liga ar nestabili krūtinės angina, per paskutiniuosius 6 mėnesius ištikęs miokardo infarktas, dekompenсуotas širdies nepakankamumas (jei nėra atidžios mediko priežiūros), sunkus širdies ritmo sutrikimas, per paskutiniuosius tris mėnesius ištikęs galvos smegenų kraujotakos sutrikimas (pvz., praeinantis smegenų išemijos priepuolis, insultas).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš nusprendžiant pradėti gydymą treprostiniu, reikia atminti, kad nuolatine infuzija gali tekti gydyti ilgai. Taigi reikia kruopščiai įvertinti paciento galimybes susitaikyti su kateterio bei infuzijos prietaiso įstatymu į jo organizmą bei prisiimti atsakomybę už šią įrangą.

Treprostinilis yra stiprus plaučių bei sisteminis vazodiliatorius. Žemą arterinį kraujo spaudimą turintiems pacientams treprostinilis gali padidinti sisteminės hipotenzijos riziką. Pacientams, kurių sistolinis arterinis kraujo spaudimas yra žemesnis nei 85 mmHg, vaistinio preparato vartojimas nerekomenduojamas.

Keičiant dozę rekomenduojama dažnai matuoti arterinį kraujo spaudimą bei širdies susitraukimų dažnį. Jeigu atsiranda hipotenzijos simptomų ar sistolinis kraujo spaudimas tampa mažesnis kaip 85 mmHg, infuziją reikia nutraukti.

Staigus treprostinilio vartojimo nutraukimas arba žymus vartojamos dozės sumažinimas gali sukelti plautinės hipertenzijos paūmėjimą (žr. 4.2 skyrių).

Jei treprostinilį vartojančiam pacientui atsiranda plaučių edema, reikia apsvaistyti, ar ligonis neserga okliuzine plaučių venų liga. Gydymą būtina sustabdyti.

Nutukę pacientai (kūno masės indeksas didesnis nei 30 kg/m<sup>2</sup>) lėčiau šalina treprostinilį iš organizmo. Nenustatyta, kad gydymas poodinės treprostinilio infuzijos būdu padeda sunkesne plautinės hipertenzijos forma (IV funkcinės klasės pagal NYHA) sergantiems pacientams.

Treprostinilio gydymo efektyvumo/saugumo santykis nebuvo ištirtas plautinės hipertenzijos, sukeltos kairiojo-dešiniojo širdies šunto, portinės hipertenzijos arba ŽIV infekcijos, atveju.

Pacientams, sergantiems kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimu, dozę būtina parinkti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Treprostinilis bei jo metabolitai daugiausia išskiriami su šlapimu, todėl inkstų nepakankamumu sergančius pacientus būtina gydyti atsargiai, kad nepasireikštų žalingas sisteminis vaistinio preparato poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Treprostinilio būtina vartoti atsargiai, jei yra būklė, kai vaistinis preparatas, slopindamas trombocitų agregaciją, gali didinti kraujavimo pavojų.

Šio vaistinio preparato 20 ml flakone yra 74,16 mg natrio, tai atitinka 3,71% didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio. Būtina atsižvelgti pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Kartu skiriant citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento inhibitorių (pvz., gemfibrozilą), gali padidėti ekspozicija ( $C_{max}$  ir AUC) treprostiniliui. Tikėtina, kad padidinta ekspozicija padidins šalutines reakcijas, susijusias su treprostinilio skyrimu. Reikia apsvarstyti galimybę sumažinti treprostinilio dozę (žr. 4.5 skyrių).

Kartu skiriant CYP2C8 fermento induktorių (pvz., rifampiciną), galima sumažinti ekspoziciją treprostiniliui. Tikėtina, kad sumažinta ekspozicija sumažins klinikinį efektyvumą. Reikia įvertinti treprostinilio dozės padidinimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

#### Nepageidaujami reiškiniai, susiję su vaistinio preparato leidimo į veną sistema

Gauta pranešimų apie su centrinės venos kateteriu naudojimu susijusiomis kraujotakos infekcijomis ir sepsiu, išsivysčiusiems pacientams, kuriems treprostinilis buvo skiriamas infuzijos į veną būdu.

Riziką sukėlė vaistinių preparatų leidimo sistema. JAV ligų kontrolės centrų retrospektyvusis tyrimas, atliktas septyniuose Jungtinių Valstijų gydymo centruose, kuriuose PH buvo gydoma į veną leidžiamu treprostiniliu, parodė, kad su kateteriu susijusių kraujotakos infekcijų dažnis yra 1,10 atvejų per 1000 kateterio naudojimo dienų. Gydytojai turi atsižvelgti į tai, kad pacientas per ilgalaikį centrinės venos kateterį gali užsikrėsti įvairiais gramneigiamais ir gramteigiamais mikroorganizmais, todėl rekomenduojamas vaistinio preparato skyrimo būdas yra nuolatinė po oda leidžiamo nepraskiesto treprostinilio infuzija.

Už gydymą atsakingi medicinos darbuotojai turi užtikrinti, kad pacientas būtų išsamiai išmokytas kompetentingai naudoti pasirinktą infuzijos prietaisą (žr. 4.2 skyrių).

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### **Sąveika, į kurią reikia atsižvelgti**

#### **+ Diuretikai, antihipertenziniai vaistiniai preparatai ar kiti vazodilatoriai**

Vartojant treprostinilį kartu su diuretikais, antihipertenziniais vaistiniais preparatais bei kitais vazodilatoriais, padidėja sisteminės hipotenzijos rizika.

#### **+ Trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo (NVNU), ir antikoagulantai**

Treprostinilis gali slopinti trombocitų funkciją. Vartojant treprostinilį kartu su trombocitų agregacijos inhibitoriais, įskaitant NVNU, azoto suboksido donorais arba antikoaguliantais, padidėja kraujavimo rizika. Antikoaguliantus vartojantys pacientai turi būti atidžiai stebimi, kaip to reikalauja įprastos medicininės praktikos rekomendacijos, nustatytos tokiam gydymui kontroliuoti. Pacientams, kurie vartoja antikoaguliantų, nerekomenduojama kartu vartoti kitokių trombocitų agregacijos inhibitorių. Nuolatinė treprostinilio infuzija po oda vienkartinės 25 mg varfarino dozės farmakodinamikai bei farmakokinetikai įtakos nedarė. Duomenų apie galimą treprostinilio ir kartu vartojamo azoto oksido donoro sąveiką, didinančią kraujavimo pavojų, nėra.

#### **+ Furozemidas**

Pacientų, gydomų furozemidu, treprostinilio plazmos klirensas gali šiek tiek sumažėti. Šią sąveiką greičiausiai sukelia tam tikros metabolinės ypatybės, bendros abiem vaistiniams preparatams (karboksilato prijungimas prie gliukurono rūgšties).

#### **+ Citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento induktoriai / inhibitoriai**

*Gemfibrozilis* – žmogaus farmakokinetiniai tyrimai su *per os* vartojamu treprostiniolio diolaminu parodė, kad kartu skiriant citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento inhibitorių gemfibrozilį, padvigubinama ekspozicija ( $C_{max}$  ir AUC) treprostinioliui. Nebuvo nustatyta, ar parenteriniu būdu (leidžiamo po oda arba intraveniniu būdu) vartojamo treprostiniolio saugumą ir efektyvumą pakeičia CYP2C8 inhibitoriai. Jei CYP2C8 inhibitorius (pvz., gemfibrozilis, trimetoprimas ir deferasiroksas) yra pridamas prie paciento vaistinių preparatų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostiniolio dozės pakeitimo galimybę.

*Rifampicinas* – žmogaus farmakokinetiniai tyrimai su *per os* vartojamu treprostiniolio diolaminu parodė, kad skiriant kartu su CYP2C8 fermento induktoriumi rifampicinu, sumažinama ekspozicija treprostinioliui (apytiksliai 20 %). Nebuvo nustatyta, ar parenteriniu būdu (leidžiamo po oda arba intraveniniu būdu) vartojamo treprostiniolio saugumą ir efektyvumą pakeičia rifampicinas. Jei rifampicinas yra pridamas prie paciento vartojamų vaistinių preparatų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostiniolio dozės pakeitimo galimybę.

CYP2C8 induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir jonažolė) gali sumažinti ekspoziciją treprostinioliui. Jei CYP2C8 induktorius yra pridamas prie paciento vaistų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostiniolio dozės pakeitimo galimybę.

#### **+ Bosentanas**

Žmogaus farmakokinetinių tyrimų, atliktų su bosentanu (250 mg/per parą) ir treprostiniolio diolaminu (*per os* vartojama dozė 2 mg/per parą), metu nebuvo pastebėta jokių farmakokinetinių sąveikų tarp treprostiniolio ir bosentano.

#### **+ Sildenafilis**

Žmogaus farmakokinetinių tyrimų, atliktų su sildenafiliu (60 mg/per parą) ir treprostiniolio diolaminu (*per os* vartojama dozė 2 mg/per parą), metu nebuvo pastebėta jokių farmakokinetinių sąveikų tarp treprostiniolio ir sildenafilio.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie treprostiniolio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Treprostiniolį Zentiva nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai galima naudoti motinai viršija galimą žalą vaisiui.

#### Vaisingos amžiaus moterys

Treprostiniolio vartojimo metu rekomenduojama kontracepcija.

#### Žindymas

Ar treprostiniolio išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Moterims, vartojančioms Treprostiniolį Zentiva, būtina patarti maitinimą krūtimi nutraukti.

#### Vaisingumas

Šiuo metu neturima jokios informacijos apie treprostiniolio poveikį žmonių vaisingumui. Tačiau eksperimentiniai tyrimai su graužikais neparodė jokio treprostiniolio natrio druskos poveikio vaisingumui arba patinų poravimosi pajėgumui.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Gydymo pradžioje ar dozės koregavimo metu gali atsirasti nepageidaujamas poveikis, pvz., simptominė sisteminė hipotenzija arba svaigulys, galintis sumažinti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebimos placebo kontroliuojamuose tyrimuose ir treprostiniolį pateikus į rinką, yra klasifikuojamos pagal dažnį vartojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ );

dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ); labai retas ( $< 1/10000$ ); nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Su centrinės venos kateteriu susijusios kraujotakos infekcijos, sepsis, bakteremija**	Nežinomas
	Infuzijos vietos infekcija, absceso formavimasis poodinės infuzijos vietoje	Nežinomas
	Celiulitas	Nežinomas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Trombocitopenija	Nežinomas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Galvos svaigimas	Dažnas
<b>Širdies sutrikimai</b>	Didelio minutinio tūrio širdies nepakankamumas	Nežinomas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Kraujagyslių išsiplėtimas, staigus paraudimas	Labai dažnas
	Hipotenzija	Dažnas
	Kraujavimas <sup>§</sup>	Dažnas
	Tromboflebitas*	Nežinomas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Viduriavimas, pykinimas	Labai dažnas
	Vėmimas	Dažnas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Išbėrimas	Labai dažnas
	Niežėjimas	Dažnas
	Išplitęs išbėrimas (dėmių ar papulių pavidalo)	Nežinomas
<b>Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Žandikaulio skausmas	Labai dažnas
	Raumenų skausmas, artralgija	Dažnas
	Galūnės skausmas	Dažnas
	Kaulų skausmas	Nežinomas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Skausmas infuzijos vietoje, reakcija infuzijos vietoje, kraujavimas ar hematoma.	Labai dažnas
	Edema	Dažnas

\* Buvo nustatyti tromboflebito atvejai, susiję su periferinėmis infuzijomis į veną

\*\* **Buvo nustatyti gyvybei pavojų keliantys ir mirtimi pasibaigę atvejai**

§ Žiūrėkite skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Kraujavimo reiškiniai*

Dažnai atsirandantis kraujavimas yra tikėtinas, kadangi daug šios populiacijos ligonių yra gydomi antikoaguliantais. Dėl poveikio trombocitų agregacijai treprostinilis gali didinti kraujavimo pavojų. Toks poveikis pasireiškė kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu: dažniau atsirado kraujavimas iš nosies bei iš virškinimo trakto, įskaitant kraujavimą iš skrandžio, žarnyno, tiesiosios žarnos, dantenų, bei

meleną. Buvo kosėjimo bei vėmimo krauju ir hematurijos atvejų, tačiau tokių sutrikimų dažnis buvo toks pat ar net mažesnis, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

## **4.9 Perdozavimas**

Treprostiniolio perdozavimo atveju simptomai yra panašūs į poveikį, dėl kurio paprastai tenka stabdyti dozės didinimą; tokie simptomai yra paraudimas, galvos skausmas, hipotenzija, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Jei pasireiškė perdozavimo simptomų, priklausomai nuo jų sunkumo būtina mažinti treprostiniolio dozę ar nutraukti jo vartojimą, kol simptomai išnyks. Vėliau dozę būtina didinti atsargiai prižiūrint gydytojui bei atidžiai stebėti, ar neatsinaujino nepageidautinų simptomų.

Priešnuodis nežinomas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI, IŠSKYRUS HEPARINĄ, ATC kodas – B01A C21

#### Veikimo mechanizmas

Treprostiniolis yra prostaciklino analogas.

Jis sukelia tiesioginę plaučių bei sisteminės arterinės kraujotakos vazodilataciją ir slopina trombocitų agregaciją.

Bandymuose su gyvūnais pastebėta, kad šio vaistinio preparato vazodilaciniai poveikiai sumažina dešiniojo ir kairiojo skilvelio pokrūvį bei padidina širdies darbinį ir sistolinį tūrius. Treprostiniolio poveikis gyvūnų širdies ritmui buvo skirtingas ir priklausė nuo vaistinio preparato dozės. Jokio žymaus poveikio širdies laidumui nepastebėta.

### **Vaistinio preparato veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems plautine hipertenzija**

#### **Po oda vartojamo treprostiniolio tyrimai**

Pacientams, sergantiems stabilia plautine hipertenzija, buvo atlikti du III-os fazės klinikiniai tyrimai. Šiuose tyrimuose, kuriuos atliko dvi nepriklausomos tyrėjų grupės, atsitiktine tvarka parinktiems pacientams buvo daroma poodinė treprostiniolio arba placebo, naudojamo kaip kontrolė, infuzija. Abiejuose tyrimuose iš viso dalyvavo 469 suaugę pacientai: iš jų 270 sirgo idiopatine arba paveldimąja plautine arterine hipertenzija (treprostiniolio grupė – 134 pacientai; placebo grupė – 136 pacientai), 90 pacientų plautinė hipertenzija buvo susijusi su jungiamojo audinio ligomis (daugeliu atvejų sklerodermita) (treprostiniolio grupė – 41 pacientas; placebo grupė – 49 pacientai) ir 109 pacientai, kurių plautinė hipertenzija buvo susijusi su įgimta kardiopatija su kairiuoju-dešiniu šuntu (treprostiniolio grupė – 58 pacientai; placebo grupė – 51 pacientas). Klinikinio tyrimo pradžioje, vidutinis 6 minučių ėjimo testo metu įveiktas atstumas treprostiniolį gaunančiai grupei (poodinė infuzija) buvo 326 metrai ± 5, o placebo gaunančiai grupei – 327 metrai ± 6. Abiejų lyginamų tyrimų (treprostiniolio ir placebo) metu buvo palapsniui didinamos dozės atsižvelgiant į plautinės hipertenzijos simptomus ir klinikinę

toleranciją. Vidutinė po dviejų savaičių pasiekta dozė treprostnilio grupėje buvo 9,3 ng/kg/min, o placebo grupėje – 19,1 ng/kg/min. Praėjus 12 gydymo savaičių, palyginti 6 minučių ėjimo testo svyravimų vidurkiai su bendra abiems pacientų grupėms apskaičiuota pradine verte, ir buvo gauta: – 2 metrai ± 6,61 metro treprostnilį gaunančių pacientų grupėje ir – 21,8 metro ± 6,18 metro placebo grupėje. Šie rezultatai atspindėjo abiejose eksperimentinėse grupėse gautus vidutinius gydymo vaistiniu preparatu poveikius, kurių išraiška 6 minučių ėjimo teste yra 19,7 metro ( $p=0,0064$ ), lyginant su placebo vartojimu. Hemodinaminių parametrų (vidutinis plaučių arterinis slėgis), dešiniojo prieširdžio slėgio, plaučių kraujagyslinio pasipriešinimo, širdies indekso bei deguonies prisotinimo venose vidutiniai pokyčiai, lyginant su pradine reikšme, parodė treprostnilio pranašumą lyginant su placebo. Plautinės hipertenzijos simptomų bei požymių (alpulio, galvos svaigimo, krūtinės skausmo, nuovargio bei dispnėjos) palengvėjimas buvo statistiškai reikšmingas ( $p < 0,0001$ ). Be to, po 12 savaičių treprostnilio vartojusiems pacientams pagerėjo dispnėjos bei nuovargio įvertinimas (*Dyspnoea-Fatigue Rating*) bei Borgo dispnėjos rodmuo (*Borg Dyspnoea Score*) ( $p < 0,0001$ ). Bendram abiejų lyginamųjų grupių pacientų skaičiui buvo pritaikyta kombinuotų kriterijų analizė, įvertinanti po 12 savaičių užfiksuotą mažiausiai 10% pagerėjimą atliekant fizinius pratimus (6 minučių ėjimo testas), po 12 savaičių nustatytą pagerėjimą bent vienu laipsniu pagal NYHA klasifikaciją, lyginant su pradine reikšme, ir įskaitanti plautinės hipertenzijos simptomų pablogėjimo nebuvimą bei mirties atvejų nebuvimą per 12 savaičių laikotarpį. Pagal šią analizę, treprostnilio veiksmingumas buvo nustatytas 15,9% (37 iš 233) pacientų, o placebo poveikis buvo nustatytas 3,4% (8 iš 236) pacientų. Subpopuliacinė analizė, atlikta visos tiriamų pacientų populiacijos mastu, parodė statistiškai reikšmingą treprostnilio poveikį, lyginant su placebo, 6 minučių ėjimo teste, pacientų, sergančių idiopatine arba paveldimąja plautine hipertenzija, subpopuliacijoje ( $p=0,043$ ), bet ne pacientų, kurių plautinė hipertenzija buvo susijusi su sklerodermija ar įgimta kardiopatija, subpopuliacijoje.

Poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai (pvz., per šešias minutes nueitam atstumui po 12 gydymo savaičių) buvo mažesnis, nei nustatytas anksčiau atliktų tyrimų su bosentanu, iloprostu ar epoprostenolu metu.

Tyrimų, tiesiogiai lyginančių į veną leidžiamų treprostnilio ir epoprostenolio infuzijas, neatlikta.

Nebuvo atlikta jokių specifinių tyrimų, skirtų PH sergantiems vaikams.

Duomenų iš klinikinių tyrimų, kurių metu lyginamosios PH sergančių pacientų grupės ligoniai vartojo kitokį vaistinį preparatą, o ne placebo, nėra.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Žmonėms pastovus koncentracijos lygis plazmoje pasiekiamas praėjus 15–18 valandų po treprostnilio infuzijos po oda arba į veną pradžios. Treprostnilio pastovus koncentracijos lygis plazmoje yra proporcingas vaistinio preparato dozei, kai infuzijos greitis yra nuo 2,5 iki ne daugiau nei 125 ng/kg/min.

Nustatyta, kad po oda ir į veną skiriamas treprostnilis yra biologiškai identiškas nusistovėjus pastoviai koncentracijai, kai vartojama 10 ng/kg/min. dozė.

### Pasiskirstymas

Vidutinis treprostnilio pasiskirstymo tūris svyruoja nuo 1,11 iki 1,22 l/kg

### Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis po oda suleisto vaistinio preparato pusinės eliminacijos periodas yra nuo 1,32 iki 1,42 valandos po 6 valandų infuzijos, 4,61 valandos po 72 valandų infuzijos ir 2,93 valandos po infuzijos, trunkančios mažiausiai tris savaites ir plazmos klirensas atitinkamai nuo 586,2 iki 646,9 ml/kg/val.

Nutukusių pacientų (kūno masės indeksas  $>30$  kg/m<sup>2</sup>) klirensas yra mažesnis.

Tyrimė, atliktame sveikiems savanoriams įleidžiant [<sup>14</sup>C] radioaktyvaus treprostnilio, 224 valandų laikotarpiu 78,6% po oda įleistos radioaktyvios dozės išsiskyrė su šlapimu, o 13,4% – su išmatomis. Neaptikta jokio reikšmingesnio metabolito. Šlapime buvo aptikti penki metabolitai, kurių kiekiai, lyginant su infuzijos doze, svyravo nuo 10,2% iki 15,5%. Šie penki metabolitai drauge sudaro 64,4% viso bendro kiekio. Trys iš jų yra 3-hidroksiloktilo šoninės grupės oksidacijos produktai, vienas yra

gliukuro rūgšties konjugatas (treprostinilio gliukuronidas) ir vienas yra neidentifikuotas. Tikrai 3,7% dozės šalinama su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Septynių dienų farmakokinetiniame tyrime, atliktame su 14 sveikų savanorių, kuriems buvo atliktos poodinės treprostinilio infuzijos, kurių dozės svyravo nuo 2,5 iki 15 ng/kg/min, stabilus treprostinilio koncentracijos lygis plazmoje du kartus pasiekė aukščiausią tašką (1:00 ir 10:00 valandomis) ir du kartus žemiausią tašką (7:00 ir 16:00 valandomis). Aukščiausios koncentracijos buvo apytikriai 20%–30% aukštesnės lyginant su žemiausiomis koncentracijomis.

Rezultatai, gauti atliekant *in vitro* kepenų citochromo P450 tyrimus, parodė, kad treprostinilis neslopina CYP-1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A fermentų. Iki šiol neatlikta jokių tyrimų, kurie padėtų nustatyti, ar treprostinilis šiuos fermentus aktyvuoja.

Be to, treprostinilis nesukėlė mikrosominių kepenų baltymų, bendrą citochromo P450 aktyvumą ar izofermentų CYP1A, CYP2B bei CYP3A aktyvumą sužadinančio poveikio.

Sveikiems savanoriams buvo atlikti vaistinio preparato sąveikos su paracetamoliu (4 g per parą) ir varfarinu (25 mg per parą) tyrimai. Šie tyrimai neatskleidė jokio kliniškai reikšmingo poveikio treprostinilio farmakokinetikai. Nebuvo nustatyta ir farmakodinaminės ar farmakokinetinės sąveikos tarp treprostinilio ir varfarino.

Treprostinilio metabolizmo metu daugiausia dalyvauja CYP2C8.

### **Ypatingos populiacijos Sutrikusi kepenų funkcija**

150 minučių po oda infuzuoto treprostinilio (dozė – 10 ng/kg/min.) AUC<sub>0-24 h</sub> pacientams, sergantiems PPH bei lengvu (n=4) ar vidutinio sunkumo (n=5) kepenų nepakankamumu, sumažėjo atitinkamai 260% bei 510%, palyginti su sveikais suaugusiais žmonėmis. Kepenų nepakankamumu sergantiems ligoniams treprostinilio plazmos klirensas, palyginti su sveikais suaugusiais žmonėmis, sumažėjo iki 80% (žr. 4.2 skyrių).

## **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

13 bei 26 savaites trukusių tyrimų metu nuolatinė treprostinilio natrio infuzija po oda žiurkėms bei šunims sukėlė reakciją infuzijos vietoje: edemą arba eritemą, vaistinio preparato sancaupą arba patinimą, skausmą ar jautrumą prisilietimui. Šunims, vartojusiems 300 ng/kg/min. ar didesnę dozę, atsirado sunkus kliniškas poveikis (hipoaktyvumas, vėmimas, viduriavimas bei edema injekcijos vietoje) arba jie nugaišo (gaišimas buvo susijęs su žarnų invaginacija bei tiesiosios žarnos prolapsu). Šių gyvūnų plazmoje vidutinė treprostinilio koncentracija buvo 7,85 ng/ml. Žmogaus organizme tokia koncentracija gali atsirasti vartojant didesnę nei 50 ng/kg/min. treprostinilio dozę.

Kadangi pakankamos nuolatinės treprostinilio ekspozicijos reprodukcijos tyrimų su žiurkėmis metu, vartojant visas tirtas dozes, pasiekta nebuvo, šių tyrimų metu gautų duomenų gali nepakakti galimam poveikiui vaisingumui, prenataliniam bei postnataliniam vystymuisi įvertinti.

Nebuvo atlikta ilgalaikių tyrimų, leidžiančių įvertinti treprostinilio kancerogeninį poveikį. *In vitro* ir *in vivo* mutageninio poveikio tyrimų duomenimis, treprostinilis mutageninio arba klastogeninio poveikio nekelia.

Įvertinus įprastinių ikiklinikinių farmakologinio saugumo tyrimų duomenis, buvo nustatyta, kad kartotinės vaistinio preparato dozės žmogui neturi specifinio toksinio, genotoksinio ir toksinio poveikio reprodukcijai.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio chloridas

Metakrezolis

Natrio citratas

Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)

Koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)

Injekcinis vanduo



## 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

## 6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarius: 3 metai

Po pirmojo atidarymo: 30 dienų

*Tinkamumo laikas vartojant nuolatinės infuzijos būdu po oda*

Buvo įrodyta, kad vartojant cheminis ir fizikinis stabilumas 37 °C temperatūroje išlieka 72 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas atidarymo būdas apsaugo nuo užteršimo mikroorganizmais. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Nuolatinės po oda leidžiamos infuzijos metu vieną neskiesto treprostnilio talpyklę (švirkštą) reikia suvartoti per 72 valandas.

*Tinkamumo laikas vartojant nuolatinės infuzijos būdu į veną*

Po praskiedimo:

Buvo įrodyta, kad vartojant praskiesto treprostnilio cheminis ir fizikinis stabilumas 2 °C – 8 °C, 20 °C – 25 °C ir 40 °C temperatūroje išlieka 48 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas praskiedimo būdas apsaugo nuo užteršimo mikroorganizmais. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas ir paprastai tai negali būti ilgiau kaip 24 valandos 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent praskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Nuolatinės intraveninės infuzijos metu, siekiant sumažinti kraujo srauto infekcijos riziką, viena praskiesto treprostnilio talpyklė (švirkštas) neturėtų būti naudojama ilgiau nei 24 val.

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių sąlygų nereikalaujama.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

### **Treprostnil Zentiva 1 mg/ml infuzinis tirpalas**

20 ml skaidraus stiklo flakonas, užkimštas 20 mm tamsiai pilku brombutilo gumos kamščiu su keturiomis žymėmis 90° kampu viena nuo kitos ir apskritimu centre, apgaubtu 20 mm geltonu matiniu nuplėšiamu apsauginiu gaubtelio.

