

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TREPOKS 100 mg/20 mL infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir mL çözelti 5 mg treprostinile eşdeğer 5,281 mg treprostiniil sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

| | |
|--------------------------------------|----------|
| Sodyum sitrat | 6,300 mg |
| Sodyum klorür | 5,300 mg |
| Sodyum hidroksit (pH ayarlamak için) | y.m. |

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

Her 20 mL'lik flakon 76,9 mg (3,3 mmol) sodyum içerir.

İçeriğinde bulunan yardımcı maddeler ile ilgili ayrıntılı bilgi için Bkz. Bölüm 4.4

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti içeren flakon.

Renksiz veya açık sarı renkte berrak çözelti.

Osmolalite 255 -305 mOsm/kg

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TREPOKS, fonksiyonel sınıf III (New York Kalp Derneği (NYHA)) olarak sınıflandırılan hastalarda egzersiz toleransını ve hastalığın semptomlarını iyileştirmek için idiyopatik veya kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyonunun (PAH) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

TREPOKS, sürekli subkutan veya intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Tedavi, yoğun bakım sağlayabilecek tıbbi bir ortamda yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır.

Kronik doz ayarlamalarının amacı, TREPOKS'un yan etkilerini (baş ağrısı, bulantı, kusma, huzursuzluk, anksiyete ve infüzyon yerinde ağrı veya reaksiyon) en aza indirirken, PAH semptomlarının düzeldiği bir doz belirlemektir.

İnfüzyon hızı, tedavinin ilk 4 haftasında haftada 1,25 ng/kg/dk'lık artışlarla ve ardından kalan infüzyon süresi için klinik yanıtı göre haftada 2,5 ng/kg/dk'lık artışlarla artırılmalıdır. Tolere edilirse doz ayarlamaları daha sık yapılabilir. İnfüzyonun aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). TREPOKS infüzyonuna ara verildikten birkaç saat sonra yeniden başlanması aynı doz hızı kullanılarak yapılabilir. Daha uzun süreli kesintiler, TREPOKS dozunun yeniden titre edilmesini gerektirebilir.

Uygulama şekli:

TREPOKS, uygulanmadan önce, yüksek pH'lı glisin seyreltici , steril enjeksiyonluk su veya %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltilerek veya seyreltilmeden uygulanabilir. Farklı seyrelticiler için saklama ve uygulama süresi limitleri için Bkz. Tablo 1.

Yüksek pH'lı glisin seyreltici kullanılarak seyreltilmiş TREPOKS'un, 0,004 mg/mL (4,000 ng/mL) kadar düşük konsantrasyonlarda 14 güne kadar saklandığında oda sıcaklığında stabil olduğu gösterilmiştir.

Tablo 1: Seyrelticinin Seçimi

Subkutan Uygulama

| Seyreltici | Saklama Koşulları | Uygulama Koşulları |
|------------|--|--------------------|
| Yok | Açıldıktan sonra oda sıcaklığında 30 gün | 37°C'de 72 saat