Flakonai sudėti išorinėje kartoninėje dėžutėje.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 1 flakonas.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Jeigu Treprostnil Zentiva skiriama nuolatinės po oda leidžiamos infuzijos būdu, vaistinis preparatas vartojamas nepraskiestas (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu Treprostnil Zentiva skiriama nuolatinės į veną leidžiamos infuzijos būdu, tirpalą reikia praskiesti steriliu injekciniu vandeniu arba 0,9 % (pagal masės ir tūrio santykį) natrio chlorido injekciniu tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Čekija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

LT/1/20/4626/001

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2020 m. rugsėjo 30 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2022 m. rugsėjo 9 d. d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Treprostinil Zentiva 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml infuzinio tirpalo yra 2,5 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).

Kiekviename 20 ml infuzinio tirpalo flakone yra 50 mg treprostinilio (natrio druska susiformuoja *in situ* vaistinio preparato gamybos metu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Šio vaistinio preparato viename flakone yra 75,08 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus bespalvis arba gelsvos spalvos tirpalas, praktiškai be matomų dalelių.

pH: 6,0–7,2

Osmolališkumas: 220–320 mOsmol/kg

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Idiopatinės arba paveldimosios plautinės hipertenzijos (PH) gydymas, taip padidinant fizinio krūvio toleravimą bei palengvinant ligos simptomus III funkcinės klasės pacientams pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją (angl. *New York Heart Association*, NYHA).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Treprostinil Zentiva yra leidžiamas po oda arba į veną nuolatinės infuzijos būdu.

Dėl rizikos, susijusios su ilgalaikiu nuolatinių centrinių venos kateterių naudojimu (įskaitant sunkias kraujotakos infekcijas), po oda leidžiamo (nepraskiesto) vaistinio preparato infuzija yra rekomenduotinas vartojimo būdas, o nuolatinę infuziją į veną reiktų skirti tik tiems pacientams, kurių būklė stabilizuota leidžiant treprostinilio infuziją po oda, tačiau jie ėmė netoleruoti po oda leidžiamo vaistinio preparato, ir jeigu nustatyta, kad ši rizika jų atveju yra priimtina.

Gydymą pradėti ir jį prižiūrėti turi tik gydytojai, turintys patirties gydant plaučių hipertenziją.

### Suaugusiesiems

Vartojimo pradžia pacientams, kuriems dar nebuvo taikomas gydymas prostaciklinais

Gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti pradėtas esant tinkamai medicininei priežiūrai medicinos įstaigoje, kuri prireikus galėtų suteikti reanimacinę pagalbą.

Rekomenduojamas pradinės infuzijos greitis yra 1,25 ng/kg/min. Jei ši pradinė dozė yra blogai toleruojama, infuzijos greitis turi būti sumažintas iki 0,625 ng/kg/min.

### Dozės koregavimas

Infuzijos greičio didinimas turi būti atliekamas dalyvaujant gydytojui. Pirmąsias keturias gydymo savaites infuzijos greitį kas savaitę galima didinti ne daugiau kaip 1,25 ng/kg/min per savaitę, o vėliau – 2,5 ng/kg/min per savaitę.

Siekiant nustatyti tokią palaikomąją dozę, kurią vartojant silpnėja ligos simptomai ir kurią pacientas toleruoja, ji turi būti koreguojama prižiūrint gydytojui ir atsižvelgiant į individualias paciento savybes. Maksimali vartojama dozė priklauso nuo paciento klinikinės būklės ir įvairių gretutinių ligų.

Pagrindinių 12 savaičių trukmės tyrimų metu vaistinis preparatas buvo veiksmingas tik tuo atveju, jei dozė per mėnesį didinta vidutiniškai 3 – 4 kartus. Vaistinio preparato vartojant ilgai dozė nuolat turi būti koreguojama taip, kad palengvėtų pirminės plautinės hipertenzijos simptomai, bet nepasireikštų per stiprus farmakologinis treprostnilio poveikis.

Gali atsirasti nepageidaujamas poveikis, pvz., paraudimas, galvos skausmas, hipotenzija, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, kuris paprastai priklauso nuo treprostnilio dozės. Toks poveikis gali išnykti gydymo eigoje, o jam neišnykus arba jei pacientas jo netoleruoja, nepageidaujamo poveikio intensyvumui susilpninti galima sumažinti infuzijos greitį.

Klinikinių tyrimų ligonių stebėjimo fazės metu po 12 mėnesių gydymo vidutinė dozė buvo 26 ng/kg/min., po 24 mėnesių – 36 ng/kg/min., po 48 mėnesių – 42 ng/kg/min.

Nutukusiems pacientams (kūno svoris viršija idealų 30 % ir daugiau) pradinė dozė bei tolimesnis jos didinimas turi būti apskaičiuoti atsižvelgiant į idealų kūno svorį.

Staigiai nutraukus treprostnilio vartojimą arba žymiai sumažinus vartojamą dozę plautinė hipertenzija gali paūmėti. Todėl rekomenduojama stengtis nenutraukti treprostnilio terapijos, o jeigu netyčia buvo staigiai sumažinta dozė arba gydymas nutrauktas, kuo greičiau vėl pradėti infuziją. Kvalifikuotas sveikatos priežiūros darbuotojas turi nustatyti optimalų treprostnilio infuzijos kartotinio skyrimo būdą priklausomai nuo konkretaus atvejo. Jeigu vaistinio preparato skyrimas buvo nutrauktas kelias valandas, dauguma atvejų tokias pačias treprostnilio dozes galima vėl pradėti skirti tuo pačiu infuzijos greičiu; jeigu vaistinio preparato skyrimas buvo nutrauktas ilgesnį laiką, gali reikėti iš naujo titruoti treprostnilio dozę.

### **Senyviems pacientams**

Klinikiniuose treprostnilio tyrimuose dalyvavo per mažai 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų, todėl daryti išvadą, ar tokių pacientų organizmo reakcija į vaistinį preparatą skiriasi nuo jaunesnių, negalima. Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę, nustatyta, kad treprostnilio plazmos klirensas sumažėjo 20 %. Senyviems pacientams dozė reikia nustatyti atsargiai, kadangi tokie pacientai dažniau serga kepenų, inkstų bei širdies funkcijos sutrikimu, kitokiomis gretutinėmis ligomis bei dažniau vartoja kitokių vaistinių preparatų.

### **Vaiku populiacija**

Duomenų apie jaunesnius kaip 18 metų pacientus yra nedaug. Remiantis turimų klinikinių tyrimų duomenimis, kol kas nėra nustatyta, ar suaugusiems rekomenduojama vaistinio preparato dozavimo sistema veiksmingumo ir saugumo požiūriu gali būti tiesiogiai pritaikoma (ekstrapoliuojama) vaikams ir paaugliams.

### *Ypatingos populiacijos*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi Treprostnilio ekspozicija plazmoje (plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko priklausomybės kreive, AUC) pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, sumažėjo 260% (A klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) bei 510% (B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją). Pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, treprostnilio plazmos klirensas sumažėjo iki 80%. Ligonius, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, gydyti reikia atsargiai, kadangi didėja sisteminio vaistinio preparato poveikio organizmui sustiprėjimo pavojus, o tai gali mažinti toleravimą bei didinti nuo dozės priklausomo nepageidaujamo poveikio stiprumą.

Pradinę treprostnilio dozę būtina mažinti iki 0,625 ng/kg/min. bei vėliau ją didinti atsargiai.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi Kadangi klinikiniai tyrimai nebuvo atliekami su pacientais, turinčiais inkstų veiklos sutrikimų, nėra gydymo rekomendacijų, skirtų specialiai šiems pacientams. Kadangi treprostinalis ir jo metabolitai didžiaja dalimi yra pašalinami per šlapimo sistemą, patartina imtis atsargumo priemonių gydant inkstų sutrikimų turinčius pacientus, kad būtų išvengta žalingų pasekmių, kurias gali sukelti sisteminio vaistinio preparato poveikio organizmui sustiprėjimas.

### **Treprostinalio pakeitimas intraveniniu epoprostenoliu**

Pereinant prie gydymo intraveniniu epoprostenoliu, pereinamasis etapas turi būti atliekamas nuolat prižiūrint gydytojui. Gali būti pravartu atkreipti dėmesį į toliau rekomenduojamą gydymų keitimo schemą. Visų pirma, treprostinalio infuzijos turi būti iš lėto mažinamos iki 2,5 ng/kg/min. Praėjus mažiausiai 1 val. po naujos treprostinalio dozės, galima pradėti leisti epoprostenolį neviršijant 2 ng/kg/min. dozės. Treprostinalio dozė turėtų būti toliau mažinama bent 2 val. ilgio intervalais, o epoprostenolio dozė palaipsniui didinama, pradinį jos lygį išlaikius mažiausiai valandą.

### **Vartojimo metodas**

#### **Skiriamas nuolatinės infuzijos po oda būdu**

Treprostinal Zentiva nuolatinės infuzijos būdu suleidžiamas nešiojama infuzijos pompa per poodinį kateterį po oda.

Siekiant išvengti vaistinio preparato vartojimo pertrūkių, pacientas turi turėti atsarginę infuzijos pompą ir poodinės infuzijos prietaisų rinkinį, jei netikėtai sugestų infuzijai naudojami prietaisai.

Nepraskiesto Treprostinal Zentiva infuzijai po oda naudojama nešiojama infuzijos pompa turi būti:

- 1) maža ir lengva,
- 2) galimybė reguliuoti infuzijos greitį maždaug 0,002 ml/val. padidinimais ar sumažinimais,
- 3) įmontuota signalizacija, perspėjanti apie užakimą, baterijos išsikrovimą, programinės įrangos klaidas ir variklio veikimo sutrikimus,
- 4) infuzijos greičio tikslumas, lyginant faktinį su užprogramuotu, būtų bent +/- 6%,
- 5) teigiamas varomasis slėgis (nuolatinis arba pulsuojantis).

Pompos korpusas turi būti pagamintas iš polivinilo chlorido, polipropileno arba stiklo.

Pacientą būtina gerai apmokyti naudotis pompa, ją programuoti, sujungti poodinės infuzijos prietaisų rinkinį bei jį prižiūrėti.

Jei infuzinės sistemos praplovimo metu ji prijungta prie paciento, galimas atsitiktinis perdozavimas.

Infuzijos greičiai  $\nabla$  (ml/val) apskaičiuojami pagal šią formulę:

$$\nabla \text{ (ml/val.)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times W \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{Treprostinalio koncentracija (mg/ml)}]$$

D = gydytojo paskirta dozė, ng/kg/min

W = paciento kūno masė, kg

Treprostinal Zentiva tiekiamas 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ir 10 mg/ml koncentracijos tirpalais.

Poodinės infuzijos metu Treprostinal Zentiva **infuzuojamas papildomai neatskiestas**; infuzija atliekama paskaičiuotu poodinės infuzijos greičiu (ml/val), priklausomai nuo paciento dozės (ng/kg/min), kūno masės (kg) ir vartojamo Treprostinal Zentiva koncentracijos (mg/ml). Vartojimo metu vieną neskiesto Treprostinal Zentiva rezervuarą (švirkštą) galima infuzuoti iki 72 valandų esant 37°C temperatūrai. Poodinės infuzijos greitis nustatomas pagal šią formulę:



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

**Pilku fonu pažymėtos reikšmės rodo didžiausią infuzijos greitį, kurį rekomenduojama taikyti vienam švirkštui, keičiamam kartą per 3 paras.**

#### **Skiriamas nuolatinės infuzijos į veną būdu**

Treprostinil Zentiva nuolatinės infuzijos į veną būdu suleidžiamas nešiojamąja infuzijos pompa per centrinės venos kateterį. Laikina vaistinio preparato leisti galima per periferinės venos kaniulę, kurią geriausia įvesti į didelę veną. Periferinę infuziją atliekant ilgiau nei kelias valandas gali padidėti tromboflebito rizika (žr. 4.8 skyrių).

Siekiant išvengti galimų vaistinio preparato leidimo pertrūkių, pacientui turi būti sudaryta prieiga atsarginiam infuzijos siurbliui ir paruošti infuzijos rinkiniai atvejui, jeigu sutriktų vaistinio preparato skyrimo įrangos veikla.

Iš esmės, praskiesto Treprostinil Zentiva infuzijai į veną naudojama nešiojama infuzijos pompa turi:

- 1) būti maža ir lengva
- 2) turėti galimybę reguliuoti infuzijos greitį maždaug 0,05 ml/val. padalomis. Įprastinė srovė yra nuo 0,4 ml iki 2 ml per valandą.
- 3) turėti signalizaciją, įspėjančią apie užsikimšimą arba vaisto padavimo nutraukimą, baterijos išsikrovimą, programinės įrangos klaidas ir variklio veiklos sutrikimus.
- 4) paduoti valandos vaistinio preparato dozę  $\pm 6\%$  arba didesniu tikslumu
- 5) būti varoma teigiamojo slėgio. Talpyklė turi būti pagaminta iš polivinilchlorido, polipropileno arba stiklo.

**Treprostinil Zentiva reikia praskiesti steriliu injekciniu vandeniu arba 0,9 % (pagal masės ir tūrio santykį) natrio chlorido injekciniu tirpalu** ir leisti į veną kaip nuolatinę infuziją per chirurginiu būdu įvestą nuolatinį centrinės venos kateterį arba (laikiniai) per periferinės venos kaniulę naudojant infuzijos pompą, skirtą vaistinių preparatų leidimui į veną.

Pasirinkus tinkamą infuzijos pompą ir talpyklę, iš pradžių reikia pasirinkti iš anksto nustatytą į veną leidžiamos infuzijos greitį, kad infuzija užtruktų pageidaujamą laikotarpį. Maksimali praskiesto treprostinilio vartojimo trukmė turi būti ne ilgesnė nei 24 valandos (žr. 6.3 skyrių).

Paprastai į veną leidžiamų infuzijų sistemų talpyklių tūris būna 20, 50 arba 100 ml. Nustačius reikiamą į veną leidžiamos infuzijos greitį (ml/val) ir paciento dozę (ng/kg/min) ir kūno masę (kg), praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentraciją (mg/ml) galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

### 1 veiksmas

$$\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml)} = \frac{\text{Dozė (ng/kg/min)} \times \text{Kūno masė (kg)} \times 0,00006}{\text{Į veną leidžiamos infuzijos greitis (ml/val)}}$$

Kiek reikės vaistinio preparato treprostinilio norint gauti pageidaujamą praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentraciją pagal naudojamos talpyklės dydį, galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

### 2 veiksmas

$$\text{Treprostinilio kiekis (ml)} = \frac{\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml)}}{\text{Treprostinilio koncentracija (mg/ml)}} \times \text{Bendrasis praskiesto treprostinilio tirpalo tūris talpyklėje (ml)}$$

Tada apskaičiuotas Treprostinil Zentiva kiekis įpilamas į talpyklę kartu su pakankamu kiekiu skiediklio (steriliojo injekcinio vandens arba 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu), kad būtų gautas pageidaujamas tirpalo kiekis talpyklėje.

*Į veną leidžiamos infuzijos apskaičiavimo pavyzdžiai:*

### 3 pavyzdys:

60 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 5 ng/kg/min dozė, iš anksto nustatytas infuzijos į veną greitis yra 1 ml/val, o rezervuaro tūris 50 ml, praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva tirpalo koncentracija apskaičiuojama taip:

### 1 veiksmas

$$\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/val}} = 0,018 \text{ mg/ml} \quad (18\,000 \text{ ng/ml})$$

Kiek reikia Treprostinil Zentiva (vartojant 1 mg/ml stiprumo flakoną) norint gauti bendrąją 0,018 mg/ml viso praskiesto Treprostinil Zentiva koncentraciją 50 ml tūryje apskaičiuojama taip:

### 2 veiksmas



$$\text{Treprostinilio kiekis (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Tad praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva koncentracija 3 pavyzdyje nurodytam asmeniui bus ruošiama 0,9 ml Treprostinil Zentiva (1 mg/ml) įpylus į atitinkamą talpyklę kartu su reikiamu kiekiu skiediklio, kad talpyklėje būtų gautas bendrasis 50 ml skysčio tūris. Šiame pavyzdyje pompos greitis būtų 1 ml/h.

#### **4 pavyzdys:**

75 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 30 ng/kg/min dozė, iš anksto nustatytas infuzijos į veną greitis yra 2 ml/val, o rezervuaro tūris 100 ml, praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva tirpalo koncentracija apskaičiuojama taip:

#### **1 veiksmas**

$$\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml)} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/val}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \quad (67 \text{ 500 ng/ml})$$

Kiek reikia treprostinilio (vartojant 2,5 mg/ml stiprumo buteliuką) norint gauti bendrąją 0,0675 mg/ml viso praskiesto treprostinilio koncentraciją 100 ml tūryje apskaičiuojama taip:

#### **2 veiksmas**

$$\text{Treprostinilio kiekis (ml)} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

Tad praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija 4 pavyzdyje nurodytam asmeniui bus ruošiama 2,7 ml treprostinilio (2,5 mg/ml) įpylus į atitinkamą talpyklę kartu su reikiamu kiekiu skiediklio, kad talpyklėje būtų gautas bendrasis 100 ml skysčio tūris. Šiame pavyzdyje pompos greitis būtų 2 ml/val.

2 lentelėje pateikiamos Treprostinil Zentiva 2,5 mg/ml gairės, pagal kurias galima nustatyti, kiek treprostinilio (ml) reikia praskiesti 20 ml, 50 ml arba 100 ml talpyklėse (kai infuzijos greitis atitinkamai 0,4; 1 arba 2 ml/val) skirtingos kūno masės pacientams, kuriems skiriamos ne didesnės nei 42,5 ng/kg/min dozės.

#### **2 lentelė**

Treprostinilis 2,5 mg/ml tūris (ml), kurį reikia praskiesti kasetėse arba švirkštuose 20 ml (0,4 ml/val infuzijos greitis), 50 ml (1 ml/val infuzijos greitis), 100 ml kasetė (2 ml/val infuzijos greitis)	
Dozė	Paciento kūno masė (kg)

(ng/kg/min)	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,150	0,180	0,210	0,240	0,270	0,300	0,330	0,360	0,390	0,420	0,450	0,480	0,510	0,540	0,570	0,60
6,25	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,725	0,75
7,5	0,225	0,270	0,315	0,360	0,405	0,450	0,495	0,540	0,585	0,630	0,675	0,720	0,765	0,810	0,855	0,900
8,75	0,263	0,315	0,368	0,420	0,473	0,525	0,578	0,630	0,683	0,735	0,788	0,840	0,893	0,945	0,998	1,050
10	0,300	0,360	0,420	0,480	0,540	0,600	0,660	0,720	0,780	0,840	0,900	0,960	1,020	1,080	1,140	1,200
11,25	0,334	0,405	0,473	0,540	0,608	0,675	0,743	0,810	0,878	0,945	1,013	1,080	1,148	1,215	1,283	1,350
12,5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
13,75	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
15	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
16,25	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
17,5	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
18,75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
20	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
21,25	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
22,5	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
23,75	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
25	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
27,5	0,825	0,990	1,155	1,320	1,485	1,650	1,815	1,980	2,145	2,310	2,475	2,640	2,805	2,970	3,135	3,300
30	0,900	1,080	1,260	1,440	1,620	1,800	1,980	2,160	2,340	2,520	2,700	2,880	3,060	3,240	3,420	3,600
32,5	0,975	1,170	1,365	1,560	1,755	1,950	2,145	2,340	2,535	2,730	2,925	3,120	3,315	3,510	3,705	3,900
35	1,050	1,260	1,470	1,680	1,890	2,100	2,310	2,520	2,730	2,940	3,150	3,360	3,570	3,780	3,990	4,200
37,5	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
40	1,200	1,440	1,680	1,920	2,160	2,400	2,640	2,880	3,120	3,360	3,600	3,840	4,080	4,320	4,560	4,800
42,5	1,275	1,530	1,785	2,040	2,295	2,550	2,805	3,060	3,315	3,570	3,825	4,080	4,335	4,590	4,845	5,100

### **Pacientu, gaunančių nuolatinę infuziją į veną, mokymas**

Už gydymą atsakingi medicinos darbuotojai turi užtikrinti, kad pacientas būtų išsamiai išmokytas kompetentingai naudoti pasirinktą infuzijos prietaisą. Darbuotojų instruktažai ir priežiūra turi būti atliekami, kol bus nuspręsta, kad pacientas gali savarankiškai keisti infuzijas, pagal instrukcijas reguliuoti srovę, dozes ir gali tinkamai reaguoti į bendruosius prietaiso pavojaus signalus. Pacientus reikia išmokyti laikantis tinkamų aseptikos taisyklių paruošti treprostinilio infuzijos talpyklę bei pašalinti orą iš infuzijos padavimo vamzdelių ir jungties. Pacientui reikia pateikti rašytinį pompos gamintojo arba specialiai vaistinių preparatų skyriaus gydytojo paruoštą patarimų vadovėlį. Jame turi būti nurodyti standartiniai vaisto padavimo veiksmai, užsikimšimų ir kitų pompos pavojaus signalų šalinimo patarimai bei kontaktinė informacija, kur reikia kreiptis kritiniu atveju.

### **Kateterio keliamos rizikos, susijusios su kraujotakos infekcijomis, mažinimas**

Norint sumažinti kateterio keliamą riziką, susijusią su kraujotakos infekcijomis, pacientams, kuriems treprostinilis leidžiamas infuzijos į veną būdu, ypatingą dėmesį reikia skirti toliau nurodytiems aspektams (žr. 4.4 skyrių). Šie patarimai sudaryti pagal dabartines geriausios praktikos gaires dėl su kateteriu susijusių kraujotakos infekcijų profilaktikos. Tai yra:

#### *Bendrieji principai*

- naudokite tunelinius centrines venos kateterius (CVK) su atvartu, turinčius minimalų skaičių prievadų;
- CVK reikia įvesti steriliu barjeriniu būdu;

- kateterį įvedant, keičiant, sudarant jo prieigą, taisant arba tiriant ir (arba) uždengiant kateterio įvedimo vietą reikia laikytis tinkamų rankų higienos ir aseptikos taisyklių;
- kateterio įvedimo vietą reikia uždengti sterilia marle (keičiama kas antrą parą) arba steriliu permatomu pusiau laidžiu dangalu (keičiamu ne rečiau nei kas septynias paras);
- dangalą reikia keisti, jeigu jis sudrėko, atspalaidavo arba susitėpė bei po vietos apžiūros;
- išviršinių antibiotikų tepalų arba kremų naudoti nepatartina, nes jie gali skatinti grybelinių infekcijų ir antibiotikams atsparių bakterijų vystymąsi.

#### *Praskiesto treprostnilis tirpalo naudojimo trukmė*

- maksimali praskiesto vaistinio preparato naudojimo trukmė turi būti ne ilgesnė nei 24 valandos.

#### *Linijoje įrengto 0,2 mikronų filtro naudojimas*

- 0,2 mikronų tankio filtrą reikia įrengti tarp infuzijos vamzdelio ir kateterio šakotuvo; filtras keičiamas kas 24 valandas infuzijos talpyklės keitimo metu.

Dar dvi rekomendacijos, kurios gali būti svarbios su vandeniu perduodamų gramneigiamų kraujo infekcijų profilaktikai, yra susijusios su kateterio šakotuvo tvarkymu. Tai yra:

#### *Uždaro šakotuvo sistemos su dviejų kamerų pertvara naudojimas*

- naudojant uždarą šakotuvo sistemą (pageidautina su dviejų kamerų pertvara, o ne su mechaniniu vožtuvu įtaisu) užtikrinama, kad atjungus infuzijos sistemą kateterio spindis bus sandariai uždarytas. Tai yra mikrobinio užteršimo rizikos profilaktikos priemonė;
- uždarą šakotuvo įtaisą su dviejų kamerų pertvara reikia keisti kas 7 paras.

#### *Infuzijos sistemos sujungimas Luerio jungtimis*

Manoma, kad užkrėtimo su vandeniu perduodamų mikroorganizmų rizika padidėja, jeigu infuzijos linijos arba uždarojo šakotuvo Luerio jungtys keitimo metu yra drėgnos. Todėl

- patartina nesimaudyti ir nepanardinti infuzijos sistemos dalies, kurioje yra jungtis su kateterio šakotuvu;
- keičiant uždarą šakotuvo įtaisą Luerio jungties sriegiuose neturi matytis vandens;

infuzijos liniją nuo uždarojo šakotuvo įtaiso galima atjungti tik kas 24 val. keitimo metu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas treprostniliiui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Plautinė hipertenzija, susijusi su venų okliuzija.
- Stazinis širdies nepakankamumas, kurį sukėlė sunki kairiojo skilvelio disfunkcija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją).
- Opa virškinimo trakte, intrakranialinė hematoma, trauma bei kitokia būklė, kurios metu pasireiškia kraujavimas.
- Įgimtas ar įgytas su plautine hipertenzija nesusijęs vožtuvų defektas, kai yra klinikai svarbi miokardo disfunkcija.
- Sunki išeminė širdies liga ar nestabili krūtinės angina, per paskutiniuosius 6 mėnesius ištikęs miokardo infarktas, dekompensuotas širdies nepakankamumas (jei nėra atidžios mediko priežiūros), sunkus širdies ritmo sutrikimas, per paskutiniuosius tris mėnesius ištikęs galvos smegenų kraujotakos sutrikimas (pvz., praeinantis smegenų išemijos priepuolis, insultas).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš nusprendžiant pradėti gydymą treprostniliiu, reikia atminti, kad nuolatine infuzija gali tekti gydyti ilgai. Taigi reikia kruopščiai įvertinti paciento galimybes susitaikyti su kateterio bei infuzijos prietaiso įstatymu į jo organizmą bei prisiimti atsakomybę už šią įrangą.

Treprostnilis yra stiprus plaučių bei sisteminis vazodilatorius. Žemą arterinį kraujo spaudimą turintiems pacientams treprostnilis gali padidinti sisteminės hipotenzijos riziką. Pacientams, kurių

sistolinis arterinis kraujo spaudimas yra žemesnis nei 85 mmHg, vaistinio preparato vartojimas nerekomenduojamas.

Keičiant dozę rekomenduojama dažnai matuoti arterinį kraujo spaudimą bei širdies susitraukimų dažnį. Jeigu atsiranda hipotenzijos simptomų ar sistolinis kraujo spaudimas tampa mažesnis kaip 85 mmHg, infuziją reikia nutraukti.

Staigus treprostiniolio vartojimo nutraukimas arba žymus vartojamos dozės sumažinimas gali sukelti plautinės hipertenzijos paūmėjimą (žr. 4.2 skyrių).

Jei treprostiniolį vartojančiam pacientui atsiranda plaučių edema, reikia apsvarstyti, ar ligonis neserga okliuzine plaučių venų liga. Gydymą būtina sustabdyti.

Nutukę pacientai (kūno masės indeksas didesnis nei 30 kg/m<sup>2</sup>) lėčiau šalina treprostiniolį iš organizmo. Nenustatyta, kad gydymas poodinės treprostiniolio infuzijos būdu padeda sunkesne plautinės hipertenzijos forma (IV funkcinės klasės pagal NYHA) sergantiems pacientams.

Treprostiniolis gydymo efektyvumo/saugumo santykis nebuvo ištirtas plautinės hipertenzijos, sukeltos kairiojo-dešiniojo širdies šunto, portinės hipertenzijos arba ŽIV infekcijos, atveju.

Pacientams, sergantiems kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimu, dozę būtina parinkti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Treprostiniolis bei jo metabolitai daugiausia išskiriami su šlapimu, todėl inkstų nepakankamumu sergančius pacientus būtina gydyti atsargiai, kad nepasireikštų žalingas sisteminis vaistinio preparato poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Treprostiniolio būtina vartoti atsargiai, jei yra būklė, kai vaistinis preparatas, slopindamas trombocitų agregaciją, gali didinti kraujavimo pavojų.

Šio vaistinio preparato 20 ml flakone yra 75,08 mg natrio, tai atitinka 3,75% didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio. Būtina atsižvelgti pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Kartu skiriant citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento inhibitorių (pvz., gemfibrozilą), gali padidėti ekspozicija (C<sub>max</sub> ir AUC) treprostinioliui. Tikėtina, kad padidinta ekspozicija padidins šalutines reakcijas, susijusias su treprostiniolio skyrimu. Reikia apsvarstyti galimybę sumažinti treprostiniolio dozę (žr. 4.5 skyrių).

Kartu skiriant CYP2C8 fermento induktorių (pvz., rifampiciną), galima sumažinti ekspoziciją treprostinioliui. Tikėtina, kad sumažinta ekspozicija sumažins klinikinį efektyvumą. Reikia įvertinti treprostiniolio dozės padidinimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

#### Nepageidaujami reiškiniai, susiję su vaistinio preparato leidimo į veną sistema:

Gauta pranešimų apie su centrinės venos kateteriu naudojimu susijusiomis kraujotakos infekcijomis ir sepsiu, išsivysčiusiems pacientams, kuriems treprostiniolis buvo skiriamas infuzijos į veną būdu. Riziką sukėlė vaistinių preparatų leidimo sistema. JAV ligų kontrolės centrų retrospektyvusis tyrimas, atliktas septyniuose Jungtinių Valstijų gydymo centruose, kuriuose PH buvo gydoma į veną leidžiamu treprostinioliu, parodė, kad su kateteriu susijusių kraujotakos infekcijų dažnis yra 1,10 atveju per 1000 kateterio naudojimo dienų. Gydytojai turi atsižvelgti į tai, kad pacientas per ilgalaikį centrinės venos kateterį gali užsikrėsti įvairiais gramneigiamais ir gramteigiamais mikroorganizmais, todėl rekomenduojamasis vaistinio preparato skyrimo būdas yra nuolatinė po oda leidžiamo nepraskiesto treprostiniolio infuzija.

Už gydymą atsakingi medicinos darbuotojai turi užtikrinti, kad pacientas būtų išsamiai išmokytas kompetentingai naudoti pasirinktą infuzijos prietaisą (žr. 4.2 skyrių).

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### **Sąveika, į kurią reikia atsižvelgti**

#### **+ Diuretikai, antihipertenziniai vaistiniai preparatai ar kiti vazodilatoriai**

Vartojant treprostiniolį kartu su diuretikais, antihipertenziniais vaistiniais preparatais bei kitais vazodilatoriais, padidėja sisteminės hipotenzijos rizika.

#### **+ Trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo (NVNU), ir antikoagulantai**

Treprostinilis gali slopinti trombocitų funkciją. Vartojant treprostinilį kartu su trombocitų agregacijos inhibitoriais, įskaitant NVNU, azoto suboksido donorais arba antikoaguliantais, padidėja kraujavimo rizika. Antikoaguliantus vartojantys pacientai turi būti atidžiai stebimi, kaip to reikalauja įprastos medicininės praktikos rekomendacijos, nustatytos tokiam gydymui kontroliuoti. Pacientams, kurie vartoja antikoaguliantų, nerekomenduojama kartu vartoti kitokių trombocitų agregacijos inhibitorių. Nuolatinė treprostinilio infuzija po oda vienkartinės 25 mg varfarino dozės farmakodinamikai bei farmakokinetikai įtakos nedarė. Duomenų apie galimą treprostinilio ir kartu vartojamo azoto oksido donoro sąveiką, didinančią kraujavimo pavojų, nėra.

#### + Furozemidas

Pacientų, gydomų furozemidu, treprostinilio plazmos klirensas gali šiek tiek sumažėti. Šią sąveiką greičiausiai sukelia tam tikros metabolinės ypatybės, bendros abiemis vaistiniams preparatams (karboksilato prijungimas prie gliukurono rūgšties).

#### + Citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento induktoriai / inhibitoriai

*Gemfibrozilis* – žmogaus farmakokinetiniai tyrimai su *per os* vartojamu treprostinilio diolaminu parodė, kad kartu skiriant citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento inhibitorių gemfibrozilį, padvigubinama ekspozicija ( $C_{max}$  ir AUC) treprostiniliui. Nebuvo nustatyta, ar parenteriniu būdu (leidžiamo po oda arba intraveniniu būdu) vartojamo treprostinilio saugumą ir efektyvumą pakeičia CYP2C8 inhibitoriai. Jei CYP2C8 inhibitorius (pvz., gemfibrozilis, trimetoprimas ir deferasiroksas) yra pridamas prie paciento vaistinių preparatų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostinilio dozės pakeitimo galimybę.

*Rifampicinas* – žmogaus farmakokinetiniai tyrimai su *per os* vartojamu treprostinilio diolaminu parodė, kad skiriant kartu su CYP2C8 fermento induktoriumi rifampicinu, sumažinama ekspozicija treprostiniliui (apytiksliai 20 %). Nebuvo nustatyta, ar parenteriniu būdu (leidžiamo po oda arba intraveniniu būdu) vartojamo treprostinilio saugumą ir efektyvumą pakeičia rifampicinas. Jei rifampicinas yra pridamas prie paciento vartojamų vaistinių preparatų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostinilio dozės pakeitimo galimybę.

CYP2C8 induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir jonažolė) gali sumažinti ekspoziciją treprostiniliui. Jei CYP2C8 induktorius yra pridamas prie paciento vaistų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostinilio dozės pakeitimo galimybę.

#### + Bosentanas

Žmogaus farmakokinetinių tyrimų, atliktų su bosentanu (250 mg/per parą) ir treprostinilio diolaminu (*per os* vartojama dozė 2 mg/per parą), metu nebuvo pastebėta jokių farmakokinetinių sąveikų tarp treprostinilio ir bosentano.

#### + Sildenafilis

Žmogaus farmakokinetinių tyrimų, atliktų su sildenafiliu (60 mg/per parą) ir treprostinilio diolaminu (*per os* vartojama dozė 2 mg/per parą), metu nebuvo pastebėta jokių farmakokinetinių sąveikų tarp treprostinilio ir sildenafilio.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie treprostinilio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Treprostinil Zentiva nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai galima nauda motinai viršija galimą žalą vaisiui.

### Vaisingos amžiaus moterys

Treprostinilio vartojimo metu rekomenduojama kontracepcija.

### Žindymas

Ar treprostinilio išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Moterims, vartojančioms Treprostinil Zentiva, būtina patarti maitinimą krūtimi nutraukti.

### Vaisingumas

Šiuo metu neturima jokios informacijos apie treprostinio poveikį žmonių vaisingumui. Tačiau eksperimentiniai tyrimai su graužikais neparodė jokio treprostinio natrio druskos poveikio vaisingumui arba patinų poravimosi pajėgumui.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gydymo pradžioje ar dozės koregavimo metu gali atsirasti nepageidaujamas poveikis, pvz., simptominė sisteminė hipotenzija arba svaigulys, galintis sumažinti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebimos placebo kontroliuojamuose tyrimuose ir treprostiniį pateikus į rinką, yra klasifikuojamos pagal dažnį vartojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ); labai retas ( $< 1/10000$ ); nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Su centrinės venos kateteriu susijusios kraujotakos infekcijos, sepsis, bakteremija**	Nežinomas
	Infuzijos vietos infekcija, absceso formavimasis poodinės infuzijos vietoje	Nežinomas
	Celiulitas	Nežinomas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Trombocitopenija	Nežinomas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Galvos svaigimas	Dažnas
<b>Širdies sutrikimai</b>	Didelio minutinio tūrio širdies nepakankamumas	Nežinomas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Kraujagyslių išsiplėtimas, staigus paraudimas	Labai dažnas
	Hipotenzija	Dažnas
	Kraujavimas <sup>§</sup>	Dažnas
	Tromboflebitas*	Nežinomas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Viduriavimas, pykinimas	Labai dažnas
	Vėmimas	Dažnas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Išbėrimas	Labai dažnas
	Niežėjimas	Dažnas
	Išplitęs išbėrimas (dėmių ar papulių pavidalo)	Nežinomas
<b>Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Žandikaulio skausmas	Labai dažnas
	Raumenų skausmas, artralgija	Dažnas
	Galūnės skausmas	Dažnas
	Kaulų skausmas	Nežinomas

<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Skausmas infuzijos vietoje, reakcija infuzijos vietoje, kraujavimas ar hematoma.	Labai dažnas
	Edema	Dažnas

\* Buvo nustatyti tromboflebito atvejai, susiję su periferinėmis infuzijomis į veną

\*\* **Buvo nustatyti gyvybei pavojų keliantys ir mirtimi pasibaigę atvejai**

§ Žiūrėkite skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Kraujavimo reiškiniai*

Dažnai atsirandantis kraujavimas yra tikėtinas, kadangi daug šios populiacijos ligonių yra gydomi antikoagulantais. Dėl poveikio trombocitų agregacijai treprostnilis gali didinti kraujavimo pavojų. Toks poveikis pasireiškė kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu: dažniau atsirado kraujavimas iš nosies bei iš virškinimo trakto, įskaitant kraujavimą iš skrandžio, žarnyno, tiesiosios žarnos, dantenų, bei meleną. Buvo kosėjimo bei vėmimo krauju ir hematurijos atvejų, tačiau tokių sutrikimų dažnis buvo toks pat ar net mažesnis, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

## 4.9 Perdozavimas

Treprostnilio perdozavimo atveju simptomai yra panašūs į poveikį, dėl kurio paprastai tenka stabdyti dozės didinimą; tokie simptomai yra paraudimas, galvos skausmas, hipotenzija, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Jei pasireiškė perdozavimo simptomų, priklausomai nuo jų sunkumo būtina mažinti treprostnilio dozę ar nutraukti jo vartojimą, kol simptomai išnyks. Vėliau dozę būtina didinti atsargiai prižiūrint gydytojui bei atidžiai stebėti, ar neatsinaujino nepageidautinų simptomų.

Priešnuodis nežinomas.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI, IŠSKYRUS HEPARINĄ, ATC kodas – B01A C21

#### Veikimo mechanizmas

Treprostnilis yra prostaciklino analogas.

Jis sukelia tiesioginę plaučių bei sisteminės arterinės kraujotakos vazodilataciją ir slopina trombocitų agregaciją.

Bandymuose su gyvūnais pastebėta, kad šio vaistinio preparato vazodilaciniai poveikiai sumažina dešiniojo ir kairiojo skilvelio pokrūvį bei padidina širdies darbinį ir sistolinį tūrius. Treprostnilio poveikis gyvūnų širdies ritmui buvo skirtingas ir priklausė nuo vaistinio preparato dozės. Jokio žymaus poveikio širdies laidumui nepastebėta.

## Vaistinio preparato veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems plautine hipertenzija

### Po oda vartojamo treprostiniolio tyrimai

Pacientams, sergantiems stabilia plautine hipertenzija, buvo atlikti du III-os fazės klinikiniai tyrimai. Šiuose tyrimuose, kuriuos atliko dvi nepriklausomos tyrėjų grupės, atsitiktine tvarka parinktiems pacientams buvo daroma poodinė treprostiniolio arba placebo, naudojamo kaip kontrolė, infuzija. Abiejuose tyrimuose iš viso dalyvavo 469 suaugę pacientai: iš jų 270 sirgo idiopatine arba paveldimąja plautine arterine hipertenzija (treprostiniolio grupė – 134 pacientai; placebo grupė – 136 pacientai), 90 pacientų plautinė hipertenzija buvo susijusi su jungiamojo audinio ligomis (daugeliu atvejų sklerodermija) (treprostiniolio grupė – 41 pacientas; placebo grupė – 49 pacientai) ir 109 pacientai, kurių plautinė hipertenzija buvo susijusi su įgimta kardiopatija su kairiuoju-dešiniuoju šuntu (treprostiniolio grupė – 58 pacientai; placebo grupė – 51 pacientas). Klinikinio tyrimo pradžioje, vidutinis 6 minučių ėjimo testo metu įveiktas atstumas treprostiniolį gaunančiai grupei (poodine infuzija) buvo 326 metrai ± 5, o placebo gaunančiai grupei – 327 metrai ± 6. Abiejų lyginamųjų tyrimų (treprostiniolio ir placebo) metu buvo palaipsniui didinamos dozės atsižvelgiant į plautinės hipertenzijos simptomus ir klinikinę toleranciją. Vidutinė po dviejų savaičių pasiekta dozė treprostiniolio grupėje buvo 9,3 ng/kg/min, o placebo grupėje – 19,1 ng/kg/min. Praėjus 12 gydymo savaičių, palyginti 6 minučių ėjimo testo svyravimų vidurkiai su bendra abiems pacientų grupėms apskaičiuota pradine verte, ir buvo gauta: – 2 metrai ± 6,61 metro treprostiniolį gaunančių pacientų grupėje ir – 21,8 metro ± 6,18 metro placebo grupėje. Šie rezultatai atspindėjo abiejose eksperimentinėse grupėse gautus vidutinius gydymo vaistiniu preparatu poveikius, kurių išraiška 6 minučių ėjimo teste yra 19,7 metro ( $p=0,0064$ ), lyginant su placebo vartojimu. Hemodinaminių parametrų (vidutinis plaučių arterinis slėgis), dešiniojo prieširdžio slėgio, plaučių kraujagyslinio pasipriešinimo, širdies indekso bei deguonies prisotinimo venose vidutiniai pokyčiai, lyginant su pradine reikšme, parodė treprostiniolio pranašumą lyginant su placebo. Plautinės hipertenzijos simptomų bei požymių (alpulio, galvos svaigimo, krūtinės skausmo, nuovargio bei dispnėjos) palengvėjimas buvo statistiškai reikšmingas ( $p < 0,0001$ ). Be to, po 12 savaičių treprostiniolio vartojusiems pacientams pagerėjo dispnėjos bei nuovargio įvertinimas (*Dyspnoea-Fatigue Rating*) bei Borgo dispnėjos rodmuo (*Borg Dyspnoea Score*) ( $p < 0,0001$ ). Bendram abiejų lyginamųjų grupių pacientų skaičiui buvo pritaikyta kombinuotų kriterijų analizė, įvertinanti po 12 savaičių užfiksuotą mažiausiai 10% pagerėjimą atliekant fizinius pratimus (6 minučių ėjimo testas), po 12 savaičių nustatytą pagerėjimą bent vienu laipsniu pagal NYHA klasifikaciją, lyginant su pradine reikšme, ir įskaitanti plautinės hipertenzijos simptomų pablogėjimo nebuvimą bei mirties atvejų nebuvimą per 12 savaičių laikotarpį. Pagal šią analizę, treprostiniolio veiksmingumas buvo nustatytas 15,9% (37 iš 233) pacientų, o placebo poveikis buvo nustatytas 3,4% (8 iš 236) pacientų. Subpopuliacinė analizė, atlikta visos tiriamųjų pacientų populiacijos mastu, parodė statistiškai reikšmingą treprostiniolio poveikį, lyginant su placebo, 6 minučių ėjimo teste, pacientų, sergančių idiopatine arba paveldimąja plautine hipertenzija, subpopuliacijoje ( $p=0,043$ ), bet ne pacientų, kurių plautinė hipertenzija buvo susijusi su sklerodermija ar įgimta kardiopatija, subpopuliacijoje.

Poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai (pvz., per šešias minutes nueitam atstumui po 12 gydymo savaičių) buvo mažesnis, nei nustatytas anksčiau atliktų tyrimų su bosentanu, iloprostu ar epoprostenolu metu.

Tyrimų, tiesiogiai lyginančių į veną leidžiamų treprostiniolio ir epoprostenolio infuzijas, neatlikta.

Nebuvo atlikta jokių specifinių tyrimų, skirtų PH sergantiems vaikams.

Duomenų iš klinikinių tyrimų, kurių metu lyginamosios PH sergančių pacientų grupės ligoniai vartojo kitokį vaistinį preparatą, o ne placebo, nėra.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Žmonėms, pastovus koncentracijos lygis plazmoje pasiekiamas praėjus 15–18 valandų po treprostiniolio infuzijos po oda arba į veną pradžios. Treprostiniolio pastovus koncentracijos lygis



plazmoje yra proporcingas vaistinio preparato dozei, kai infuzijos greitis yra nuo 2,5 iki ne daugiau nei 125 ng/kg/min.

Nustatyta, kad po oda ir į veną skiriamas treprostinilis yra biologiškai identiškas nusistovėjus pastoviai koncentracijai, kai vartojama 10 ng/kg/min. dozė.

#### Pasiskirstymas

Vidutinis treprostinilio pasiskirstymo tūris svyruoja nuo 1,11 iki 1,22 l/kg

#### Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis po oda suleisto vaistinio preparato pusinės eliminacijos periodas yra nuo 1,32 iki 1,42 valandos po 6 valandų infuzijos, 4,61 valandos po 72 valandų infuzijos ir 2,93 valandos po infuzijos, trunkančios mažiausiai tris savaites ir plazmos klirensas atitinkamai nuo 586,2 iki 646,9 ml/kg/val.

Nutukusių pacientų (kūno masės indeksas  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) klirensas yra mažesnis.

Tyrimė, atliktame sveikiems savanoriams įleidžiant [ $^{14}\text{C}$ ] radioaktyvaus treprostinilio, 224 valandų laikotarpiu 78,6% po oda įleistos radioaktyvios dozės išsiskyrė su šlapimu, o 13,4% – su išmatomis. Neaptikta jokio reikšmingesnio metabolito. Šlapime buvo aptikti penki metabolitai, kurių kiekiai, lyginant su infuzijos doze, svyravo nuo 10,2% iki 15,5%. Šie penki metabolitai drauge sudaro 64,4% viso bendro kiekio. Trys iš jų yra 3-hidroksiloktilo šoninės grupės oksidacijos produktai, vienas yra gliukuro rūgšties konjugatas (treprostinilio gliukuronidas) ir vienas yra neidentifikuotas. Tiksliai 3,7% dozės šalinama su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Septynių dienų farmakokinetiniame tyrime, atliktame su 14 sveikų savanorių, kuriems buvo atliktos po odinės treprostinilio infuzijos, kurių dozės svyravo nuo 2,5 iki 15 ng/kg/min, stabilus treprostinilio koncentracijos lygis plazmoje du kartus pasiekė aukščiausią tašką (1:00 ir 10:00 valandomis) ir du kartus žemiausią tašką (7:00 ir 16:00 valandomis). Aukščiausios koncentracijos buvo apytikriai 20%–30% aukštesnės lyginant su žemiausiomis koncentracijomis.

Rezultatai, gauti atliekant *in vitro* kepenų citochromo P450 tyrimus, parodė, kad treprostinilis neslopina CYP-1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A fermentų. Iki šiol neatlikta jokių tyrimų, kurie padėtų nustatyti, ar treprostinilis šiuos fermentus aktyvuoja.

Be to, treprostinilis nesukėlė mikrosominių kepenų baltymų, bendrą citochromo P450 aktyvumą ar izofermentų CYP1A, CYP2B bei CYP3A aktyvumą sužadinančio poveikio.

Sveikiems savanoriams buvo atlikti vaistinio preparato sąveikos su paracetamoliu (4 g per parą) ir varfarinu (25 mg per parą) tyrimai. Šie tyrimai neatskleidė jokio kliniškai reikšmingo poveikio treprostinilio farmakokinetikai. Nebuvo nustatyta ir farmakodinaminės ar farmakokinetinės sąveikos tarp treprostinilio ir varfarino.

Treprostinilio metabolizmo metu daugiausia dalyvauja CYP2C8.

**Ypatingos populiacijos** Sutrikusi kepenų funkcija 150 minučių po oda infuzuoto treprostinilio (dozė – 10 ng/kg/min.) AUC<sub>0-24 h</sub> pacientams, sergantiems PPH bei lengvu (n=4) ar vidutinio sunkumo (n=5) kepenų nepakankamumu, sumažėjo atitinkamai 260% bei 510%, palyginti su sveikais suaugusiais žmonėmis. Kepenų nepakankamumas sergantiems ligoniams treprostinilio plazmos klirensas, palyginti su sveikais suaugusiais žmonėmis, sumažėjo iki 80% (žr. 4.2 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

13 bei 26 savaites trukusių tyrimų metu nuolatinė treprostinilio natrio infuzija po oda žiurkėms bei šunims sukėlė reakciją infuzijos vietoje: edemą arba eritemą, vaistinio preparato sancaupą arba patinimą, skausmą ar jautrumą prisilietimui. Šunims, vartojusiems 300 ng/kg/min. ar didesnę dozę, atsirado sunkus kliniškinis poveikis (hipoaktyvumas, vėmimas, viduriavimas bei edema injekcijos vietoje) arba jie nugaišo (gaišimas buvo susijęs su žarnų invaginacija bei tiesiosios žarnos prolapsu). Šių gyvūnų plazmoje vidutinė treprostinilio koncentracija buvo 7,85 ng/ml. Žmogaus organizme tokia koncentracija gali atsirasti vartojant didesnę nei 50 ng/kg/min. treprostinilio dozę.

Kadangi pakankamos nuolatinės treprostinilio ekspozicijos reprodukcijos tyrimų su žiurkėmis metu, vartojant visas tirtas dozes, pasiekta nebuvo, šių tyrimų metu gautų duomenų gali nepakakti galimam poveikiui vaisingumui, prenataliniam bei postnataliniam vystymuisi įvertinti.

Nebuvo atlikta ilgalaikių tyrimų, leidžiančių įvertinti treprostinilio kancerogeninį poveikį. *In vitro* ir *in vivo* mutageninio poveikio tyrimų duomenimis, treprostinilis mutageninio arba klastogeninio poveikio nekelia.

Įvertinus įprastinių ikiklinikinių farmakologinio saugumo tyrimų duomenis, buvo nustatyta, kad kartotinės vaistinio preparato dozės žmogui neturi specifinio toksinio, genotoksinio ir toksinio poveikio reprodukcijai.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio chloridas  
Metakrezolis  
Natrio citratas  
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)  
Koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Neatidarius: 3 metai  
Po pirmojo atidarymo: 30 dienų

*Tinkamumo laikas vartojant nuolatinės infuzijos būdu po oda*

Buvo įrodyta, kad vartojant cheminis ir fizikinis stabilumas 37 °C temperatūroje išlieka 72 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas atidarymo būdas apsaugo nuo užteršimo mikroorganizmais. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Nuolatinės po oda leidžiamos infuzijos metu vieną neskiesto treprostnilio talpyklę (švirkštą) reikia suvartoti per 72 valandas.

*Tinkamumo laikas vartojant nuolatinės infuzijos būdu į veną*

Po praskiedimo:

Buvo įrodyta, kad vartojant praskiesto treprostnilio cheminis ir fizikinis stabilumas 2 °C – 8 °C, 20 °C – 25 °C ir 40 °C temperatūroje išlieka 48 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas praskiedimo būdas apsaugo nuo užteršimo mikroorganizmais. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas ir paprastai tai negali būti ilgiau kaip 24 valandos 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent praskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Nuolatinės intraveninės infuzijos metu, siekiant sumažinti kraujo srauto infekcijos riziką, viena praskiesto treprostnilio talpyklė (švirkštas) neturėtų būti naudojama ilgiau nei 24 val.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių laikymo sąlygų nereikalaujama.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### **Treprostnil Zentiva 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas**

20 ml skaidraus stiklo flakonas, užkimštas 20 mm tamsiai pilku brombutilo gumos kamščiu su keturiomis žymėmis 90° kampu viena nuo kitos ir apskritimu centre, apgaubtu 20 mm mėlynu matiniu nuplėšiamu apsauginiu gaubtelio.

Flakonai sudėti išorinėje kartoninėje dėžutėje.  
Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 1 flakonas.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Jeigu Treprostiril Zentiva skiriama nuolatinės po oda leidžiamos infuzijos būdu, vaistinis preparatas vartojamas nepraskiestas (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu Treprostiril Zentiva skiriama nuolatinės į veną leidžiamos infuzijos būdu, tirpalą reikia praskiesti steriliu injekciniu vandeniu arba 0,9 % (pagal masės ir tūrio santykį) natrio chlorido injekciniu tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Čekija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

LT/1/20/4627/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2020 m. rugsėjo 30 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2022 m. rugsėjo 9 d. d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Treprostinil Zentiva 5 mg/ml infuzinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml infuzinio tirpalo yra 5 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).

Kiekviename 20 ml infuzinio tirpalo flakone yra 100 mg treprostinilio (natrio druska susiformuoja *in situ* vaistinio preparato gamybos metu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Šio vaistinio preparato viename flakone yra 78,16 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus bespalvis arba gelsvos spalvos tirpalas, praktiškai be matomų dalelių.

pH: 6,0–7,2

Osmolališkumas: 220–320 mOsmol/kg

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Idiopatinės arba paveldimosios plautinės hipertenzijos (PH) gydymas, taip padidinant fizinio krūvio toleravimą bei palengvinant ligos simptomus III funkcinės klasės pacientams pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją (angl. *New York Heart Association*, NYHA).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Treprostinil Zentiva yra leidžiamas po oda arba į veną nuolatinės infuzijos būdu.

Dėl rizikos, susijusios su ilgalaikiu nuolatinė centrines venos kateterių naudojimu (įskaitant sunkias kraujotakos infekcijas), po oda leidžiamo (nepraskiesto) vaistinio preparato infuzija yra rekomenduotinas vartojimo būdas, o nuolatinę infuziją į veną reiktų skirti tik tiems pacientams, kurių būklė stabilizuota leidžiant treprostinilio infuziją po oda, tačiau jie ėmė netoleruoti po oda leidžiamo vaistinio preparato, ir jeigu nustatyta, kad ši rizika jų atveju yra priimtina.

Gydymą pradėti ir jį prižiūrėti turi tik gydytojai, turintys patirties gydant plaučių hipertenziją.

### Suaugusiesiems

Vartojimo pradžia pacientams, kuriems dar nebuvo taikomas gydymas prostaciklinais

Gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti pradėtas esant tinkamai medicininei priežiūrai medicinos įstaigoje, kuri prireikus galėtų suteikti reanimacinę pagalbą.

Rekomenduojamas pradinės infuzijos greitis yra 1,25 ng/kg/min. Jei ši pradinė dozė yra blogai toleruojama, infuzijos greitis turi būti sumažintas iki 0,625 ng/kg/min.

### Dozės koregavimas

Infuzijos greičio didinimas turi būti atliekamas dalyvaujant gydytojui. Pirmąsias keturias gydymo savaites infuzijos greitį kas savaitę galima didinti ne daugiau kaip 1,25 ng/kg/min per savaitę, o vėliau – 2,5 ng/kg/min per savaitę.

Siekiant nustatyti tokią palaikomąją dozę, kurią vartojant silpnėja ligos simptomai ir kurią pacientas toleruoja, ji turi būti koreguojama prižiūrint gydytojui ir atsižvelgiant į individualias paciento savybes. Maksimali vartojama dozė priklauso nuo paciento klinikinės būklės ir įvairių gretutinių ligų.

Pagrindinių 12 savaičių trukmės tyrimų metu vaistinis preparatas buvo veiksmingas tik tuo atveju, jei dozė per mėnesį didinta vidutiniškai 3 – 4 kartus. Vaistinio preparato vartojant ilgai dozė nuolat turi būti koreguojama taip, kad palengvėtų pirminės plautinės hipertenzijos simptomai, bet nepasireikštų per stiprus farmakologinis treprostnilio poveikis.

Gali atsirasti nepageidaujamas poveikis, pvz., paraudimas, galvos skausmas, hipotenzija, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, kuris paprastai priklauso nuo treprostnilio dozės. Toks poveikis gali išnykti gydymo eigoje, o jam neišnykus arba jei pacientas jo netoleruoja, nepageidaujamo poveikio intensyvumui susilpninti galima sumažinti infuzijos greitį.

Klinikinių tyrimų ligonių stebėjimo fazės metu po 12 mėnesių gydymo vidutinė dozė buvo 26 ng/kg/min., po 24 mėnesių – 36 ng/kg/min., po 48 mėnesių – 42 ng/kg/min.

Nutukusiems pacientams (kūno svoris viršija idealų 30 % ir daugiau) pradinė dozė bei tolimesnis jos didinimas turi būti apskaičiuoti atsižvelgiant į idealų kūno svorį.

Staigiai nutraukus treprostnilio vartojimą arba žymiai sumažinus vartojamą dozę plautinė hipertenzija gali paūmėti. Todėl rekomenduojama stengtis nenutraukti treprostnilio terapijos, o jeigu netyčia buvo staigiai sumažinta dozė arba gydymas nutrauktas, kuo greičiau vėl pradėti infuziją. Kvalifikuotas sveikatos priežiūros darbuotojas turi nustatyti optimalų treprostnilio infuzijos kartotinio skyrimo būdą priklausomai nuo konkretaus atvejo. Jeigu vaistinio preparato skyrimas buvo nutrauktas kelias valandas, dauguma atvejų tokias pačias treprostnilio dozes galima vėl pradėti skirti tuo pačiu infuzijos greičiu; jeigu vaistinio preparato skyrimas buvo nutrauktas ilgesnį laiką, gali reikėti iš naujo titruoti treprostnilio dozę.

### **Senyviems pacientams**

Klinikiniuose treprostnilio tyrimuose dalyvavo per mažai 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų, todėl daryti išvadą, ar tokių pacientų organizmo reakcija į vaistinį preparatą skiriasi nuo jaunesnių, negalima. Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę, nustatyta, kad treprostnilio plazmos klirensas sumažėjo 20 %. Senyviems pacientams dozę reikia nustatyti atsargiai, kadangi tokie pacientai dažniau serga kepenų, inkstų bei širdies funkcijos sutrikimu, kitokiomis gretutinėmis ligomis bei dažniau vartoja kitokių vaistinių preparatų.

**Vaikų populiacija** Duomenų apie jaunesnius kaip 18 metų pacientus yra nedaug. Remiantis turimų klinikinių tyrimų duomenimis, kol kas nėra nustatyta, ar suaugusiems rekomenduojama vaistinio preparato dozavimo sistema veiksmingumo ir saugumo požiūriu gali būti tiesiogiai pritaikoma (ekstrapoliuojama) vaikams ir paaugliams.

### *Ypatingos populiacijos*

**Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi** Treprostnilio ekspozicija plazmoje (plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko priklausomybės kreive, AUC) pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, sumažėjo 260% (A klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) bei 510% (B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją). Pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, treprostnilio plazmos klirensas sumažėjo iki 80%. Ligonių, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, gydyti reikia atsargiai, kadangi didėja sisteminio vaistinio preparato poveikio organizmui sustiprėjimo pavojus, o tai gali mažinti toleravimą bei didinti nuo dozės priklausomo nepageidaujamo poveikio stiprumą.

Pradinę treprostnilio dozę būtina mažinti iki 0,625 ng/kg/min. bei vėliau ją didinti atsargiai.

### **Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi**

Kadangi klinikiniai tyrimai nebuvo atliekami su pacientais, turinčiais inkstų veiklos sutrikimų, nėra gydymo rekomendacijų, skirtų specialiai šiems pacientams. Kadangi treprostnilis ir jo metabolitai didžiąją dalimi yra pašalinami per šlapimo sistemą, patartina imtis atsargumo priemonių gydant inkstų sutrikimų turinčius pacientus, kad būtų išvengta žalingų pasekmių, kurias gali sukelti sisteminio vaistinio preparato poveikio organizmui sustiprėjimas.

## Treprostinilio pakeitimas intraveniniu epoprostenoliu

Pereinant prie gydymo intraveniniu epoprostenoliu, pereinamasis etapas turi būti atliekamas nuolat prižiūrint gydytojui. Gali būti pravartu atkreipti dėmesį į toliau rekomenduojamą gydymų keitimo schemą. Visų pirma, treprostinilio infuzijos turi būti iš lėto mažinamos iki 2,5 ng/kg/min. Praėjus mažiausiai 1 val. po naujos treprostinilio dozės, galima pradėti leisti epoprostenolį neviršijant 2 ng/kg/min. dozės. Treprostinilio dozė turėtų būti toliau mažinama bent 2 val. ilgio intervalais, o epoprostenolio dozė palaipsniui didinama, pradinį jos lygį išlaikius mažiausiai valandą.

## Vartojimo metodas

### Skirimas nuolatinės infuzijos po oda būdu

Treprostinil Zentiva nuolatinės infuzijos būdu suleidžiamas nešiojama infuzijos pompa per poodinį kateterį po oda.

Siekiant išvengti vaistinio preparato vartojimo pertrūkių, pacientas turi turėti atsarginę infuzijos pompą ir poodinės infuzijos prietaisų rinkinį, jei netikėtai sugestų infuzijai naudojami prietaisai.

Nepraskiesto Treprostinil Zentiva infuzijai po oda naudojamas nešiojama infuzijos pompa turi būti:

- 1) maža ir lengva,
- 2) galimybė reguliuoti infuzijos greitį maždaug 0,002 ml/val. padidinimais ar sumažinimais,
- 3) įmontuota signalizacija, perspėjanti apie užakimą, baterijos išsikrovimą, programinės įrangos klaidas ir variklio veikimo sutrikimus,
- 4) infuzijos greičio tikslumas, lyginant faktinį su užprogramuotu, būtų bent +/- 6%,
- 5) teigiamas varomasis slėgis (nuolatinis arba pulsuojantis).

Pompos korpusas turi būti pagamintas iš polivinilo chlorido, polipropileno arba stiklo.

Pacientą būtina gerai apmokyti naudotis pompa, ją programuoti, sujungti poodinės infuzijos prietaisų rinkinį bei jį prižiūrėti.

Jei infuzinės sistemos praplovimo metu ji prijungta prie paciento, galimas atsitiktinis perdozavimas.

Infuzijos greičiai  $\nabla$  (ml/val) apskaičiuojami pagal šią formulę:

$$\nabla \text{ (ml/val.)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times W \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{Treprostinilio koncentracija (mg/ml)}]$$

D = gydytojo paskirta dozė, ng/kg/min

W = paciento kūno masė, kg

Treprostinil Zentiva tiekiamas 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ir 10 mg/ml koncentracijos tirpalais.

Poodinės infuzijos metu Treprostinil Zentiva **infuzuojamas papildomai neatskiestas**; infuzija atliekama paskaičiuotu poodinės infuzijos greičiu (ml/val), priklausomai nuo paciento dozės (ng/kg/min), kūno masės (kg) ir naudojamo Treprostinil Zentiva koncentracijos (mg/ml). Vartojimo metu vieną neskiesto Treprostinil Zentiva rezervuarą (švirkštą) galima infuzuoti iki 72 valandų esant 37°C temperatūrai. Poodinės infuzijos greitis nustatomas pagal šią formulę:

$$\text{Poodinės infuzijos greitis (ml/val)} = \frac{\text{Dozė (ng/kg/min)} \times \text{Kūno masė (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Treprostinilio koncentracija flakone (mg/ml)}}$$

\*0,00006 perskaičiavimo veiksnys = 60 min./val. x 0,000001 mg/ng

**Poodinės infuzijos paskaičiavimo pavyzdžiai:**

### 1 pavyzdys:

60 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 1,25 ng/kg/min. rekomenduojamoji pradinė dozė (treprostinilis koncentracija flakone 1 mg/ml), infuzijos greitis paskaičiuojamas taip:

$$\text{Poodinės infuzijos greitis (ml/val)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/val}$$

## 2 pavyzdys:

65 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 40 ng/kg/min. dozė (treprostinilio koncentracija flakone 5 mg/ml), infuzijos greitis paskaičiuojamas taip:

$$\text{Poodinės infuzijos greitis (ml/val)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/val}$$

1 lentelėje pateiktos rekomendacijos, kaip atlikti Treprostinil Zentiva 5 mg/ml vaistinio preparato **poodinę** infuziją skirtingo svorio pacientams, kuriems nustatytos infuzijos dozės yra iki 80 ng/kg/min.

### 1 lentelė

**Treprostinil Zentiva poodinės pompos infuzijos greičio nustatymas (ml/val), kai treprostinilio koncentracija 5 mg/ml**

Dozė (ng/kg/ min)	Paciento kūno masė (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
2,0	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

**Pilku fonu pažymėtos reikšmės rodo didžiausią infuzijos greitį, kurį rekomenduojama taikyti vienam švirkštui, keičiamam kartą per 3 paras**

### Skirimas nuolatinės infuzijos į veną būdu

Treprostinil Zentiva nuolatinės infuzijos į veną būdu suleidžiamas nešiojamąja infuzijos pompa per centrinės venos kateterį. Laikinais vaistinio preparato leisti galima per periferinės venos kaniulę, kurią

geriausia įvesti į didelę veną. Periferinę infuziją atliekant ilgiau nei kelias valandas gali padidėti tromboflebito rizika (žr. 4.8 skyrių).

Siekiant išvengti galimų vaistinio preparato leidimo pertrūkių, pacientui turi būti sudaryta prieiga atsarginiam infuzijos siurbliui ir paruošti infuzijos rinkiniai atvejui, jeigu sutriktų vaistinio preparato skyrimo įrangos veikla.

Iš esmės, praskiesto Treprostinil Zentiva infuzijai į veną naudojamas nešiojama infuzijos pompa turi:

- 1) būti maža ir lengva
- 2) turėti galimybę reguliuoti infuzijos greitį maždaug 0,05 ml/val. padalomis. Įprastinė srovė yra nuo 0,4 ml iki 2 ml per valandą.
- 3) turėti signalizaciją, įspėjančią apie užsikimšimą arba vaistinio preparato padavimo nutraukimą, baterijos išsikrovimą, programinės įrangos klaidas ir variklio veiklos sutrikimus.
- 4) paduoti valandos vaistinio preparato dozę  $\pm 6\%$  arba didesniu tikslumu.
- 5) būti varoma teigiamojo slėgio. Talpyklė turi būti pagaminta iš polivinilchlorido, polipropileno arba stiklo.

**Treprostinil Zentiva reikia praskiesti steriliu injekciniu vandeniu arba 0,9 % (pagal masės ir tūrio santykį) natrio chlorido injekciniu tirpalu** ir leisti į veną kaip nuolatinę infuziją per chirurginiu būdu įvestą nuolatinį centrinės venos kateterį arba (laikiniai) per periferinės venos kaniulę naudojant infuzijos pompą, skirtą vaistinių preparatų leidimui į veną.

Pasirinkus tinkamą infuzijos pompą ir talpyklę, iš pradžių reikia pasirinkti iš anksto nustatytą į veną leidžiamos infuzijos greitį, kad infuzija užtruktų pageidaujamą laikotarpį. Maksimali praskiesto treprostinilio vartojimo trukmė turi būti ne ilgesnė nei 24 valandos (žr. 6.3 skyrių).

Paprastai į veną leidžiamų infuzijų sistemų talpyklių tūris būna 20, 50 arba 100 ml. Nustačius reikiamą į veną leidžiamos infuzijos greitį (ml/val) ir paciento dozę (ng/kg/min) ir kūno masę (kg), praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml) galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

### 1 veiksmas

$$\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml)} = \frac{\text{Dozė (ng/kg/min)} \times \text{Kūno masė (kg)} \times 0,00006}{\text{Į veną leidžiamos infuzijos greitis (ml/val)}}$$

Kiek reikės vaistinio preparato treprostinilio norint gauti pageidaujamą praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentraciją pagal naudojamos talpyklės dydį, galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

### 2 veiksmas

$$\text{Treprostinilio kiekis (ml)} = \frac{\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml)}}{\text{Treprostinilio koncentracija flakone (mg/ml)}} \times \text{Bendrasis praskiesto treprostinilio tirpalo tūris talpyklėje (ml)}$$

Tada apskaičiuotas Treprostinil Zentiva kiekis įpilamas į talpyklę kartu su pakankamu kiekiu skiediklio (steriliojo injekcinio vandens arba 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu), kad būtų gautas pageidaujamas tirpalo kiekis talpyklėje.

*Į veną leidžiamos infuzijos* apskaičiavimo pavyzdžiai:



### 3 pavyzdys:

60 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 5 ng/kg/min dozė, iš anksto nustatytas infuzijos į veną greitis yra 1 ml/val, o rezervuaro tūris 50 ml, praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva tirpalo koncentracija apskaičiuojama taip:

#### 1 veiksmas

$$\begin{array}{l} \text{Praskiesto} \\ \text{į veną} \\ \text{leidžiamo} \\ \text{treprostinilio} \\ \text{koncentracija} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/val}} = 0,018 \text{ mg/ml} \\ \text{(18 000 ng/ml)}$$

Kiek reikia Treprostinil Zentiva (vartojant 1 mg/ml stiprumo flakoną) norint gauti bendrąją 0,018 mg/ml viso praskiesto Treprostinil Zentiva koncentraciją 50 ml tūryje apskaičiuojama taip:

#### 2 veiksmas

$$\begin{array}{l} \text{Treprostinilio} \\ \text{kiekis} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Tad praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva koncentracija 3 pavyzdyje nurodytam asmeniui bus ruošiama 0,9 ml Treprostinil Zentiva (1 mg/ml) įpylus į atitinkamą talpyklę kartu su reikiamu kiekiu skiediklio, kad talpyklėje būtų gautas bendrasis 50 ml skysčio tūris. Šiame pavyzdyje pompos greitis būtų 1 ml/val.

### 4 pavyzdys:

75 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 30 ng/kg/min dozė, iš anksto nustatytas infuzijos į veną greitis yra 2 ml/val, o rezervuaro tūris 100 ml, praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva tirpalo koncentracija apskaičiuojama taip:

#### 1 veiksmas

$$\begin{array}{l} \text{Praskiesto} \\ \text{į veną leidžiamo} \\ \text{treprostinilio} \\ \text{koncentracija} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/val}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67 500 ng/ml)}$$

Kiek reikia treprostinilis (vartojant 2,5 mg/ml stiprumo flakoną) norint gauti bendrąją 0,0675 mg/ml viso praskiesto treprostinilio koncentraciją 100 ml tūryje apskaičiuojama taip:

#### 2 veiksmas

$$\begin{array}{l} \text{Treprostinilio} \\ \text{kiekis} \\ \text{(ml)} \end{array} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

Tad praskiesto į veną leidžiamo treprostinilis koncentracija 4 pavyzdyje nurodytam asmeniui bus ruošiama 2,7 ml treprostinilis (2,5 mg/ml) įpylus į atitinkamą talpyklę kartu su reikiamu kiekiu skiediklio, kad talpyklėje būtų gautas bendrasis 100 ml skysčio tūris. Šiame pavyzdyje pompos greitis būtų 2 ml/val.

2 lentelėje pateikiamos Treprostinil Zentiva 5 mg/ml gairės, pagal kurias galima nustatyti, kiek treprostinilio (ml) reikia praskiesti 20 ml, 50 ml arba 100 ml talpyklėse (kai infuzijos greitis atitinkamai 0,4; 1 arba 2 ml/val) skirtingos kūno masės pacientams, kuriems skiriamos ne didesnės nei 80 ng/kg/min dozės.

**2 lentelė**

Treprostinilis 5,0 mg/ml tūris (ml), kurį reikia praskiesti kasetėse arba švirkštuose 20 ml (0,4 ml/val infuzijos greitis), 50 ml (1 ml/val infuzijos greitis), 100 ml kasetė (2 ml/val infuzijos greitis)																
Dozė (ng/kg/min)	Paciento kūno masė (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0,150	0,180	0,210	0,240	0,270	0,300	0,330	0,360	0,390	0,420	0,450	0,480	0,510	0,540	0,570	0,600
12,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
15	0,225	0,270	0,315	0,360	0,405	0,450	0,495	0,540	0,585	0,630	0,675	0,720	0,765	0,810	0,855	0,900
17,5	0,263	0,315	0,368	0,420	0,473	0,525	0,578	0,630	0,683	0,735	0,788	0,840	0,893	0,945	0,998	1,050
20	0,300	0,360	0,420	0,480	0,540	0,600	0,660	0,720	0,780	0,840	0,900	0,960	1,020	1,080	1,140	1,200
22,5	0,338	0,405	0,473	0,540	0,608	0,675	0,743	0,810	0,878	0,945	1,013	1,080	1,148	1,215	1,283	1,350
25	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
27,5	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
30	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
32,5	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
35	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
37,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
40	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
42,5	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
45	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
47,5	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
50	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
55	0,825	0,990	1,155	1,320	1,485	1,650	1,815	1,980	2,145	2,310	2,475	2,640	2,805	2,970	3,135	3,300
60	0,900	1,080	1,260	1,440	1,620	1,800	1,980	2,160	2,340	2,520	2,700	2,880	3,060	3,240	3,420	3,600
65	0,975	1,170	1,365	1,560	1,755	1,950	2,145	2,340	2,535	2,730	2,925	3,120	3,315	3,510	3,705	3,900
70	1,050	1,260	1,470	1,680	1,890	2,100	2,310	2,520	2,730	2,940	3,150	3,360	3,570	3,780	3,990	4,200
75	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
80	1,200	1,440	1,680	1,920	2,160	2,400	2,640	2,880	3,120	3,360	3,600	3,840	4,080	4,320	4,560	4,800

**Pacientų, gaunančių nuolatinę infuziją į veną, mokymas**

Už gydymą atsakingi medicinos darbuotojai turi užtikrinti, kad pacientas būtų išsamiai išmokytas kompetentingai naudoti pasirinktą infuzijos prietaisą. Darbuotojų instruktažai ir priežiūra turi būti atliekami, kol bus nuspręsta, kad pacientas gali savarankiškai keisti infuzijas, pagal instrukcijas reguliuoti srovę, dozes ir gali tinkamai reaguoti į bendruosius prietaiso pavojaus signalus. Pacientus reikia išmokyti laikantis tinkamų aseptikos taisyklių paruošti treprostinilio infuzijos talpyklę bei pašalinti orą iš infuzijos padavimo vamzdelių ir jungties. Pacientui reikia pateikti rašytinį pompos gamintojo arba specialiai vaistinių preparatų skyrusio gydytojo paruoštą patarimų vadovėlį. Jame turi būti nurodyti standartiniai vaistinio preparato padavimo veiksmai, užsikimšimų ir kitų pompos pavojaus signalų šalinimo patarimai bei kontaktinė informacija, kur reikia kreiptis kritiniu atveju.

**Kateterio keliamos rizikos, susijusios su kraujotakos infekcijomis, mažinimas**

Norint sumažinti kateterio keliamą riziką, susijusią su kraujotakos infekcijomis, pacientams, kuriems treprostinilis leidžiamas infuzijos į veną būdu, ypatingą dėmesį reikia skirti toliau nurodytiems aspektams (žr. 4.4 skyrių). Šie patarimai sudaryti pagal dabartines geriausios praktikos gaires dėl su kateteriu susijusių kraujotakos infekcijų profilaktikos. Tai yra:

#### *Bendrieji principai*

- naudokite tunelinius centrines venos kateterius (CVK) su atvartu, turinčius minimalų skaičių prievadų;
- CVK reikia įvesti steriliuotu barjeriniu būdu;
- kateterį įvedant, keičiant, sudarant jo prieigą, taisant arba tiriant ir (arba) uždengiant kateterio įvedimo vietą reikia laikytis tinkamų rankų higienos ir aseptikos taisyklių;
- kateterio įvedimo vietą reikia uždengti sterilia marle (keičiama kas antrą parą) arba steriliu permatomu pusiau laidžiu dangalu (keičiamu ne rečiau nei kas septynias paras);
- dangalą reikia keisti, jeigu jis sudrėko, atsipalaidavo arba susitėpė bei po vietos apžiūros;
- išviršinių antibiotikų tepalų arba kremų naudoti nepatartina, nes jie gali skatinti grybelinių infekcijų ir antibiotikams atsparių bakterijų vystymąsi.

#### *Praskiesto treprostinilis tirpalo naudojimo trukmė*

- maksimali praskiesto vaistinio preparato naudojimo trukmė turi būti ne ilgesnė nei 24 valandos.

#### *Linijoje įrengto 0,2 mikronų filtro naudojimas*

- 0,2 mikronų tankio filtrą reikia įrengti tarp infuzijos vamzdelio ir kateterio šakotuvo; filtras keičiamas kas 24 valandas infuzijos talpyklės keitimo metu.

Dar dvi rekomendacijos, kurios gali būti svarbios su vandeniu perduodamų gramneigiamų kraujo infekcijų profilaktikai, yra susijusios su kateterio šakotuvo tvarkymu. Tai yra:

#### *Uždaro šakotuvo sistemos su dviem kamerų pertvara naudojimas*

- naudojant uždarą šakotuvo sistemą (pageidautina su dviem kamerų pertvara, o ne su mechaniniu vožtuvu įtaisu) užtikrinama, kad atjungus infuzijos sistemą kateterio spindis bus sandariai uždarytas. Tai yra mikrobinio užteršimo rizikos profilaktikos priemonė;
- uždarą šakotuvo įtaisą su dviem kamerų pertvara reikia keisti kas 7 paras.

#### *Infuzijos sistemos sujungimas Luerio jungtimis*

Manoma, kad užkrėtimo su vandeniu perduodamų mikroorganizmų rizika padidėja, jeigu infuzijos linijos arba uždarojo šakotuvo Luerio jungtys keitimo metu yra drėgnos. Todėl

- patartina nesimaudyti ir nepanardinti infuzijos sistemos dalies, kurioje yra jungtis su kateterio šakotuvu;
- keičiant uždarą šakotuvo įtaisą Luerio jungties sriegiuose neturi matytis vandens;

infuzijos liniją nuo uždarojo šakotuvo įtaiso galima atjungti tik kas 24 val. keitimo metu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas treprostiniliui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Plautinė hipertenzija, susijusi su venų okliuzija.
- Stazinis širdies nepakankamumas, kurį sukėlė sunki kairiojo skilvelio disfunkcija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją).
- Opa virškinimo trakte, intrakranialinė hematoma, trauma bei kitokia būklė, kurios metu pasireiškia kraujavimas.
- Įgimtas ar įgytas su plautine hipertenzija nesusijęs vožtuvų defektas, kai yra klinikai svarbi miokardo disfunkcija.
- Sunki išeminė širdies liga ar nestabili krūtinės angina, per paskutiniuosius 6 mėnesius ištikęs miokardo infarktas, dekompensuotas širdies nepakankamumas (jei nėra atidžios mediko priežiūros),

sunkus širdies ritmo sutrikimas, per paskutiniuosius tris mėnesius ištikęs galvos smegenų kraujotakos sutrikimas (pvz., praeinantis smegenų išemijos priepuolis, insultas).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš nusprendžiant pradėti gydymą treprostiniu, reikia atminti, kad nuolatine infuzija gali tekti gydyti ilgai. Taigi reikia kruopščiai įvertinti paciento galimybes susitaikyti su kateterio bei infuzijos prietaiso įstatymu į jo organizmą bei prisiimti atsakomybę už šią įrangą.

Treprostinilis yra stiprus plaučių bei sisteminis vazodiliatorius. Žemą arterinį kraujo spaudimą turintiems pacientams treprostinilis gali padidinti sisteminės hipotenzijos riziką. Pacientams, kurių sistolinis arterinis kraujo spaudimas yra žemesnis nei 85 mmHg, vaistinio preparato vartojimas nerekomenduojamas.

Keičiant dozę rekomenduojama dažnai matuoti arterinį kraujo spaudimą bei širdies susitraukimų dažnį. Jeigu atsiranda hipotenzijos simptomų ar sistolinis kraujo spaudimas tampa mažesnis kaip 85 mmHg, infuziją reikia nutraukti.

Staigus treprostinilio vartojimo nutraukimas arba žymus vartojamos dozės sumažinimas gali sukelti plautinės hipertenzijos paūmėjimą (žr. 4.2 skyrių).

Jei treprostinilį vartojančiam pacientui atsiranda plaučių edema, reikia apsvarstyti, ar ligonis neserga okliuzine plaučių venų liga. Gydymą būtina sustabdyti.

Nutukę pacientai (kūno masės indeksas didesnis nei 30 kg/m<sup>2</sup>) lėčiau šalina treprostinilį iš organizmo.

Nenustatyta, kad gydymas poodinės treprostinilio infuzijos būdu padeda sunkesne plautinės hipertenzijos forma (IV funkcinės klasės pagal NYHA) sergantiems pacientams.

Treprostinilio gydymo efektyvumo/saugumo santykis nebuvo ištirtas plautinės hipertenzijos, sukeltos kairiojo-dešiniojo širdies šunto, portinės hipertenzijos arba ŽIV infekcijos, atveju.

Pacientams, sergantiems kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimu, dozę būtina parinkti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Treprostinilis bei jo metabolitai daugiausia išskiriami su šlapimu, todėl inkstų nepakankamumu sergančius pacientus būtina gydyti atsargiai, kad nepasireikštų žalingas sisteminis vaistinio preparato poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Treprostinilio būtina vartoti atsargiai, jei yra būklė, kai vaistinis preparatas, slopindamas trombocitų agregaciją, gali didinti kraujavimo pavojų.

Šio vaistinio preparato 20 ml flakone yra 78,16 mg natrio, tai atitinka 3,91% didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio. Būtina atsižvelgti pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Kartu skiriant citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento inhibitorių (pvz., gemfibrozilą), gali padidėti ekspozicija (C<sub>max</sub> ir AUC) treprostiniui. Tikėtina, kad padidinta ekspozicija padidins šalutines reakcijas, susijusias su treprostinilio skyrimu. Reikia apsvarstyti galimybę sumažinti treprostinilio dozę (žr. 4.5 skyrių).

Kartu skiriant CYP2C8 fermento induktorių (pvz., rifampiciną), galima sumažinti ekspoziciją treprostiniui. Tikėtina, kad sumažinta ekspozicija sumažins klinikinį efektyvumą. Reikia įvertinti treprostinilio dozės padidinimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

Nepageidaujami reiškiniai, susiję su vaistinio preparato leidimo į veną sistema:

Gauta pranešimų apie su centrinės venos kateteriu naudojimu susijusiomis kraujotakos infekcijomis ir sepsiu, išsivysčiusiems pacientams, kuriems treprostinilis buvo skiriamas infuzijos į veną būdu.

Riziką sukėlė vaistinių preparatų leidimo sistema. JAV ligų kontrolės centrų retrospektyvusis tyrimas, atliktas septyniuose Jungtinių Valstijų gydymo centruose, kuriuose PH buvo gydoma į veną leidžiamu treprostiniu, parodė, kad su kateteriu susijusių kraujotakos infekcijų dažnis yra 1,10 atvejų per 1000 kateterio naudojimo dienų. Gydytojai turi atsižvelgti į tai, kad pacientas per ilgalaikį centrinės venos kateterį gali užsikrėsti įvairiais gramneigiamais ir gramteigiamais mikroorganizmais, todėl rekomenduojamasis vaistinio preparato skyrimo būdas yra nuolatinė po oda leidžiamo nepraskiesto treprostinilio infuzija.

Už gydymą atsakingi medicinos darbuotojai turi užtikrinti, kad pacientas būtų išsamiai išmokytas kompetentingai naudoti pasirinktą infuzijos prietaisą (žr. 4.2 skyrių).

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

### Sąveika, į kurią reikia atsižvelgti

#### + **Diuretikai, antihipertenziniai vaistiniai preparatai ar kiti vazodilatoriai**

Vartojant treprostiniolio kartu su diuretikais, antihipertenziniais vaistiniais preparatais bei kitais vazodilatoriais, padidėja sisteminės hipotenzijos rizika.

#### + **Trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo (NVNU), ir antikoagulantai**

Treprostinilis gali slopinti trombocitų funkciją. Vartojant treprostinilį kartu su trombocitų agregacijos inhibitoriais, įskaitant NVNU, azoto suboksido donorais arba antikoaguliantais, padidėja kraujavimo rizika. Antikoaguliantus vartojantys pacientai turi būti atidžiai stebimi, kaip to reikalauja įprastos medicininės praktikos rekomendacijos, nustatytos tokiam gydymui kontroliuoti. Pacientams, kurie vartoja antikoaguliantų, nerekomenduojama kartu vartoti kitokių trombocitų agregacijos inhibitorių. Nuolatinė treprostiniolio infuzija po oda vienkartinės 25 mg varfarino dozės farmakodinamikai bei farmakokinetikai įtakos nedarė. Duomenų apie galimą treprostiniolio ir kartu vartojamo azoto oksido donoro sąveiką, didinančią kraujavimo pavojų, nėra.

#### + **Furozemidas**

Pacientų, gydomų furozemidu, treprostiniolio plazmos klirensas gali šiek tiek sumažėti. Šią sąveiką greičiausiai sukelia tam tikros metabolinės ypatybės, bendros abiemis vaistiniams preparatams (karboksilato prijungimas prie gliukurono rūgšties).

#### + **Citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento induktoriai / inhibitoriai**

*Gemfibrozilis* – žmogaus farmakokinetiniai tyrimai su *per os* vartojamu treprostiniolio diolaminu parodė, kad kartu skiriant citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento inhibitorių gemfibrozilį, padvigubinama ekspozicija ( $C_{max}$  ir AUC) treprostinioliui. Nebuvo nustatyta, ar parenteriniu būdu (leidžiamo po oda arba intraveniniu būdu) vartojamo treprostiniolio saugumą ir efektyvumą pakeičia CYP2C8 inhibitoriai. Jei CYP2C8 inhibitorius (pvz., gemfibrozilis, trimetoprimas ir deferasiroksas) yra pridamas prie paciento vaistinių preparatų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostiniolio dozės pakeitimo galimybę.

*Rifampicinas* – žmogaus farmakokinetiniai tyrimai su *per os* vartojamu treprostiniolio diolaminu parodė, kad skiriant kartu su CYP2C8 fermento induktoriumi rifampicinu, sumažinama ekspozicija treprostinioliui (apytiksliai 20 %). Nebuvo nustatyta, ar parenteriniu būdu (leidžiamo po oda arba intraveniniu būdu) vartojamo treprostiniolio saugumą ir efektyvumą pakeičia rifampicinas. Jei rifampicinas yra pridamas prie paciento vartojamų vaistinių preparatų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostiniolio dozės pakeitimo galimybę.

CYP2C8 induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir jonažolė) gali sumažinti ekspoziciją treprostinioliui. Jei CYP2C8 induktorius yra pridamas prie paciento vaistų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostiniolio dozės pakeitimo galimybę.

#### + **Bosentanas**

Žmogaus farmakokinetinių tyrimų, atliktų su bosentanu (250 mg/per parą) ir treprostiniolio diolaminu (*per os* vartojama dozė 2 mg/per parą), metu nebuvo pastebėta jokių farmakokinetinių sąveikų tarp treprostiniolio ir bosentano.

#### + **Sildenafilis**

Žmogaus farmakokinetinių tyrimų, atliktų su sildenafiliu (60 mg/per parą) ir treprostiniolio diolaminu (*per os* vartojama dozė 2 mg/per parą), metu nebuvo pastebėta jokių farmakokinetinių sąveikų tarp treprostiniolio ir sildenafilio.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie treprostiniolio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui

nežinomas. Treprostinil Zentiva nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai galima nauda motinai viršija galimą žalą vaisiui.

#### Vaisingos amžiaus moterys

Treprostinilio vartojimo metu rekomenduojama kontracepcija.

#### Žindymas

Ar treprostinilio išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Moterims, vartojančioms Treprostinil Zentiva, būtina patarti maitinimą krūtimi nutraukti.

#### Vaisingumas

Šiuo metu neturima jokios informacijos apie treprostinilio poveikį žmonių vaisingumui. Tačiau eksperimentiniai tyrimai su graužikais neparodė jokio treprostinilio natrio druskos poveikio vaisingumui arba patinų poravimosi pajėgumui.

### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gydymo pradžioje ar dozės koregavimo metu gali atsirasti nepageidaujamas poveikis, pvz., simptominė sisteminė hipotenzija arba svaigulys, galintis sumažinti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebimos placebo kontroliuojamuose tyrimuose ir treprostinilį pateikus į rinką, yra klasifikuojamos pagal dažnį vartojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ); labai retas ( $< 1/10000$ ); nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Su centrinės venos kateteriu susijusios kraujotakos infekcijos, sepsis, bakteremija**	Nežinomas
	Infuzijos vietos infekcija, absceso formavimasis poodinės infuzijos vietoje	Nežinomas
	Celiulitas	Nežinomas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Trombocitopenija	Nežinomas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Galvos svaigimas	Dažnas
<b>Širdies sutrikimai</b>	Didelio minutinio tūrio širdies nepakankamumas	Nežinomas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Kraujagyslių išsiplėtimas, staigus paraudimas	Labai dažnas
	Hipotenzija	Dažnas
	Kraujavimas <sup>§</sup>	Dažnas
	Tromboflebitas*	Nežinomas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Viduriavimas, pykinimas	Labai dažnas
	Vėmimas	Dažnas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Išbėrimas	Labai dažnas
	Niežėjimas	Dažnas

	Išplitęs išbėrimas (dėmių ar papulių pavidalo)	Nežinomas
<b>Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Žandikaulio skausmas	Labai dažnas
	Raumenų skausmas, artralgija	Dažnas
	Galūnės skausmas	Dažnas
	Kaulų skausmas	Nežinomas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Skausmas infuzijos vietoje, reakcija infuzijos vietoje, kraujavimas ar hematoma.	Labai dažnas
	Edema	Dažnas

\* Buvo nustatyti tromboflebito atvejai, susiję su periferinėmis infuzijomis į veną

\*\* **Buvo nustatyti gyvybei pavojų keliantys ir mirtimi pasibaigę atvejai**

§ Žiūrėkite skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Kraujavimo reiškiniai*

Dažnai atsirandantis kraujavimas yra tikėtinas, kadangi daug šios populiacijos ligonių yra gydomi antikoaguliantais. Dėl poveikio trombocitų agregacijai treprostinilis gali didinti kraujavimo pavojų. Toks poveikis pasireiškė kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu: dažniau atsirado kraujavimas iš nosies bei iš virškinimo trakto, įskaitant kraujavimą iš skrandžio, žarnyno, tiesiosios žarnos, dantenų, bei melena. Buvo kosėjimo bei vėmimo krauju ir hematurijos atvejų, tačiau tokių sutrikimų dažnis buvo toks pat ar net mažesnis, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

## **4.9 Perdozavimas**

Treprostinilio perdozavimo atveju simptomai yra panašūs į poveikį, dėl kurio paprastai tenka stabdyti dozės didinimą; tokie simptomai yra paraudimas, galvos skausmas, hipotenzija, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Jei pasireiškė perdozavimo simptomų, priklausomai nuo jų sunkumo būtina mažinti treprostinilio dozę ar nutraukti jo vartojimą, kol simptomai išnyks. Vėliau dozę būtina didinti atsargiai prižiūrint gydytojui bei atidžiai stebėti, ar neatsinaujino nepageidautinų simptomų.

Priešnuodis nežinomas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI, IŠSKYRUS HEPARINĄ, ATC kodas – B01A C21

#### Veikimo mechanizmas

Treprostinilis yra prostaciklino analogas.

Jis sukelia tiesioginį plaučių bei sisteminės arterinės kraujotakos vazodilataciją ir slopina trombocitų agregaciją.

Bandymuose su gyvūnais pastebėta, kad šio vaistinio preparato vazodilaciniai poveikiai sumažina dešiniojo ir kairiojo skilvelio pokrūvį bei padidina širdies darbinį ir sistolinį tūrius. Treprostinilio poveikis gyvūnų širdies ritmui buvo skirtingas ir priklausė nuo vaistinio preparato dozės. Jokio žymaus poveikio širdies laidumui nepastebėta.

### **Vaistinio preparato veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems plautine hipertenzija**

#### **Po oda vartojamo treprostinilio tyrimai**

Pacientams, sergantiems stabilia plautine hipertenzija, buvo atlikti du III-os fazės klinikiniai tyrimai. Šiuose tyrimuose, kuriuos atliko dvi nepriklausomos tyrėjų grupės, atsitiktine tvarka parinktiems pacientams buvo daroma poodinė treprostinilio arba placebo, naudojamo kaip kontrolė, infuzija. Abiejuose tyrimuose iš viso dalyvavo 469 suaugę pacientai: iš jų 270 sirgo idiopatine arba paveldimąja plautine arterine hipertenzija (treprostinilio grupė – 134 pacientai; placebo grupė – 136 pacientai), 90 pacientų plautinė hipertenzija buvo susijusi su jungiamojo audinio ligomis (daugeliu atvejų sklerodermija) (treprostinilio grupė – 41 pacientas; placebo grupė – 49 pacientai) ir 109 pacientai, kurių plautinė hipertenzija buvo susijusi su įgimta kardiopatija su kairiuoju-dešiniu šuntu (treprostinilio grupė – 58 pacientai; placebo grupė – 51 pacientas). Klinikinio tyrimo pradžioje, vidutinis 6 minučių ėjimo testo metu įveiktas atstumas treprostinilį gaunančiai grupei (poodine infuzija) buvo 326 metrai ± 5, o placebo gaunančiai grupei – 327 metrai ± 6. Abiejų lyginamųjų tyrimų (treprostinilio ir placebo) metu buvo palaipsniui didinamos dozės atsižvelgiant į plautinės hipertenzijos simptomus ir klinikinę toleranciją. Vidutinė po dviejų savaičių pasiekta dozė treprostinilio grupėje buvo 9,3 ng/kg/min, o placebo grupėje – 19,1 ng/kg/min. Praėjus 12 gydymo savaičių, palyginti 6 minučių ėjimo testo svyravimų vidurkiai su bendra abiemis pacientų grupėms apskaičiuota pradine verte, ir buvo gauta: – 2 metrai ± 6,61 metro treprostinilį gaunančių pacientų grupėje ir – 21,8 metro ± 6,18 metro placebo grupėje. Šie rezultatai atspindėjo abiejose eksperimentinėse grupėse gautus vidutinius gydymo vaistiniu preparatu poveikius, kurių išraiška 6 minučių ėjimo teste yra 19,7 metro ( $p=0,0064$ ), lyginant su placebo vartojimu. Hemodinaminių parametrų (vidutinis plaučių arterinis slėgis), dešiniojo prieširdžio slėgio, plaučių kraujagyslinio pasipriešinimo, širdies indekso bei deguonies prisotinimo venose vidutiniai pokyčiai, lyginant su pradine reikšme, parodė treprostinilio pranašumą lyginant su placebo. Plautinės hipertenzijos simptomų bei požymių (alpulio, galvos svaigimo, krūtinės skausmo, nuovargio bei dispnėjos) palengvėjimas buvo statistiškai reikšmingas ( $p < 0,0001$ ). Be to, po 12 savaičių treprostinilio vartojusiems pacientams pagerėjo dispnėjos bei nuovargio įvertinimas (*Dyspnoea-Fatigue Rating*) bei Borgo dispnėjos rodmuo (*Borg Dyspnoea Score*) ( $p < 0,0001$ ). Bendram abiejų lyginamųjų grupių pacientų skaičiui buvo pritaikyta kombinuotų kriterijų analizė, įvertinanti po 12 savaičių užfiksuotą mažiausiai 10% pagerėjimą atliekant fizinius pratimus (6 minučių ėjimo testas), po 12 savaičių nustatytą pagerėjimą bent vienu laipsniu pagal NYHA klasifikaciją, lyginant su pradine reikšme, ir įskaitanti plautinės hipertenzijos simptomų pablogėjimo nebuvimą bei mirties atvejų nebuvimą per 12 savaičių laikotarpį. Pagal šią analizę, treprostinilio veiksmingumas buvo nustatytas 15,9% (37 iš 233) pacientų, o placebo poveikis buvo nustatytas 3,4% (8 iš 236) pacientų. Subpopuliacinė analizė, atlikta visos tiriamųjų pacientų populiacijos mastu, parodė statistiškai reikšmingą treprostinilio poveikį, lyginant su placebo, 6 minučių ėjimo teste, pacientų, sergančių idiopatine arba paveldimąja plautine hipertenzija, subpopuliacijoje ( $p=0,043$ ), bet ne pacientų, kurių plautinė hipertenzija buvo susijusi su sklerodermija ar įgimta kardiopatija, subpopuliacijoje.

Poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai (pvz., per šešias minutes nueitam atstumui po 12 gydymo savaičių) buvo mažesnis, nei nustatytas anksčiau atliktų tyrimų su bosentanu, iloprostu ar epoprostenolu metu.

Tyrimų, tiesiogiai lyginančių į veną leidžiamų treprostinilio ir epoprostenolio infuzijas, neatlikta.

Nebuvo atlikta jokių specifinių tyrimų, skirtų PH sergantiems vaikams.

Duomenų iš klinikinių tyrimų, kurių metu lyginamosios PH sergančių pacientų grupės ligoniai vartojo kitokį vaistinį preparatą, o ne placebo, nėra.



## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

Žmonėms, pastovus koncentracijos lygis plazmoje pasiekiamas praėjus 15–18 valandų po treprostnilio infuzijos po oda arba į veną pradžios. Treprostnilio pastovus koncentracijos lygis plazmoje yra proporcingas vaistinio preparato dozei, kai infuzijos greitis yra nuo 2,5 iki ne daugiau nei 125 ng/kg/min.

Nustatyta, kad po oda ir į veną skiriamas treprostnilis yra biologiškai identiškas nusistovėjus pastoviai koncentracijai, kai vartojama 10 ng/kg/min. dozė.

### Pasiskirstymas

Vidutinis treprostnilio pasiskirstymo tūris svyruoja nuo 1,11 iki 1,22 l/kg

### Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis po oda suleisto vaistinio preparato pusinės eliminacijos periodas yra nuo 1,32 iki 1,42 valandos po 6 valandų infuzijos, 4,61 valandos po 72 valandų infuzijos ir 2,93 valandos po infuzijos, trunkančios mažiausiai tris savaites ir plazmos klirensas atitinkamai nuo 586,2 iki 646,9 ml/kg/val. Nutukusių pacientų (kūno masės indeksas >30 kg/m<sup>2</sup>) klirensas yra mažesnis.

Tyrimė, atliktame sveikiems savanoriams įleidžiant [<sup>14</sup>C] radioaktyvaus treprostnilio, 224 valandų laikotarpiu 78,6% po oda įleistos radioaktyvios dozės išsiskyrė su šlapimu, o 13,4% – su išmatomis. Neaptikta jokio reikšmingesnio metabolito. Šlapime buvo aptikti penki metabolitai, kurių kiekiai, lyginant su infuzijos doze, svyravo nuo 10,2% iki 15,5%. Šie penki metabolitai drauge sudaro 64,4% viso bendro kiekio. Trys iš jų yra 3-hidroksiloktilo šoninės grupės oksidacijos produktai, vienas yra gliukuro rūgšties konjugatas (treprostnilio gliukuronidas) ir vienas yra neidentifikuotas. Tikėtai 3,7% dozės šalinama su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Septynių dienų farmakokinetiniame tyrimė, atliktame su 14 sveikų savanorių, kuriems buvo atliktos po odinės treprostnilio infuzijos, kurių dozės svyravo nuo 2,5 iki 15 ng/kg/min, stabilus treprostnilio koncentracijos lygis plazmoje du kartus pasiekė aukščiausią tašką (1:00 ir 10:00 valandomis) ir du kartus žemiausią tašką (7:00 ir 16:00 valandomis). Aukščiausios koncentracijos buvo apytikriai 20%–30% aukštesnės lyginant su žemiausiomis koncentracijomis.

Rezultatai, gauti atliekant *in vitro* kepenų citochromo P450 tyrimus, parodė, kad treprostnilis neslopina CYP-1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A fermentų. Iki šiol neatlikta jokių tyrimų, kurie padėtų nustatyti, ar treprostnilis šiuos fermentus aktyvuoja.

Be to, treprostnilis nesukėlė mikrosominių kepenų baltymų, bendrą citochromo P450 aktyvumą ar izofermentų CYP1A, CYP2B bei CYP3A aktyvumą sužadinančio poveikio.

Sveikiems savanoriams buvo atlikti vaistinio preparato sąveikos su paracetamoliu (4 g per parą) ir varfarinu (25 mg per parą) tyrimai. Šie tyrimai neatskleidė jokio kliniškai reikšmingo poveikio treprostnilio farmakokinetikai. Nebuvo nustatyta ir farmakodinaminės ar farmakokinetinės sąveikos tarp treprostnilio ir varfarino.

Treprostnilio metabolizmo metu daugiausia dalyvauja CYP2C8.

### Ypatingos populiacijos Sutrikusi kepenų funkcija

150 minučių po oda infuzuoto treprostnilio (dozė – 10 ng/kg/min.) AUC<sub>0-24 h</sub> pacientams, sergantiems PPH bei lengvu (n=4) ar vidutinio sunkumo (n=5) kepenų nepakankamumu, sumažėjo atitinkamai 260% bei 510%, palyginti su sveikais suaugusiais žmonėmis. Kepenų nepakankamumusergantiems ligoniams treprostnilio plazmos klirensas, palyginti su sveikais suaugusiais žmonėmis, sumažėjo iki 80% (žr. 4.2 skyrių).

## 5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 bei 26 savaites trukusių tyrimų metu nuolatinė treprostnilio natrio infuzija po oda žiurkėms bei šunims sukėlė reakciją infuzijos vietoje: edemą arba eritemą, vaistinio preparato sancaupą arba patinimą, skausmą ar jautrumą prisilietimui. Šunims, vartojusiems 300 ng/kg/min. ar didesnę dozę, atsirado sunkus kliniškinis poveikis (hipoaktyvumas, vėmimas, viduriavimas bei edema injekcijos vietoje) arba jie nugaišo (gaišimas buvo susijęs su žarnų invaginacija bei tiesiosios žarnos prolapsu). Šių gyvūnų plazmoje vidutinė treprostnilio koncentracija buvo 7,85 ng/ml. Žmogaus organizme tokia koncentracija gali atsirasti vartojant didesnę nei 50 ng/kg/min. treprostnilio dozę.

Kadangi pakankamos nuolatinės treprostnilio ekspozicijos reprodukcijos tyrimų su žiurkėmis metu, vartojant visas tirtas dozes, pasiekta nebuvo, šių tyrimų metu gautų duomenų gali nepakakti galimam poveikiui vaisingumui, prenataliniam bei postnataliniam vystymuisi įvertinti. Nebuvo atlikta ilgalaikių tyrimų, leidžiančių įvertinti treprostnilio kancerogeninį poveikį. *In vitro* ir *in vivo* mutageninio poveikio tyrimų duomenimis, treprostnilis mutageninio arba klastogeninio poveikio nekelia.

Įvertinus įprastinių ikiklinikinių farmakologinio saugumo tyrimų duomenis, buvo nustatyta, kad kartotinės vaistinio preparato dozės žmogui neturi specifinio toksinio, genotoksinio ir toksinio poveikio reprodukcijai.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio chloridas  
Metakrezolis  
Natrio citratas  
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)  
Koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Neatidarius: 3 metai  
Po pirmojo atidarymo: 30 dienų

#### *Tinkamumo laikas vartojant nuolatinės infuzijos būdu po oda*

Buvo įrodyta, kad vartojant cheminis ir fizikinis stabilumas 37 °C temperatūroje išlieka 72 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas atidarymo būdas apsaugo nuo užteršimo mikroorganizmais. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Nuolatinės po oda leidžiamos infuzijos metu vieną neskiesto treprostnilio talpyklę (švirkštą) reikia suvartoti per 72 valandas.

#### *Tinkamumo laikas vartojant nuolatinės infuzijos būdu į veną*

Po praskiedimo:

Buvo įrodyta, kad vartojant praskiesto treprostnilio cheminis ir fizikinis stabilumas 2 °C – 8 °C, 20 °C – 25 °C ir 40 °C temperatūroje išlieka 48 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas praskiedimo būdas apsaugo nuo užteršimo mikroorganizmais. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas ir paprastai tai negali būti ilgiau kaip 24 valandos 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent praskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Nuolatinės intraveninės infuzijos metu, siekiant sumažinti kraujo srauto infekcijos riziką, viena praskiesto treprostnilio talpyklė (švirkštas) neturėtų būti naudojama ilgiau nei 24 val.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių sąlygų nereikalaujama.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

### **Treprostinil Zentiva 5 mg/ml infuzinis tirpalas**

20 ml skaidraus stiklo flakonas, užkimštas 20 mm tamsiai pilku brombutilo gumos kamščiu su keturiomis žymėmis 90° kampu viena nuo kitos ir apskritimu centre, apgaubtu 20 mm žaliu matiniu nuplėšiamuoju apsauginiu gaubteliu.

Flakonai sudėti išorinėje kartoninėje dėžutėje.  
Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 1 flakonas.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Jeigu Treprostinil Zentiva skiriama nuolatinės po oda leidžiamos infuzijos būdu, vaistinis preparatas vartojamas nepraskiestas (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu Treprostinil Zentiva skiriama nuolatinės į veną leidžiamos infuzijos būdu, tirpalą reikia praskiesti steriliu injekciniu vandeniu arba 0,9 % (pagal masės ir tūrio santykį) natrio chlorido injekciniu tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Čekija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

LT/1/20/4628/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2020 m. rugsėjo 30 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2022 m. rugsėjo 9 d. d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Treprostinil Zentiva 10 mg/ml infuzinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml infuzinio tirpalo yra 10 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).

Kiekviename 20 ml infuzinio tirpalo flakone yra 200 mg treprostinilio (natrio druska susiformuoja *in situ* vaistinio preparato gamybos metu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Šio vaistinio preparato viename flakone yra 75 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus bespalvis arba gelsvos spalvos tirpalas, praktiškai be matomų dalelių.

pH: 6,0–7,2

Osmolališkumas: 220–320 mOsmol/kg

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Idiopatinės arba paveldimosios plautinės hipertenzijos (PH) gydymas, taip padidinant fizinio krūvio toleravimą bei palengvinant ligos simptomus III funkcinės klasės pacientams pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją (angl. *New York Heart Association*, NYHA).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Treprostinil Zentiva yra leidžiamas po oda arba į veną nuolatinės infuzijos būdu.

Dėl rizikos, susijusios su ilgalaikiu nuolatinių centrinės venos kateterių naudojimu (įskaitant sunkias kraujotakos infekcijas), po oda leidžiamo (nepraskiesto) vaistinio preparato infuzija yra rekomenduotinas vartojimo būdas, o nuolatinę infuziją į veną reiktų skirti tik tiems pacientams, kurių būklė stabilizuota leidžiant treprostinilio infuziją po oda, tačiau jie ėmė netoleruoti po oda leidžiamo vaistinio preparato, ir jeigu nustatyta, kad ši rizika jų atveju yra priimtina.

Gydymą pradėti ir jį prižiūrėti turi tik gydytojai, turintys patirties gydant plaučių hipertenziją.

### Suaugusiesiems

Vartojimo pradžia pacientams, kuriems dar nebuvo taikomas gydymas prostaciklinais

Gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti pradėtas esant tinkamai medicininei priežiūrai medicinos įstaigoje, kuri prireikus galėtų suteikti reanimacinę pagalbą.

Rekomenduojamas pradinės infuzijos greitis yra 1,25 ng/kg/min. Jei ši pradinė dozė yra blogai toleruojama, infuzijos greitis turi būti sumažintas iki 0,625 ng/kg/min.

### Dozės koregavimas

Infuzijos greičio didinimas turi būti atliekamas dalyvaujant gydytojui. Pirmąsias keturias gydymo savaites infuzijos greitį kas savaitę galima didinti ne daugiau kaip 1,25 ng/kg/min per savaitę, o vėliau – 2,5 ng/kg/min per savaitę.

Siekiant nustatyti tokią palaikomąją dozę, kurią vartojant silpnėja ligos simptomai ir kurią pacientas toleruoja, ji turi būti koreguojama prižiūrint gydytojui ir atsižvelgiant į individualias paciento savybes. Maksimali vartojama dozė priklauso nuo paciento klinikinės būklės ir įvairių gretutinių ligų.

Pagrindinių 12 savaičių trukmės tyrimų metu vaistinis preparatas buvo veiksmingas tik tuo atveju, jei dozė per mėnesį didinta vidutiniškai 3 – 4 kartus. Vaistinio preparato vartojant ilgai dozė nuolat turi būti koreguojama taip, kad palengvėtų pirminės plautinės hipertenzijos simptomai, bet nepasireikštų per stiprus farmakologinis treprostinilis poveikis.

Gali atsirasti nepageidaujamas poveikis, pvz., paraudimas, galvos skausmas, hipotenzija, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, kuris paprastai priklauso nuo treprostinilio dozės. Toks poveikis gali išnykti gydymo eigoje, o jam neišnykus arba jei pacientas jo netoleruoja, nepageidaujamo poveikio intensyvumui susilpninti galima sumažinti infuzijos greitį.

Klinikinių tyrimų ligonių stebėjimo fazės metu po 12 mėnesių gydymo vidutinė dozė buvo 26 ng/kg/min., po 24 mėnesių – 36 ng/kg/min., po 48 mėnesių – 42 ng/kg/min.

Nutukusiems pacientams (kūno svoris viršija idealų 30 % ir daugiau) pradinė dozė bei tolimesnis jos didinimas turi būti apskaičiuoti atsižvelgiant į idealų kūno svorį.

Staigiai nutraukus treprostinilis vartojimą arba žymiai sumažinus vartojamą dozę plautinė hipertenzija gali paūmėti. Todėl rekomenduojama stengtis nenutraukti treprostinilio terapijos, o jeigu netyčia buvo staigiai sumažinta dozė arba gydymas nutrauktas, kuo greičiau vėl pradėti infuziją. Kvalifikuotas sveikatos priežiūros darbuotojas turi nustatyti optimalų treprostinilio infuzijos kartotinio skyrimo būdą priklausomai nuo konkretaus atvejo. Jeigu vaistinio preparato skyrimas buvo nutrauktas kelias valandas, dauguma atvejų tokias pačias treprostinilio dozes galima vėl pradėti skirti tuo pačiu infuzijos greičiu; jeigu vaistinio preparato skyrimas buvo nutrauktas ilgesnį laiką, gali reikėti iš naujo titruoti treprostinilio dozę.

### **Senyviems pacientams**

Klinikiniuose treprostinilio tyrimuose dalyvavo per mažai 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų, todėl daryti išvadą, ar tokių pacientų organizmo reakcija į vaistinį preparatą skiriasi nuo jaunesnių, negalima. Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę, nustatyta, kad treprostinilio plazmos klirensas sumažėjo 20 %. Senyviems pacientams dozė reikia nustatyti atsargiai, kadangi tokie pacientai dažniau serga kepenų, inkstų bei širdies funkcijos sutrikimu, kitokiomis gretutinėmis ligomis bei dažniau vartoja kitokių vaistinių preparatų.

**Vaiku populiacija** Duomenų apie jaunesnius kaip 18 metų pacientus yra nedaug. Remiantis turimų klinikinių tyrimų duomenimis, kol kas nėra nustatyta, ar suaugusiems rekomenduojama vaistinio preparato dozavimo sistema veiksmingumo ir saugumo požiūriu gali būti tiesiogiai pritaikoma (ekstrapoliuojama) vaikams ir paaugliams.

### *Ypatingos populiacijos*

**Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi** Treprostinilio ekspozicija plazmoje (plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko priklausomybės kreivė, AUC) pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, sumažėjo 260% (A klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) bei 510% (B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją). Pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, treprostinilio plazmos klirensas sumažėjo iki 80%. Ligonius, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, gydyti reikia atsargiai, kadangi didėja sisteminio vaistinio preparato poveikio organizmui sustiprėjimo pavojus, o tai gali mažinti toleravimą bei didinti nuo dozės priklausomo nepageidaujamo poveikio stiprumą.

Pradinę treprostinilio dozę būtina mažinti iki 0,625 ng/kg/min. bei vėliau ją didinti atsargiai.

**Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi** Kadangi klinikiniai tyrimai nebuvo atliekami su pacientais, turinčiais inkstų veiklos sutrikimų, nėra gydymo rekomendacijų, skirtų specialiai šiems pacientams.

Kadangi treprostinilis ir jo metabolitai didžiaja dalimi yra pašalinami per šlapimo sistemą, patartina imtis atsargumo priemonių gydant inkstų sutrikimų turinčius pacientus, kad būtų išvengta žalingų pasekmių, kurias gali sukelti sisteminio vaistinio preparato poveikio organizmui sustiprėjimas.

### **Treprostinilio pakeitimas intraveniniu epoprostenoliu**

Pereinant prie gydymo intraveniniu epoprostenoliu, pereinamasis etapas turi būti atliekamas nuolat prižiūrint gydytojui. Gali būti pravartu atkreipti dėmesį į toliau rekomenduojamą gydymų keitimo schemą. Visų pirma, treprostinilio infuzijos turi būti iš lėto mažinamos iki 2,5 ng/kg/min. Praėjus mažiausiai 1 val. po naujos treprostinilio dozės, galima pradėti leisti epoprostenolį neviršijant 2 ng/kg/min. dozės. Treprostinilio dozė turėtų būti toliau mažinama bent 2 val. ilgio intervalais, o epoprostenolio dozė palaipsniui didinama, pradinį jos lygį išlaikius mažiausiai valandą.

### **Vartojimo metodas**

#### **Skyrimas nuolatinės infuzijos po oda būdu**

Treprostinil Zentiva nuolatinės infuzijos būdu suleidžiamas nešiojama infuzijos pompa per poodinį kateterį po oda.

Siekiant išvengti vaistinio preparato vartojimo pertrūkių, pacientas turi turėti atsarginę infuzijos pompą ir poodinės infuzijos prietaisų rinkinį, jei netikėtai sugestų infuzijai naudojami prietaisai.

Nepraskiesto Treprostinil Zentiva infuzijai po oda naudojamas nešiojama infuzijos pompa turi būti:

- 1) maža ir lengva,
- 2) galimybė reguliuoti infuzijos greitį maždaug 0,002 ml/val. padidinimais ar sumažinimais,
- 3) įmontuota signalizacija, perspėjanti apie užakimą, baterijos išsikrovimą, programinės įrangos klaidas ir variklio veikimo sutrikimus,
- 4) infuzijos greičio tikslumas, lyginant faktinį su užprogramuotu, būtų bent +/- 6%,
- 5) teigiamas varomasis slėgis (nuolatinis arba pulsuojantis).

Pompos korpusas turi būti pagamintas iš polivinilo chlorido, polipropileno arba stiklo.

Pacientą būtina gerai apmokyti naudotis pompa, ją programuoti, sujungti poodinės infuzijos prietaisų rinkinį bei jį prižiūrėti.

Jei infuzinės sistemos praplovimo metu ji prijungta prie paciento, galimas atsitiktinis perdozavimas.

Infuzijos greičiai  $\nabla$  (ml/val) apskaičiuojami pagal šią formulę:

$$\nabla \text{ (ml/val.)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times W \text{ (kg)} \times [0,00006/\text{Treprostinilio koncentracija (mg/ml)}]$$

D = gydytojo paskirta dozė, ng/kg/min

W = paciento kūno masė, kg

Treprostinil Zentiva tiekiamas 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ir 10 mg/ml koncentracijos tirpalais.

Poodinės infuzijos metu Treprostinil Zentiva **infuzuojamas papildomai neatskiestas**; infuzija atliekama paskaičiuotu poodinės infuzijos greičiu (ml/val), priklausomai nuo paciento dozės (ng/kg/min), kūno masės (kg) ir naudojamo Treprostinil Zentiva koncentracijos (mg/ml). Vartojimo metu vieną neskiesto Treprostinil Zentiva rezervuarą (švirkštą) galima infuzuoti iki 72 valandų esant 37°C temperatūrai. Poodinės infuzijos greitis nustatomas pagal šią formulę:

$$\text{Poodinės infuzijos greitis (ml/val)} = \frac{\text{Dozė (ng/kg/min)} \times \text{Kūno masė (kg)} \times 0,00006^*}{\text{flakone}}$$

*\*0,00006 perskaičiavimo veiksnys = 60 min./val. x 0,000001 mg/ng*

**Poodinės infuzijos paskaičiavimo pavyzdžiai:**

**1 pavyzdys:**

60 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 1,25 ng/kg/min. rekomenduojamoji pradinė dozė (treprostiniolio koncentracija flakone 1 mg/ml), infuzijos greitis paskaičiuojamas taip:

$$\text{Poodinės infuzijos greitis (ml/val)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/val}$$

**2 pavyzdys:**

65 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 40 ng/kg/min. dozė (treprostiniolio koncentracija flakone 5 mg/ml), infuzijos greitis paskaičiuojamas taip:

$$\text{Poodinės infuzijos greitis (ml/val)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/val}$$

1 lentelėje pateiktos rekomendacijos, kaip atlikti Treprostiril Zentiva 10 mg/ml vaistinio preparato **poodinę** infuziją skirtingo svorio pacientams, kuriems nustatytos infuzijos dozės yra iki 155 ng/kg/min.

**1 lentelė**

**Treprostiril Zentiva poodiėso pompos infuzijos greiėio nustatymas (ml/val), kai treprostiniolio koncentracija 10 mg/ml**

**Paciento kūno masė (kg)**

<b>Dozė (ng/kg/min)</b>	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	0,039	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

**Pilku fonu pažymėtos reikšmės rodo didžiausią infuzijos greitį, kurį rekomenduojama taikyti vienam švirkštui, keičiamam kartą per 3 paras.**

### **Skyrimas nuolatinės infuzijos į veną būdu**

Treprostinil Zentiva nuolatinės infuzijos į veną būdu suleidžiamas nešiojama infuzijos pompa per centrinės venos kateterį. Laikiniai vaistinio preparato leisti galima per periferinės venos kaniulę, kurią geriausia įvesti į didelę veną. Periferinę infuziją atliekant ilgiau nei kelias valandas gali padidėti tromboflebito rizika (žr. 4.8 skyrių).

Siekiant išvengti galimų vaistinio preparato leidimo pertrūkių, pacientui turi būti sudaryta prieiga atsarginei infuzijos pompai ir paruošti infuzijos rinkiniai atvejui, jeigu sutriktų vaistinio preparato skyrimo įrangos veikla.

Iš esmės, praskiesto Treprostinil Zentiva infuzijai į veną naudojama nešiojama infuzijos pompa turi:

- 1) būti maža ir lengva
- 2) turėti galimybę reguliuoti infuzijos greitį maždaug 0,05 ml/val. padalomis. Įprastinė srovė yra nuo 0,4 ml iki 2 ml per valandą.
- 3) turėti signalizaciją, išspėjančią apie užsikimšimą arba vaisto padavimo nutraukimą, baterijos išsikrovimą, programinės įrangos klaidas ir variklio veiklos sutrikimus
- 4) paduoti valandos vaistinio preparato dozę  $\pm 6\%$  arba didesniu tikslumu
- 5) būti varoma teigiamojo slėgio. Talpyklė turi būti pagaminta iš polivinilchlorido, polipropileno arba stiklo.

**Treprostinil Zentiva reikia praskiesti steriliu injekciniu vandeniu arba 0,9 % (pagal masės ir tūrio santykį) natrio chlorido injekciniu tirpalu ir leisti į veną kaip nuolatinę infuziją per chirurginiu būdu**



įvestą nuolatinį centrinės venos kateterį arba (laikintai) per periferinės venos kaniulę naudojant infuzijos pompą, skirtą vaistinių preparatų leidimui į veną.

Pasirinkus tinkamą infuzijos pompą ir talpyklę, iš pradžių reikia pasirinkti iš anksto nustatytą į veną leidžiamos infuzijos greitį, kad infuzija užtruktų pageidaujamą laikotarpį. Maksimali praskiesto treprostinilio vartojimo trukmė turi būti ne ilgesnė nei 24 valandos (žr. 6.3 skyrių).

Paprastai į veną leidžiamų infuzijų sistemų talpyklių tūris būna 20, 50 arba 100 ml. Nustačius reikiamą į veną leidžiamos infuzijos greitį (ml/val) ir paciento dozę (ng/kg/min) ir kūno masę (kg), praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml) galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

### 1 veiksmas

$$\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml)} = \frac{\text{Dozė (ng/kg/min)} \times \text{Kūno masė (kg)} \times 0,00006}{\text{Į veną leidžiamos infuzijos greitis (ml/val)}}$$

Kiek reikės vaistinio preparato treprostinilio norint gauti pageidaujamą praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentraciją pagal naudojamos talpyklės dydį, tada galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

### 2 veiksmas

$$\text{Treprostinilio kiekis (ml)} = \frac{\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml)}}{\text{Treprostinilio koncentracija flakone (mg/ml)}} \times \text{Bendrasis praskiesto treprostinilio tirpalo tūris talpyklėje (ml)}$$

Tada apskaičiuotas Treprostinil Zentiva kiekis įpilamas į talpyklę kartu su pakankamu kiekiu skiediklio (steriliojo injekcinio vandens arba 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu), kad būtų gautas pageidaujamas tirpalo kiekis talpyklėje.

*Į veną leidžiamos infuzijos* apskaičiavimo pavyzdžiai:

### 3 pavyzdys:

60 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 5 ng/kg/min dozė, iš anksto nustatytas infuzijos į veną greitis yra 1 ml/val, o rezervuaro tūris 50 ml, praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva tirpalo koncentracija apskaičiuojama taip:

### 1 veiksmas

$$\text{Praskiesto į veną leidžiamo treprostinilio koncentracija (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/val}} = 0,018 \text{ mg/ml} \quad (18 \text{ 000 ng/ml})$$

Kiek reikia vaisto Treprostinil Zentiva (vartojant 1 mg/ml stiprumo flakoną) norint gauti bendrąją 0,018 mg/ml viso praskiesto Treprostinil Zentiva koncentraciją 50 ml tūryje apskaičiuojama taip:

### 2 veiksmas

$$\text{Treprostinilio kiekis (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Tad praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva koncentracija 3 pavyzdyje nurodytam asmeniui bus ruošiama 0,9 ml Treprostinil Zentiva (1 mg/ml) įpylus į atitinkamą talpyklę kartu su reikiamu kiekiu skiediklio, kad talpyklėje būtų gautas bendrasis 50 ml skysčio tūris. Šiame pavyzdyje pompos greitis būtų 1 ml/h.

#### **4 pavyzdys:**

75 kg sveriančiam asmeniui, kuriam skiriama 30 ng/kg/min dozė, iš anksto nustatytas infuzijos į veną greitis yra 2 ml/val, o rezervuaro tūris 100 ml, praskiesto į veną leidžiamo Treprostinil Zentiva tirpalo koncentracija apskaičiuojama taip:

#### **1 veiksmas**

$$\begin{array}{l} \text{Praskiesto} \\ \text{į veną leidžiamo} \\ \text{treprostinilio} \\ \text{koncentracija} \\ \text{(mg/ml)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/val}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \\ \text{(67 500 ng/ml)}$$

Kiek reikia treprostinilio (vartojant 2,5 mg/ml stiprumo flakoną) norint gauti bendrąją 0,0675 mg/ml viso praskiesto treprostinilis koncentraciją 100 ml tūryje apskaičiuojama taip:

#### **2 veiksmas**

$$\text{Treprostinilio kiekis (ml)} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

Tad praskiesto į veną leidžiamo treprostinilis koncentracija 4 pavyzdyje nurodytam asmeniui bus ruošiama 2,7 ml treprostinilis (2,5 mg/ml) įpylus į atitinkamą talpyklę kartu su reikiamu kiekiu skiediklio, kad talpyklėje būtų gautas bendrasis 100 ml skysčio tūris. Šiame pavyzdyje pompos greitis būtų 2 ml/val.

2 lentelėje pateikiamos Treprostinil Zentiva 10 mg/ml gairės, pagal kurias galima nustatyti, kiek treprostinilio (ml) reikia praskiesti 20 ml, 50 ml arba 100 ml talpyklėse (kai infuzijos greitis atitinkamai 0,4; 1 arba 2 ml/val) skirtingos kūno masės pacientams, kuriems skiriamos ne didesnės nei 100 ng/kg/min dozės.

#### **2 lentelė**

**Treprostinilis 10 mg/ml tūris (ml), kurį reikia praskiesti kasetėse arba švirkštuose**  
**20 ml (0,4 ml/val infuzijos greitis), 50 ml (1 ml/val infuzijos greitis), 100 ml kasetė (2 ml/val infuzijos greitis)**

Dozė (ng/kg/min)	Paciento kūno masė (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
50	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
55	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
60	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
65	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,260	1,350	1,463	1,560	1,658	1,755	1,835	1,950
70	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
80	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
85	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,432	2,550
90	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
95	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,996	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
100	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000

### **Pacientų, gaunančių nuolatinę infuziją į veną, mokymas**

Už gydymą atsakingi medicinos darbuotojai turi užtikrinti, kad pacientas būtų išsamiai išmokytas kompetentingai naudoti pasirinktą infuzijos prietaisą. Darbuotojų instruktažai ir priežiūra turi būti atliekami, kol bus nuspręsta, kad pacientas gali savarankiškai keisti infuzijas, pagal instrukcijas reguliuoti srovę, dozes ir gali tinkamai reaguoti į bendruosius prietaiso pavojaus signalus. Pacientus reikia išmokyti laikantis tinkamų aseptikos taisyklių paruošti treprostnilio infuzijos talpyklę bei pašalinti orą iš infuzijos padavimo vamzdelių ir jungties. Pacientui reikia pateikti rašytinį pompos gamintojo arba specialiai vaistinių preparatų skyriaus gydytojo paruoštą patarimų vadovėlį. Jame turi būti nurodyti standartiniai vaistinio preparato padavimo veiksmai, užsikimšimų ir kitų pompos pavojaus signalų šalinimo patarimai bei kontaktinė informacija, kur reikia kreiptis kritiniu atveju.

### **Kateterio keliamos rizikos, susijusios su kraujotakos infekcijomis, mažinimas**

Norint sumažinti kateterio keliamą riziką, susijusią su kraujotakos infekcijomis, pacientams, kuriems treprostnilis leidžiama infuzijos į veną būdu, ypatingą dėmesį reikia skirti toliau nurodytiems aspektams (žr. 4.4 skyrių). Šie patarimai sudaryti pagal dabartines geriausios praktikos gaires dėl su kateteriu susijusių kraujotakos infekcijų profilaktikos. Tai yra:

#### *Bendrieji principai*

- naudokite tunelinius centrines venos kateterius (CVK) su atvartu, turinčius minimalų skaičių prievadų;
- CVK reikia įvesti steriliu barjeriniu būdu;
- kateterį įvedant, keičiant, sudarant jo prieigą, taisant arba tiriant ir (arba) uždengiant kateterio įvedimo vietą reikia laikytis tinkamų rankų higienos ir aseptikos taisyklių;
- kateterio įvedimo vietą reikia uždengti sterilia marle (keičiama kas antrą parą) arba steriliu permatomu pusiau laidžiu dangalu (keičiamu ne rečiau nei kas septynias paras);
- dangalą reikia keisti, jeigu jis sudrėko, atsipalaidavo arba susitėpė bei po vietos apžiūros;
- išviršinių antibiotikų tepalų arba kremų naudoti nepatartina, nes jie gali skatinti grybelinių infekcijų ir antibiotikams atsparių bakterijų vystymąsi.

#### *Praskiesto treprostnilio tirpalo naudojimo trukmė*

- maksimali praskiesto vaistinio preparato naudojimo trukmė turi būti ne ilgesnė nei 24 valandos.

#### *Linijoje įrengto 0,2 mikronų filtro naudojimas*

- 0,2 mikronų tankio filtrą reikia įrengti tarp infuzijos vamzdelio ir kateterio šakotuvo; filtras keičiamas kas 24 valandas infuzijos talpyklės keitimo metu.

Dar dvi rekomendacijos, kurios gali būti svarbios su vandeniu perduodamų gramneigiamų kraujo infekcijų profilaktikai, yra susijusios su kateterio šakotuvo tvarkymu. Tai yra:

*Uždaro šakotuvo sistemos su dviejų kamerų pertvara naudojimas*

- naudojant uždara šakotuvo sistemą (pageidautina su dviejų kamerų pertvara, o ne su mechaniniu vožtuvu įtaisu) užtikrinama, kad atjungus infuzijos sistemą kateterio spindis bus sandariai uždarytas. Tai yra mikrobinio užteršimo rizikos profilaktikos priemonė;
- uždara šakotuvo įtaisą su dviejų kamerų pertvara reikia keisti kas 7 paras.

*Infuzijos sistemos sujungimas Luerio jungtimis*

Manoma, kad užkrėtimo su vandeniu perduodamų gramneigiamų mikroorganizmų rizika padidėja, jeigu infuzijos linijos arba uždarojo šakotuvo Luerio jungtys keitimo metu yra drėgnos. Todėl

- patartina nesimaudyti ir napanardinti infuzijos sistemos dalies, kurioje yra jungtis su kateterio šakotuvu;
- keičiant uždara šakotuvo įtaisą Luerio jungties sriegiuose neturi matyti vandens;

infuzijos liniją nuo uždarojo šakotuvo įtaiso galima atjungti tik kas 24 val. keitimo metu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas treprostiniui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Plautinė hipertenzija, susijusi su venų okliuzija.
- Stazinis širdies nepakankamumas, kurį sukėlė sunki kairiojo skilvelio disfunkcija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją).
- Opa virškinimo trakte, intrakranialinė hematoma, trauma bei kitokia būklė, kurios metu pasireiškia kraujavimas.
- Įgimtas ar įgytas su plautine hipertenzija nesusijęs vožtuvų defektas, kai yra klinikai svarbi miokardo disfunkcija.
- Sunki išeminė širdies liga ar nestabili krūtinės angina, per paskutiniuosius 6 mėnesius ištikęs miokardo infarktas, dekompensuotas širdies nepakankamumas (jei nėra atidžios mediko priežiūros), sunkus širdies ritmo sutrikimas, per paskutiniuosius tris mėnesius ištikęs galvos smegenų kraujotakos sutrikimas (pvz., praeinantis smegenų išemijos priepuolis, insultas).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš nusprendžiant pradėti gydymą treprostiniu, reikia atminti, kad nuolatine infuzija gali tekti gydyti ilgai. Taigi reikia kruopščiai įvertinti paciento galimybes susitaikyti su kateterio bei infuzijos prietaiso įstatymu į jo organizmą bei prisiimti atsakomybę už šią įrangą.

Treprostinilis yra stiprus plaučių bei sisteminis vazodilatorius. Žemą arterinį kraujo spaudimą turintiems pacientams treprostinilis gali padidinti sisteminės hipotenzijos riziką. Pacientams, kurių sistolinis arterinis kraujo spaudimas yra žemesnis nei 85 mmHg, vaistinio preparato vartojimas nerekomenduojamas.

Keičiant dozę rekomenduojama dažnai matuoti arterinį kraujo spaudimą bei širdies susitraukimų dažnį. Jeigu atsiranda hipotenzijos simptomų ar sistolinis kraujo spaudimas tampa mažesnis kaip 85 mmHg, infuziją reikia nutraukti.

Staigus treprostinilio vartojimo nutraukimas arba žymus vartojamos dozės sumažinimas gali sukelti plautinės hipertenzijos paūmėjimą (žr. 4.2 skyrių).

Jei treprostinilį vartojančiam pacientui atsiranda plaučių edema, reikia apsvarstyti, ar ligonis neserga okliuzine plaučių venų liga. Gydymą būtina sustabdyti.

Nutukę pacientai (kūno masės indeksas didesnis nei 30 kg/m<sup>2</sup>) lėčiau šalina treprostinilį iš organizmo.

Nenustatyta, kad gydymas poodinės treprostinilio infuzijos būdu padeda sunkesne plautinės hipertenzijos forma (IV funkcinės klasės pagal NYHA) sergantiems pacientams.

Treprostinilio gydymo efektyvumo/saugumo santykis nebuvo ištirtas plautinės hipertenzijos, sukeltos kairiojo-dešiniojo širdies šunto, portinės hipertenzijos arba ŽIV infekcijos, atveju.

Pacientams, sergantiems kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimu, dozę būtina parinkti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Treprostinilis bei jo metabolitai daugiausia išskiriami su šlapimu, todėl inkstų nepakankamumu sergančius pacientus būtina gydyti atsargiai, kad nepasireikštų žalingas sisteminis vaistinio preparato poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Treprostinilio būtina vartoti atsargiai, jei yra būklė, kai vaistinis preparatas, slopindamas trombocitų agregaciją, gali didinti kraujavimo pavojų.

Šio vaistinio preparato 20 ml flakone yra 75 mg natrio, tai atitinka 3,75% didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio. Būtina atsižvelgti pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Kartu skiriant citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento inhibitorių (pvz., gemfibrozilą), gali padidėti ekspozicija ( $C_{max}$  ir AUC) treprostiniliui. Tikėtina, kad padidinta ekspozicija padidins šalutines reakcijas, susijusias su treprostinilio skyrimu. Reikia apsvarstyti galimybę sumažinti treprostinilio dozę (žr. 4.5 skyrių).

Kartu skiriant CYP2C8 fermento induktorių (pvz., rifamiciną), galima sumažinti ekspoziciją treprostiniliui. Tikėtina, kad sumažinta ekspozicija sumažins klinikinį efektyvumą. Reikia įvertinti treprostinilio dozės padidinimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

Nepageidaujami reiškiniai, susiję su vaistinio preparato leidimo į veną sistema:

Gauta pranešimų apie su centrinės venos kateteriu naudojimu susijusiomis kraujotakos infekcijomis ir sepsiu, išsivysčiusiems pacientams, kuriems treprostinilis buvo skiriamas infuzijos į veną būdu.

Riziką sukėlė vaistinių preparatų leidimo sistema. JAV ligų kontrolės centrų retrospektyvusis tyrimas, atliktas septyniuose Jungtinių Valstijų gydymo centruose, kuriuose PH buvo gydoma į veną leidžiamu treprostiniliu, parodė, kad su kateteriu susijusių kraujotakos infekcijų dažnis yra 1,10 atvejų per 1000 kateterio naudojimo dienų. Gydytojai turi atsižvelgti į tai, kad pacientas per ilgalaikį centrinės venos kateterį gali užsikrėsti įvairiais gramneigiamais ir gramteigiamais mikroorganizmais, todėl rekomenduojamasis vaistinio preparato skyrimo būdas yra nuolatinė po oda leidžiamo nepraskiesto treprostinilio infuzija.

Už gydymą atsakingi medicinos darbuotojai turi užtikrinti, kad pacientas būtų išsamiai išmokytas kompetentingai naudoti pasirinktą infuzijos prietaisą (žr. 4.2 skyrių).

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

##### **Sąveika, į kurią reikia atsižvelgti**

##### **+ Diuretikai, antihipertenziniai vaistiniai preparatai ar kiti vazodilatoriai**

Vartojant treprostinilį kartu su diuretikais, antihipertenziniais vaistiniais preparatais bei kitais vazodilatoriais, padidėja sisteminės hipotenzijos rizika.

##### **+ Trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo (NVNU), ir antikoagulantai**

Treprostinilis gali slopinti trombocitų funkciją. Vartojant treprostinilį kartu su trombocitų agregacijos inhibitoriais, įskaitant NVNU, azoto suboksido donorais arba antikoaguliantais, padidėja kraujavimo rizika. Antikoaguliantus vartojantys pacientai turi būti atidžiai stebimi, kaip to reikalauja įprastos medicininės praktikos rekomendacijos, nustatytos tokiam gydymui kontroliuoti. Pacientams, kurie vartoja antikoaguliantų, nerekomenduojama kartu vartoti kitokių trombocitų agregacijos inhibitorių. Nuolatinė treprostinilio infuzija po oda vienkartinės 25 mg varfarino dozės farmakodinamikai bei farmakokinetikai įtakos nedarė. Duomenų apie galimą treprostinilio ir kartu vartojamo azoto oksido donoro sąveiką, didinančią kraujavimo pavojų, nėra.

##### **+ Furozemidas**

Pacientų, gydomų furozemidu, treprostinilio plazmos klirensas gali šiek tiek sumažėti. Šią sąveiką greičiausiai sukelia tam tikros metabolinės ypatybės, bendros abiemis vaistiniams preparatams (karboksilato prijungimas prie gliukurono rūgšties).

##### **+ Citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento induktoriai / inhibitoriai**

*Gemfibrozilis* – žmogaus farmakokinetiniai tyrimai su *per os* vartojamu treprostiniolio diolaminu parodė, kad kartu skiriant citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento inhibitorių gemfibrozilį, padvigubinama ekspozicija ( $C_{max}$  ir AUC) treprostinioliui. Nebuvo nustatyta, ar parenteriniu būdu (leidžiamo po oda arba intraveniniu būdu) vartojamo treprostiniolio saugumą ir efektyvumą pakeičia CYP2C8 inhibitoriai. Jei CYP2C8 inhibitorius (pvz., gemfibrozilis, trimetoprimas ir deferasiroksas) yra pridedamas prie paciento vaistinių preparatų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostiniolio dozės pakeitimo galimybę.

*Rifampicinas* – žmogaus farmakokinetiniai tyrimai su *per os* vartojamu treprostiniolio diolaminu parodė, kad skiriant kartu su CYP2C8 fermento induktoriais rifampicinu, sumažinama ekspozicija treprostinioliui (apytiksliai 20 %). Nebuvo nustatyta, ar parenteriniu būdu (leidžiamo po oda arba intraveniniu būdu) vartojamo Treprostiniolio saugumą ir efektyvumą pakeičia rifampicinas. Jei rifampicinas yra pridedamas prie paciento vartojamų vaistinių preparatų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostiniolio dozės pakeitimo galimybę.

CYP2C8 induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir jonažolė) gali sumažinti ekspoziciją treprostinioliui. Jei CYP2C8 induktorius yra pridedamas prie paciento vaistų arba iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio, reikia įvertinti treprostiniolio dozės pakeitimo galimybę.

#### **+ Bosentanas**

Žmogaus farmakokinetinių tyrimų, atliktų su bosentanu (250 mg/per parą) ir treprostiniolio diolaminu (*per os* vartojama dozė 2 mg/per parą), metu nebuvo pastebėta jokių farmakokinetinių sąveikų tarp treprostiniolio ir bosentano.

#### **+ Sildenafilis**

Žmogaus farmakokinetinių tyrimų, atliktų su sildenafiliu (60 mg/per parą) ir treprostiniolio diolaminu (*per os* vartojama dozė 2 mg/per parą), metu nebuvo pastebėta jokių farmakokinetinių sąveikų tarp treprostiniolio ir sildenafilio.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie treprostiniolio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais atlikta nepakankamai, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Treprostiniolį Zentiva nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai galima naudoti motinai viršija galimą žalą vaisiui.

### Vaisingos amžiaus moterys

Treprostiniolio vartojimo metu rekomenduojama kontracepcija.

### Žindymas

Ar treprostiniolio išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Moterims, vartojančioms Treprostiniolį Zentiva, būtina patarti maitinimą krūtimi nutraukti.

### Vaisingumas

Šiuo metu neturima jokios informacijos apie treprostiniolio poveikį žmonių vaisingumui. Tačiau eksperimentiniai tyrimai su graužikais neparodė jokio treprostiniolio natrio druskos poveikio vaisingumui arba patinų poravimosi pajėgumui.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Gydymo pradžioje ar dozės koregavimo metu gali atsirasti nepageidaujamas poveikis, pvz., simptominė sisteminė hipotenzija arba svaigulys, galintis sumažinti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebimos placebo kontroliuojamuose tyrimuose ir treprostiniolį pateikus į rinką, yra klasifikuojamos pagal dažnį vartojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ); labai retas ( $< 1/10000$ ); nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Su centrinės venos kateteriu susijusios kraujotakos infekcijos, sepsis, bakteremija**	Nežinomas
	Infuzijos vietos infekcija, absceso formavimasis poodinės infuzijos vietoje	Nežinomas
	Celiulitas	Nežinomas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Trombocitopenija	Nežinomas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Galvos svaigimas	Dažnas
<b>Širdies sutrikimai</b>	Didelio minutinio tūrio širdies nepakankamumas	Nežinomas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Kraujagyslių išsiplėtimas, staigus paraudimas	Labai dažnas
	Hipotenzija	Dažnas
	Kraujavimas <sup>§</sup>	Dažnas
	Tromboflebitas*	Nežinomas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Viduriavimas, pykinimas	Labai dažnas
	Vėmimas	Dažnas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Išbėrimas	Labai dažnas
	Niežėjimas	Dažnas
	Išplitęs išbėrimas (dėmių ar papulių pavidalo)	Nežinomas
<b>Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Žandikaulio skausmas	Labai dažnas
	Raumenų skausmas, artralgija	Dažnas
	Galūnės skausmas	Dažnas
	Kaulų skausmas	Nežinomas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Skausmas infuzijos vietoje, reakcija infuzijos vietoje, kraujavimas ar hematoma.	Labai dažnas
	Edema	Dažnas

\* Buvo nustatyti tromboflebito atvejai, susiję su periferinėmis infuzijomis į veną

\*\* **Buvo nustatyti gyvybei pavojų keliantys ir mirtimi pasibaigę atvejai**

§ Žiūrėkite skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Kraujavimo reiškiniai*

Dažnai atsirandantis kraujavimas yra tikėtinas, kadangi daug šios populiacijos ligonių yra gydomi antikoagulantais. Dėl poveikio trombocitų agregacijai treprostinilis gali didinti kraujavimo pavojų. Toks poveikis pasireiškė kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu: dažniau atsirado kraujavimas iš nosies bei iš virškinimo trakto, įskaitant kraujavimą iš skrandžio, žarnyno, tiesiosios žarnos, dantenų, bei meleną. Buvo kosėjimo bei vėmimo krauju ir hematurijos atvejų, tačiau tokių sutrikimų dažnis buvo toks pat ar net mažesnis, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

## **4.9 Perdozavimas**

Treprostnilio perdozavimo atveju simptomai yra panašūs į poveikį, dėl kurio paprastai tenka stabdyti dozės didinimą; tokie simptomai yra paraudimas, galvos skausmas, hipotenzija, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Jei pasireiškė perdozavimo simptomų, priklausomai nuo jų sunkumo būtina mažinti treprostnilio dozę ar nutraukti jo vartojimą, kol simptomai išnyks. Vėliau dozę būtina didinti atsargiai prižiūrint gydytojui bei atidžiai stebėti, ar neatsinaujino nepageidautinų simptomų.

Priešnuodis nežinomas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI, IŠSKYRUS HEPARINĄ, ATC kodas – B01A C21

#### Veikimo mechanizmas

Treprostnilis yra prostaciklino analogas.

Jis sukelia tiesioginę plaučių bei sisteminės arterinės kraujotakos vazodilataciją ir slopina trombocitų agregaciją.

Bandymuose su gyvūnais pastebėta, kad šio vaistinio preparato vazodilaciniai poveikiai sumažina dešiniojo ir kairiojo skilvelio pokrūvį bei padidina širdies darbinį ir sistolinį tūrius. Treprostnilio poveikis gyvūnų širdies ritmui buvo skirtingas ir priklausė nuo preparato dozės. Jokio žymaus poveikio širdies laidumui nepastebėta.

### **Vaistinio preparato veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems plautine hipertenzija**

#### **Po oda vartojamo treprostnilio tyrimai**

Pacientams, sergantiems stabilia plautine hipertenzija, buvo atlikti du III-os fazės klinikiniai tyrimai. Šiuose tyrimuose, kuriuos atliko dvi nepriklausomos tyrėjų grupės, atsitiktine tvarka parinktiems pacientams buvo daroma poodinė treprostnilio arba placebo, naudojamo kaip kontrolė, infuzija. Abiejuose tyrimuose iš viso dalyvavo 469 suaugę pacientai: iš jų 270 sirgo idiopatine arba paveldimąja plautine arterine hipertenzija (treprostnilio grupė – 134 pacientai; placebo grupė – 136 pacientai), 90 pacientų plautinė hipertenzija buvo susijusi su jungiamojo audinio ligomis (daugeliu atvejų sklerodermija) (treprostnilio grupė – 41 pacientas; placebo grupė – 49 pacientai) ir 109 pacientai, kurių plautinė hipertenzija buvo susijusi su įgimta kardiopatija su kairiuoju-dešiniu šuntu (treprostnilio grupė – 58 pacientai; placebo grupė – 51 pacientas). Klinikinio tyrimo pradžioje, vidutinis 6 minučių ėjimo testo metu įveiktas atstumas treprostnilį gaunančiai grupei (poodine infuzija) buvo 326 metrai ± 5, o placebo gaunančiai grupei – 327 metrai ± 6. Abiejų lyginamųjų tyrimų (treprostnilio ir placebo) metu buvo palaipsniui didinamos dozės atsižvelgiant į plautinės hipertenzijos simptomus ir klinikinę toleranciją. Vidutinė po dviejų savaičių pasiekta dozė treprostnilio grupėje buvo 9,3 ng/kg/min, o placebo grupėje – 19,1 ng/kg/min. Praėjus 12 gydymo savaičių, palyginti 6 minučių ėjimo testo



svyravimų vidurkiai su bendra abiems pacientų grupėms apskaičiuota pradine verte, ir buvo gauta: – 2 metrai ± 6,61 metro treprostinių gaunančių pacientų grupėje ir – 21,8 metro ± 6,18 metro placebo grupėje. Šie rezultatai atspindėjo abiejose eksperimentinėse grupėse gautus vidutinius gydymo vaistiniu preparatu poveikius, kurių išraiška 6 minučių ėjimo teste yra 19,7 metro ( $p=0,0064$ ), lyginant su placebo vartojimu. Hemodinaminių parametrų (vidutinis plaučių arterinis slėgis), dešiniojo prieširdžio slėgio, plaučių kraujagyslinio pasipriešinimo, širdies indekso bei deguonies prisotinimo venose vidutiniai pokyčiai, lyginant su pradine reikšme, parodė treprostiniis pranašumą lyginant su placebo. Plautinės hipertenzijos simptomų bei požymių (alpulio, galvos svaigimo, krūtinės skausmo, nuovargio bei dispnėjos) palengvėjimas buvo statistiškai reikšmingas ( $p < 0,0001$ ). Be to, po 12 savaičių treprostiniio vartojusiems pacientams pagerėjo dispnėjos bei nuovargio įvertinimas (*Dyspnoea-Fatigue Rating*) bei Borgo dispnėjos rodmuo (*Borg Dyspnoea Score*) ( $p < 0,0001$ ). Bendram abiejų lyginamųjų grupių pacientų skaičiui buvo pritaikyta kombinuotų kriterijų analizė, įvertinanti po 12 savaičių užfiksuotą mažiausiai 10% pagerėjimą atliekant fizinius pratimus (6 minučių ėjimo testas), po 12 savaičių nustatytą pagerėjimą bent vienu laipsniu pagal NYHA klasifikaciją, lyginant su pradine reikšme, ir įskaitanti plautinės hipertenzijos simptomų pablogėjimo nebuvimą bei mirties atvejų nebuvimą per 12 savaičių laikotarpį. Pagal šią analizę, treprostiniio veiksmingumas buvo nustatytas 15,9% (37 iš 233) pacientų, o placebo poveikis buvo nustatytas 3,4% (8 iš 236) pacientų. Subpopuliacinė analizė, atlikta visos tiriamų pacientų populiacijos mastu, parodė statistiškai reikšmingą treprostiniio poveikį, lyginant su placebo, 6 minučių ėjimo teste, pacientų, sergančių idiopatine arba paveldimąja plautine hipertenzija, subpopuliacijoje ( $p=0,043$ ), bet ne pacientų, kurių plautinė hipertenzija buvo susijusi su sklerodermija ar įgimta kardiopatija, subpopuliacijoje.

Poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai (pvz., per šešias minutes nueitam atstumui po 12 gydymo savaičių) buvo mažesnis, nei nustatytas anksčiau atliktų tyrimų su bosentanu, iloprostu ar epoprostenolu metu.

Tyrimų, tiesiogiai lyginančių į veną leidžiamų treprostiniio ir epoprostenolio infuzijas, neatlikta.

Nebuvo atlikta jokių specifinių tyrimų, skirtų PH sergantiems vaikams.

Duomenų iš klinikinių tyrimų, kurių metu lyginamosios PH sergančių pacientų grupės ligoniai vartojo kitokį vaistinį preparatą, o ne placebo, nėra.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Žmonėms, pastovus koncentracijos lygis plazmoje pasiekiamas praėjus 15–18 valandų po treprostiniio infuzijos po oda arba į veną pradžios. Treprostiniio pastovus koncentracijos lygis plazmoje yra proporcingas vaistinio preparato dozei, kai infuzijos greitis yra nuo 2,5 iki ne daugiau nei 125 ng/kg/min.

Nustatyta, kad po oda ir į veną skiriamas treprostiniis yra biologiškai identiškas nusistovėjus pastoviai koncentracijai, kai vartojama 10 ng/kg/min. dozė.

### Pasiskirstymas

Vidutinis treprostiniio pasiskirstymo tūris svyruoja nuo 1,11 iki 1,22 l/kg

### Biotransformacija ir eliminacija

Vidutinis po oda suleisto vaistinio preparato pusinės eliminacijos periodas yra nuo 1,32 iki 1,42 valandos po 6 valandų infuzijos, 4,61 valandos po 72 valandų infuzijos ir 2,93 valandos po infuzijos, trunkančios mažiausiai tris savaites ir plazmos klirensas atitinkamai nuo 586,2 iki 646,9 ml/kg/val.

Nutukusių pacientų (kūno masės indeksas  $>30$  kg/m<sup>2</sup>) klirensas yra mažesnis.

Tyrimė, atliktame sveikiems savanoriams įleidžiant [<sup>14</sup>C] radioaktyvaus treprostiniio, 224 valandų laikotarpiu 78,6% po oda įleistos radioaktyvios dozės išsiskyrė su šlapimu, o 13,4% – su išmatomis. Neaptikta jokie reikšmingesnio metabolito. Šlapime buvo aptikti penki metabolitai, kurių kiekiai, lyginant su infuzijos doze, svyravo nuo 10,2% iki 15,5%. Šie penki metabolitai drauge sudaro 64,4% viso bendro kiekio. Trys iš jų yra 3-hidroksiloktilo šoninės grupės oksidacijos produktai, vienas yra gliukuro rūgšties konjugatas (treprostiniio gliukuronidas) ir vienas yra neidentifikuotas. Tikrai 3,7% dozės šalinama su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Septynių dienų farmakokinetiniame tyrime, atliktame su 14 sveikų savanorių, kuriems buvo atliktos poodinės treprostiniolio infuzijos, kurių dozės svyravo nuo 2,5 iki 15 ng/kg/min, stabilus treprostiniolio koncentracijos lygis plazmoje du kartus pasiekė aukščiausią tašką (1:00 ir 10:00 valandomis) ir du kartus žemiausią tašką (7:00 ir 16:00 valandomis). Aukščiausios koncentracijos buvo apytikriai 20%–30% aukštesnės lyginant su žemiausiomis koncentracijomis.

Rezultatai, gauti atliekant *in vitro* kepenų citochromo P450 tyrimus, parodė, kad treprostiniolis neslopina CYP-1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A fermentų. Iki šiol neatlikta jokių tyrimų, kurie padėtų nustatyti, ar treprostiniolis šiuos fermentus aktyvuoja.

Be to, treprostiniolis nesukėlė mikrosominius kepenų baltymus, bendrą citochromo P450 aktyvumą ar izofermentų CYP1A, CYP2B bei CYP3A aktyvumą sužadinančio poveikio.

Sveikiems savanoriams buvo atlikti vaistinio preparato sąveikos su paracetamoliu (4 g per parą) ir varfarinu (25 mg per parą) tyrimai. Šie tyrimai neatskleidė jokio kliniškai reikšmingo poveikio treprostiniolio farmakokinetikai. Nebuvo nustatyta ir farmakodinaminės ar farmakokinetinės sąveikos tarp treprostiniolio ir varfarino.

Treprostiniolio metabolizmo metu daugiausia dalyvauja CYP2C8.

**Ypatingos populiacijos** Sutrikusi kepenų funkcija 150 minučių po oda infuzuoto treprostiniolis (dozė – 10 ng/kg/min.) AUC<sub>0-24 h</sub> pacientams, sergantiems PPH bei lengvu (n=4) ar vidutinio sunkumo (n=5) kepenų nepakankamumu, sumažėjo atitinkamai 260% bei 510%, palyginti su sveikais suaugusiais žmonėmis. Kepenų nepakankamumas sergantiems ligoniams treprostiniolio plazmos klirensas, palyginti su sveikais suaugusiais žmonėmis, sumažėjo iki 80% (žr. 4.2 skyrių).

### 5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 bei 26 savaites trukusių tyrimų metu nuolatinė treprostiniolio natrio infuzija po oda žiurkėms bei šunims sukėlė reakciją infuzijos vietoje: edemą arba eritemą, vaistinio preparato sancaupą arba patinimą, skausmą ar jautrumą prisilietimui. Šunims, vartojusiems 300 ng/kg/min. ar didesnę dozę, atsirado sunkus kliniškinis poveikis (hipoaktyvumas, vėmimas, viduriavimas bei edema injekcijos vietoje) arba jie nugaišo (gaišimas buvo susijęs su žarnų invaginacija bei tiesiosios žarnos prolapsu). Šių gyvūnų plazmoje vidutinė treprostiniolio koncentracija buvo 7,85 ng/ml. Žmogaus organizme tokia koncentracija gali atsirasti vartojant didesnę nei 50 ng/kg/min. treprostiniolio dozę.

Kadangi pakankamos nuolatinės treprostiniolio ekspozicijos reprodukcijos tyrimų su žiurkėmis metu, vartojant visas tirtas dozes, pasiekta nebuvo, šių tyrimų metu gautų duomenų gali nepakakti galimam poveikiui vaisingumui, prenataliniam bei postnataliniam vystymuisi įvertinti.

Nebuvo atlikta ilgalaikių tyrimų, leidžiančių įvertinti treprostiniolio kancerogeninį poveikį. *In vitro* ir *in vivo* mutageninio poveikio tyrimų duomenimis, treprostiniolis mutageninio arba klastogeninio poveikio nekelia.

Įvertinus įprastinių ikiklinikinių farmakologinio saugumo tyrimų duomenis, buvo nustatyta, kad kartotinės vaistinio preparato dozės žmogui neturi specifinio toksinio, genotoksinio ir toksinio poveikio reprodukcijai.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas

Metakrezolis

Natrio citratas

Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)

Koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)

Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Neatidarius: 3 metai

Po pirmo atidarymo: 30 dienų

*Tinkamumo laikas vartojant nuolatinės infuzijos būdu po oda*

Buvo įrodyta, kad vartojant cheminis ir fizikinis stabilumas 37 °C temperatūroje išlieka 72 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas atidarymo būdas apsaugo nuo užteršimo mikroorganizmais. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Nuolatinės po oda leidžiamos infuzijos metu vieną neskiesto treprostnilio talpyklę (švirkštą) reikia suvartoti per 72 valandas.

*Tinkamumo laikas vartojant nuolatinės infuzijos būdu į veną*

Po praskiedimo:

Buvo įrodyta, kad vartojant praskiesto treprostnilio cheminis ir fizikinis stabilumas 2 °C – 8 °C, 20 °C – 25 °C ir 40 °C temperatūroje išlieka 48 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas praskiedimo būdas apsaugo nuo užteršimo mikroorganizmais. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas ir paprastai tai negali būti ilgiau kaip 24 valandos 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent praskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Nuolatinės intraveninės infuzijos metu, siekiant sumažinti kraujo srauto infekcijos riziką, viena praskiesto treprostnilio talpyklė (švirkštas) neturėtų būti naudojama ilgiau nei 24 val.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių sąlygų nereikalaujama.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### **Treprostnil Zentiva 10 mg/ml infuzinis tirpalas**

20 ml skaidraus stiklo flakonai, užkimštas 20 mm tamsiai pilku brombutilo gumos kamščiu su keturiomis žymėmis 90° kampu viena nuo kitos ir apskritimu centre, apgaubtu 20 mm raudonu matiniu nuplėšiamu apsauginiu gaubtelio.

Flakonai sudėti išorinėje kartoninėje dėžutėje.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 1 flakonai.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Jeigu Treprostnil Zentiva skiriama nuolatinės po oda leidžiamos infuzijos būdu, vaistinis preparatas vartojamas nepraskiestas (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu Treprostnil Zentiva skiriama nuolatinės į veną leidžiamos infuzijos būdu, tirpalą reikia praskiesti steriliu injekciniu vandeniu arba 0,9 % (pagal masės ir tūrio santykį) natrio chlorido injekciniu tirpalu (žr. 4.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Čekija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

LT/1/20/4629/001

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2020 m. rugsėjo 30 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2022 m. rugsėjo 9 d. d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>

## **II PRIEDAS**

### **REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

MIAS Pharma Limited  
2 liukso numeris, Stafford House  
Strand Road, Portmarnock  
Co.Dublinas, Airija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

<Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per {xx} mėnesius nuo registracijos dienos. Vėliau registruotojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.>

<Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.>

<Registruojant šį vaistinį preparatą periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų nereikalaujama. Tačiau registruotojas teikia šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus, jei preparatas įtrauktas į Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytą Sąjungos referencinių datų sąrašą (*EURD*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.>

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

Atnaujintas RVP teikiamas iki {Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos nustatytas laikotarpis}.

### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Būsimasis registruotojas, prieš pateikdamas vaistinį preparatą į rinką, turi pateikti mokomąjį paketą. Mokomasis paketas yra skirtas padidinti supratimą apie kraujotakos infekcijų, susijusių su centrinės venos kateteriu, riziką gydymo vaistinėmis preparatais, kurių sudėtyje yra treprostinilio, metu, ir pateikti šios rizikos valdymo rekomendacijas.

Mokomajame pakete turi būti:

- Sveikatos priežiūros specialistų mokymo programa
- Paciento brošiūra
- Paciento klausimynas.

Registruotojas privalo suderinti mokomojo paketo turinį ir formatą bei komunikacijos planą su kiekvienos valstybės narės nacionaline kompetentinga institucija prieš išplatindamas mokomąjį paketą jų teritorijoje,

Mokomajame pakete turi būti šie pagrindiniai elementai, atitinkantys referencinio vaistinio preparato elementus:

- 1) Dėl su centrinės venos kateteriu susijusios kraujotakos infekcijos rizikos, poodinė infuzija yra rekomenduotinas treprostinilio vartojimo būdas
- 2) Nuolatinė intraveninė infuzija turi būti skiriama tik tiems pacientams, kurių būklė yra stabilizuota skiriant poodinę infuziją ir kurie ėmė jos nebetoleruoti bei kuriems vidinio centrinės venos kateterio keliamo rizika yra priimtina
- 3) Pacientams, kuriems reikalingas gydymas nepertraukiama intravenine treprostinilio infuzija naudojant vidinį centrinės venos kateterį, kraujotakos infekcijos ir sepsio rizika gali būti sumažinta taikant geriausios praktikos gaires, kurios apima toliau nurodytas priemones.

#### Bendrieji principai

- Naudokite centrinę manžetę ir centrinės venos kateterį (CVK) su mažiausiu įvedimų skaičiumi.
- Įveskite CVK laikydamiesi sterilumo barjero metodų.
- Įvesdami, keisdami, pasiekdami, taisydami kateterį arba apžiūrėdami kateterio įvedimo vietą ir (arba) uždengdami ją audiniu, užtikrinkite tinkamą rankų higieną ir aseptinius metodus.
- Kateterio įvedimo vietai uždengti reikia naudoti sterilią marlę (keisti kas dvi dienas) arba sterilių skaidrų pusiau pralaidų žaizdos tvarstį (keisti bent kas septynias dienas).
- Žaizdos tvarstį reikia pakeisti, kai tik jis tampa drėgnas ar nešvarus, atsilaisvina arba apžiūrėjus vietą.
- Ant odos vartojamų tepalų ar kremų su antibiotikais negalima tepti, nes jie gali skatinti grybelines infekcijas ir antibiotikams atsparias bakterijas.

#### Praskiesto treprostinilio tirpalo vartojimo trukmė

- Didžiausias praskiesto preparato vartojimo laikas negali viršyti 24 valandų.

#### Infuzijos sistemoje įstatyto 0,2 mikronų filtro naudojimas

- Tarp infuzijos vamzdelių ir kateterio įvorės turi būti įstatytas 0,2 mikronų filtras, kurį reikia keisti kas 24 val. tuo pačiu metu, kai keičiamas infuzinio tirpalo maišelis.

#### Uždaros įvorės sistemos su perskirta pertvara naudojimas

- Naudojant uždara įvorės sistemą (pageidautina, kad vietoje mechaninio vožtuvo būtų naudojamas perskirtos pertvaros įtaisas) užtikrinama, kad kateterio spindis būtų užsandarintas kiekvieną kartą ištraukus infuzinę sistemą. Taip išvengiama mikrobiologinio užteršimo pavojaus.
- Uždarytą įvorės įtaisą su perskirta pertvara reikia keisti kas 7 dienas.

#### Infuzijos sistemos sujungimas Luerio jungtimis

- Užteršimo vandeniui plintančiais gramneigiamais organizmais rizika gali padidėti, jei Luerio užrakto jungtis infuzinio vamzdelio arba uždarytos įvorės keitimo metu yra šlapia. Todėl:
- nerekomenduojama sušlapinti ir panardinti infuzinės sistemos ties jungtimi su kateterio įvore;
- keičiant uždarytą kėlimo įtaisą, Luerio užrakto jungties sriegyje neturi būti vandens;
- Infuzinį vamzdelį galima išimti iš uždaryto įvorės įtaiso tik kartą per 24 val. keitimo metu.

#### Rizikos mažinimo priemonių priimtimumo pacientams apklausa

- Gydytojų, skiriančių intraveninį gydymą treprostiniliu, bus prašoma kiekvieną pacientą apklausti užpildant trumpą klausimyną po to, kai jiems gydymas bus taikytas bent 3 mėnesius.

Klausimynu bus įvertinama, kaip lengvai pacientai gali taikyti riziką mažinančias priemones, ir nustatomi bet kokie sunkumai, kuriuos jie patiria.



**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Treprostinil Zentiva 1 mg/ml infuzinis tirpalas  
Treprostinil Zentiva 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas  
Treprostinil Zentiva 5 mg/ml infuzinis tirpalas  
Treprostinil Zentiva 10 mg/ml infuzinis tirpalas

treprostinilis

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml infuzinio tirpalo yra 1 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).  
Kiekviename 20 ml infuzinio tirpalo flakone yra 20 mg treprostinilio (natrio druska susiformuoja *in situ* vaisto gamybos metu).

Viename ml infuzinio tirpalo yra 2,5 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).  
Kiekviename 20 ml infuzinio tirpalo flakone yra 50 mg treprostinilio (natrio druska susiformuoja *in situ* vaisto gamybos metu).

Viename ml infuzinio tirpalo yra 5 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).  
Kiekviename 20 ml infuzinio tirpalo flakone yra 100 mg treprostinilio (natrio druska susiformuoja *in situ* vaisto gamybos metu).

Viename ml infuzinio tirpalo yra 10 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu).  
Kiekviename 20 ml infuzinio tirpalo flakone yra 200 mg treprostinilio (natrio druska susiformuoja *in situ* vaisto gamybos metu).

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio chlorido, metakrezolio, natrio citrato, natrio hidroksido, koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties, injekcinio vandens.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

1 flakonas

Bendras kiekis *visame tūryje* 20 mg/20 ml  
Bendras kiekis *visame tūryje* 50 mg/20 ml  
Bendras kiekis *visame tūryje* 100 mg/20 ml  
Bendras kiekis *visame tūryje* 200 mg/20 ml

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda (nepraskiedus) arba į veną (būtina praskiesti).

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

**Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Čekija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

LT/1/20/4626/001 – 1 mg/ml  
LT/1/20/4627/001 – 2,5 mg/ml  
LT/1/20/4628/001 – 5 mg/ml  
LT/1/20/4629/001 – 10 mg/ml

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

## **15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

Skiriant nuolatinės po oda leidžiamos infuzijos būdu, neskiestas sterilus tirpalas turi būti suvartotas per 72 valandas, jį laikant 37 °C temperatūroje.

Skiriant nuolatinės intraveninės infuzijos būdu, skiestas sterilus tirpalas turi būti suvartotas per 48 valandas, jį laikant 2 °C – 8 °C, 20 °C – 25 °C ar 40 °C temperatūroje.

## **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

## **17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

## **18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris}

SN: {numeris}

NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Treprostinil Zentiva 1 mg/ml infuzinis tirpalas  
Treprostinil Zentiva 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas  
Treprostinil Zentiva 5 mg/ml infuzinis tirpalas  
Treprostinil Zentiva 10 mg/ml infuzinis tirpalas

treprostinilis

Leisti po oda (nepraskiedus) arba į veną (būtina praskiesti).

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm MMMM}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

20 mg/20 ml  
50 mg/20 ml  
100 mg/20 ml  
200 mg/20 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

**Treprostinil Zentiva 1 mg/ml infuzinis tirpalas**  
**Treprostinil Zentiva 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas**  
**Treprostinil Zentiva 5 mg/ml infuzinis tirpalas**  
**Treprostinil Zentiva 10 mg/ml infuzinis tirpalas**  
treprostinilis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Treprostinil Zentiva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Treprostinil Zentiva
3. Kaip vartoti Treprostinil Zentiva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Treprostinil Zentiva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra Treprostinil Zentiva ir kam jis vartojamas**

#### **Kas yra Treprostinil Zentiva**

Veiklioji Treprostinil Zentiva medžiaga yra treprostinilis.

Treprostinilis priklauso vaistų, veikiančių panašiai, kaip natūralūs organizmo prostaciklinai, grupei. Prostaciklinai yra panašios į hormonus medžiagos, mažinančios kraujospūdį: nuo prostaciklinų kraujagyslės atsipalaiduoja ir taip išsiplečia, todėl jomis gali lengviau pratekėti kraujas. Prostaciklinai dar gali turėti įtakos kraujo krešumo mažinimui.

#### Kas gydoma vaistu Treprostinil Zentiva

Treprostinil Zentiva skirtas gydyti idiopatinę arba paveldimąją plautinę arterinę hipertenziją (PH) pacientams su vidutinio sunkumo simptomais. Plautinė hipertenzija tai būklė, kai tarp širdies ir plaučių esančiose kraujagyslėse per aukštas kraujospūdis, dėl ko sunku kvėpuoti, jaučiamas svaigulys, nuovargis, alpstama, pagreitėja arba sutrinka širdies plakimas, kamuoja sausas kosulys, krūtinės skausmas ir tinsta kulkšnys arba kojos.

Vaisto Treprostinil Zentiva iš pradžių skiriama nuolatinės infuzijos po oda būdu. Kai kuriems pacientams su laiku šis būdas gali tapti netoleruotinas dėl skausmo infuzijos vietoje ir tinimo. Gydytojas gali nuspręsti, kad Treprostinil Zentiva Jums vietoj to bus skiriama nuolatinės infuzijos tiesiai į veną būdu. Šiam tikslui reikės į centrinę veną įvesti tam tikrą vamzdelį (kateterį), kuris paprastai būna įvedamas per kaklą, krūtinės ląstą arba kirkšni.

#### Kaip Treprostinil Zentiva veikia

Nuo vaisto Treprostinil Zentiva sumažėja kraujospūdis plautinėje arterijoje, nes pagerėja kraujotaka ir mažiau reikia dirbti širdžiai. Dėl pagerėjusios kraujotakos organizmas geriau aprūpinamas deguonimi ir sumažėja širdies įtampa, todėl širdies veikla tampa efektyvesnė. Nuo treprostinilio susilpnėja PH simptomai ir pacientai, kurių veiklą ši liga riboja, gali pakelti didesnę fizinę krūvį.



## 2. Kas žinotina prieš vartojant Treprostinil Zentiva

### Treprostinil Zentiva vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) treprostiniliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje)
- jeigu Jums nustatyta liga, vadinama plaučių venų okliuzine liga. Sergant šia liga išbrinksta ir užsikemša kraujagyslės, kuriomis teka kraujas plaučiuose, ir dėl to pakyla kraujospūdis kraujagyslėse tarp širdies ir plaučių.
- jeigu sergate sunkia kepenų liga
- jeigu turite širdies sutrikimų, pavyzdžiui:
  - per pastaruosius šešis mėnesius Jus buvo ištikęs miokardo infarktas (širdies smūgis)
  - turite sunkių širdies ritmo sutrikimų
  - sergate širdies vainikinių kraujagyslių liga arba nestabilia krūtinės angina
  - Jums nustatyta širdies yda, pvz., širdies vožtuvo nepakankamumas, dėl ko širdis dirba neefektyviai
  - sergate bet kuria kita širdies liga, kuri negydoma arba kurios eigos atidžiai nestebi medikai
- jeigu priklausote didelės kraujavimo rizikos grupei – pvz., jeigu sergate skrandžio opalige arba kitomis su kraujavimu susijusiomis ligomis
- jeigu per pastaruosius 3 mėnesius Jus buvo ištikęs insultas arba kitaip buvo sutrikusi galvos smegenų kraujotaka.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Treprostinil Zentiva

- jeigu sergate bet kuria kepenų liga
- jei sergate inkstų liga
- jeigu Jums buvo pasakyta, kad turite viršsvorį medicinine prasme (t. y., jeigu Jūsų kūno masės indeksas didesnis nei 30 kg/m<sup>2</sup>)
- jeigu esate užsikrėtę žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV)
- jeigu padidėjęs kraujospūdis kepenų venose (vartų venos hipertenzija)
- jeigu turite įgimtą širdies ydą, turinčią neigiamos įtakos kraujotakai širdyje.
- jeigu Jums reikia riboti natrio kiekį maiste.

Gydymosi vaistu Treprostinil Zentiva metu pasakykite gydytojui,

- jeigu sumažės Jūsų kraujospūdis (hipotenzija);
- jeigu staigiai pasunkėja kvėpavimas arba atsiranda nuolatinis kosulys (tai gali būti susiję su plaučių užsikimšimu, astma arba kitomis būklėmis), **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**
- jeigu stipriai kraujuojate, nes nuo treprostinilio padidėja rizika, kad kraujas blogiau krešės;
- jeigu į veną leidžiamos treprostinilio infuzijos metu imate karščiuoti arba jeigu infuzijos vieta parausta, sutinsta ir (arba) ima skaudėti prisilietus, nes tai gali būti infekcijos požymis;

### Kiti vaistai ir Treprostinil Zentiva

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate

- vaistų nuo **aukšto kraujospūdžio** (antihipertenzinių vaistų arba kitų kraujagysles plečiančių vaistų);
- **šlapimą varančiųjų** vaistų (diuretikų), įskaitant furozemidą;
- **kraujo krešumą mažinančių** vaistų (antikoagulantų), pvz., varfarino, heparino arba vaistų su azoto oksidu;
- bet kokių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), pvz., acetilsalicilo rūgšties arba ibuprofeno;
- vaistų, kurie gali padidinti ar sumažinti treprostinilio poveikį (pvz., gemfibrozilis, rifampicinas, trimetoprimas, deferasiroksas, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė), nes gydytojui galbūt reikės suderinti jūsų treprostinilio dozę.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Treprostinilis nerekomenduojama vartoti, jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba manote, kad galite būti nėščia, išskyrus atvejus, kai gydytojas mano, kad tai Jums būtina. Šio vaisto saugumas nėštumo laikotarpiu nenustatytas.

Treprostinilio nepatartina vartoti žindymo laikotarpiu, išskyrus atvejus, kai gydytojas mano, kad tai Jums būtina. Jeigu Jums buvo paskirtas Treprostinil Zentiva, patariama nustoti žindyti kūdikį, nes nežinoma, ar šio vaisto išsiskiria į motinos piena.

Treprostinilio poveikis žmonių vaisingumui kol kas nežinomas, todėl gydantis treprostiniliu griežtai rekomenduojama naudotis kontracepcijos priemonėmis.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nuo treprostinilio gali sumažėti kraujospūdis, dėl ko galite justis svaigulį arba apalpti. Tokiu atveju nevairuokite ir nedirbkite su mechanizmais, bei kreipkitės patarimo į gydytoją.

### **Treprostinil Zentiva sudėtyje yra natrio**

Pasakykite gydytojui, jeigu laikotės kontroliuojamo natrio kiekio dietos. Jis atsižvelgs į tai, kad viename Treprostinil Zentiva flakone yra toliau nurodytas kiekis natrio.

#### **Treprostinil Zentiva 1 mg/ml infuzinis tirpalas**

Kiekviename šio vaisto flakone yra 74,16 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 3,71 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

#### **Treprostinil Zentiva 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas**

Kiekviename šio vaisto flakone yra 75,08 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 3,75 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

#### **Treprostinil Zentiva 5 mg/ml infuzinis tirpalas**

Kiekviename šio vaisto flakone yra 78,16 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 3,91 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

#### **Treprostinil Zentiva 10 mg/ml infuzinis tirpalas**

Kiekviename šio vaisto flakone yra 75 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 3,75 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

## **3. Kaip vartoti Treprostinil Zentiva**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Treprostinil Zentiva skiriama nuolatinės infuzijos būdu, vienu iš šių metodų:

- po oda per ploną vamzdelį (kaniulę), įvestą po pilvo arba šlaunies oda;

arba

- į veną per vamzdelį (kateterį), kuris paprastai įvedamas per kaklą, krūtinę arba kirkšni.

Abiem atvejais vaistą treprostinilis per vamzdelį tiekia nešiojama pompa.

Prieš išeinant iš ligoninės arba klinikos gydytojas pasakys, kaip paruošti treprostinilį ir koku greičiu pompa turi tiekti treprostinilį Jums. Taip pat Jums turi būti suteikta informacija, kaip teisingai naudoti pompą ir ką daryti, jeigu pompa nustoja veikti. Taip pat turite sužinoti, kur turėtumėte kreiptis kritiniu atveju.

Skalaujant neatjungtą infuzijos liniją galima netyčia perdozuoti vaisto.

Treprostinilį reikia skiesti, tik jeigu jis leidžiamas į veną:

**Tik infuzijos į veną atveju:** Treprostinil Zentiva tirpalą skiesti galima tik steriliu injekciniu vandeniu arba 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu (pagal gydytojo nurodymus), jeigu vaisto skiriama nuolatinės infuzijos į veną būdu.

#### Suaugusiesiems

Treprostinil Zentiva tiekiamas 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml arba 10 mg/ml infuzinių tirpalų forma. Gydytojas nustatys infuzijos greitį ir kokia dozė tinkama Jūsų būklei.

#### Apkūniems pacientams

Jeigu turite viršsvorio (kūno masė 30 % arba daugiau viršija idealią), gydytojas nustatys pradinę ir tolesnes dozes atsižvelgdamas į idealią kūno masę. Dar žr. 2 dalį „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

#### Senyviems pacientams

Gydytojas nustatys infuzijos greitį ir kokia dozė tinkama Jūsų būklei.

#### Vartojimas vaikams ir paaugliams

Apie skyrimą vaikams ir paaugliams yra mažai duomenų.

#### Dozės reguliavimas

Infuzijos greitį sumažinti arba padidinti pagal individualias savybes galima **tik prižiūrint medikams**.

Infuzijos greitis reguliuojamas siekiant nustatyti veiksmingą palaikomąjį greitį, kad gaunamas vaisto kiekis pagerintų PH simptomus bei sukeltų kuo mažesnę šalutinį poveikį

Jeigu simptomai pablogėja arba jeigu galite tik ilsėtis, arba turite visą laiką praleisti lovoje arba kėdėje, arba jeigu bet kokia fizinė veikla sukelia diskomfortą, o simptomai pasireiškia net poilsio metu, nepadidinkite dozės nepasitarę su gydytoju. Gali būti, kad treprostinilis nebėra veiksmingas Jūsų ligai gydyti ir Jums reikia kitokio gydymo.

Maksimali vartojama dozė priklauso nuo paciento klinikinės būklės ir įvairių gretutinių ligų.

### **Kaip išvengti kraujotakos infekcijų gydymo į veną leidžiamu Treprostinil Zentiva metu?**

Kaip ir visų ilgalaikių į veną leidžiamų vaistų atveju, egzistuoja tam tikra užsikrėtimo kraujotakos infekcija rizika. Gydytojas išmokys, kaip galima jos išvengti.

### **Pavartojus per didelę Treprostinil Zentiva dozę**

Jeigu netyčia pavartojote per didelę treprostinilio dozę, Jus gali pykinti, galite vemti arba viduriuoti, gali sumažėti kraujospūdis (pasireiškia svaigulys, galvos lengvumo jausmas arba alpimas), rausti oda ir (arba) skaudėti galvą.

Jeigu šie simptomai labai pasunkėja, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją arba ligoninę. Gydytojas gali sumažinti dozę arba nutraukti infuziją, kol išnyks simptomai. Po to reikės vėl pradėti vartoti Treprostinil Zentiva infuzinio tirpalo dozę, kurią nurodys gydytojas.

### **Nustojus vartoti Treprostinil Zentiva**

Treprostinil Zentiva visada vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas arba ligoninės specialistas. Nenustokite vartoti treprostinilio, kol nenurodys gydytojas.

Staigiai nutraukus vartojimą arba stipriai sumažinus Treprostinil Zentiva dozę gali vėl pasireikšti plautinė hipertenzija ir Jūsų būklė gali staigiai ir žymiai pablogėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10):

- kraujagyslių išsiplėtimas su odos paraudimu;
- skausmas arba padidėjęs jautrumas aplink infuzijos vietą;
- odos spalvos pasikeitimas arba kraujosruvos aplink infuzijos vietą;
- galvos skausmas;
- odos išbėrimas;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- žandikaulio skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10)

- svaigulys;
- vėmimas;
- galvos lengvumo jausmas arba alpimas dėl žemo kraujospūdžio;
- odos niežėjimas arba paraudimas;
- pėdų, kulkšnių, kojų tinimas arba skysčių susilaikymas;
- kraujavimo epizodai, pvz., kraujavimas iš nosies, atsikosėjimas krauju, kraujas šlapime, dantenu kraujavimas, kraujas išmatose;
- sąnarių skausmas;
- raumenų skausmas;
- kojų ir (arba) rankų skausmas.

Kiti galimi šalutiniai reiškiniai (dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis))

- infuzijos vietos infekcija;
- infuzijos vietos abscesas (pūlinys);
- kraujo krešėjimą sukeliančių ląstelių (plokštelių) kraujyje sumažėjimas (trombocitopenija);
- infuzijos vietos kraujavimas;
- kaulų skausmas;
- odos išbėrimas su spalvos pakitimu arba iškiliais gumbeliais;
- audinių infekcija po oda (celiulitas);
- per didelis kraujo kiekio išstūmimas iš širdies, dėl kurio atsiranda dusulys, nuovargis, kojų ir pilvo patinimas dėl skysčių kaupimosi, nuolatinis kosulys.

Papildomas šalutinis poveikis, susijęs su vaisto leidimu į veną

- venos uždegimas (tromboflebitas);
- kraujo bakterinė infekcija (bakteriemijs)\* (žr. 3 skyrių);
- septicemija (sunki bakterinė kraujo infekcija, kraujo užkrėtimas).

\* buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingus ir mirtinus bakterinės kraujo infekcijos atvejus.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos nemokamu telefonu 8 800 73568 arba užpildyti interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt) esančią formą ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius), nemokamu fakso numeriu 8 800 20131, el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt), taip pat

per Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Treprostinil Zentiva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pastebėjus, kad flakonas pažeistas, jeigu pakitusi tirpalo spalva arba matote kitų sugedimo požymių Treprostinil Zentiva vartoti negalima.

Šio vaisto laikymui specialių sąlygų nereikalaujama. Treprostinil Zentiva tinkamumo laikas po pirmojo atidarymo: 30 dienų.

Nuolatinės po oda leidžiamos infuzijos metu vieną neskiesto Treprostinil Zentiva talpyklę (švirškštą) reikia suvartoti per 72 valandas.

### *Tinkamumo laikas vartojant nuolatinės infuzijos būdu po oda*

Buvo įrodyta, kad vartojant cheminis ir fizikinis stabilumas 37 °C temperatūroje išlieka 72 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas atidarymo būdas apsaugo nuo užteršimo mikroorganizmais. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Nuolatinės intraveninės infuzijos metu, siekiant sumažinti kraujo srauto infekcijos riziką, viena praskiesto treprostinilio talpyklė (švirškštas) neturėtų būti naudojama ilgiau nei 24 val.

### *Tinkamumo laikas vartojant nuolatinės infuzijos būdu į veną*

Po praskiedimo:

Buvo įrodyta, kad vartojant praskiesto treprostinilio cheminis ir fizikinis stabilumas 2 °C –8 °C, 20 °C –25 °C ir 40 °C temperatūroje išlieka 48 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas praskiedimo būdas apsaugo nuo užteršimo mikroorganizmais. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas ir paprastai tai negali būti ilgiau kaip 24 valandos 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent praskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Nesuvartotą praskiestą tirpalą reikia išmesti.

Vartojimo instrukcijas žr. 3 skyriuje „Kaip vartoti Treprostinil Zentiva“.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **Treprostinil Zentiva sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra treprostinilis: 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml arba 10 mg/ml.

Treprostinil Zentiva pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, metakrezolis, natrio citratas, natrio hidroksidas, koncentruota vandenilio chlorido rūgštis, injekcinis vanduo.

### **Treprostinil Zentiva išvaizda ir kiekis pakuotėje**

#### **Treprostinil Zentiva 1 mg/ml infuzinis tirpalas**

Skaidrus bespalvis arba gelsvos spalvos tirpalas, praktiškai be matomų dalelių 20 ml skaidraus stiklo flakone, užkimštame 20 mm tamsiai pilku brombutilo gumos kamščiu su keturiomis žymėmis 90° kampu viena nuo kitos ir apskritimu centre, apgaubtu 20 mm geltonu matiniu nuplėšiamuoju apsauginiu gaubteliu.

#### **Treprostinil Zentiva 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas**

Skaidrus bespalvis arba gelsvos spalvos tirpalas, praktiškai be matomų dalelių 20 ml skaidraus stiklo flakone, užkimštame 20 mm tamsiai pilku brombutilo gumos kamščiu su keturiomis žymėmis 90° kampu viena nuo kitos ir apskritimu centre, apgaubtu 20 mm mėlynu matiniu nuplėšiamuoju apsauginiu gaubteliu.

#### **Treprostinil Zentiva 5 mg/ml infuzinis tirpalas**

Skaidrus bespalvis arba gelsvos spalvos tirpalas, praktiškai be matomų dalelių 20 ml skaidraus stiklo flakone, užkimštame 20 mm tamsiai pilku brombutilo gumos kamščiu su keturiomis žymėmis 90° kampu viena nuo kitos ir apskritimu centre, apgaubtu 20 mm žaliu matiniu nuplėšiamuoju apsauginiu gaubteliu.

#### **Treprostinil Zentiva 10 mg/ml infuzinis tirpalas**

Skaidrus bespalvis arba gelsvos spalvos tirpalas, praktiškai be matomų dalelių 20 ml skaidraus stiklo flakone, užkimštame 20 mm tamsiai pilku brombutilo gumos kamščiu su keturiomis žymėmis 90° kampu viena nuo kitos ir apskritimu centre, apgaubtu 20 mm raudonu matiniu nuplėšiamuoju apsauginiu gaubteliu.

Flakonai sudėti išorinėje kartoninėje dėžutėje.  
Pakuotės dydis: 1 flakonas pakuotėje.

#### **Registruotojas ir gamintojas**

##### **Registruotojas**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Čekija

##### **Gamintojas**

MIAS Pharma Limited  
2 liukso numeris, Stafford House  
Strand Road, Portmarnock  
Co.Dublinas, Airija

#### **Šis vaistas EEE valstybėse narėse registruotas tokiais pavadinimais:**

Čekija, Lenkija, Lietuva, Slovakija, Vengrija: Treprostinil Zentiva.  
Austrija, Kroatija, Suomija, Prancūzija, Vokietija, Norvegija, Portugalija, Švedija, Jungtinė karalystė (Šiaurės Airija): Treprostinil Tillomed.  
Slovėnija: Treprostinil Tillomed Pharma.

#### **Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2022-09-09.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/>.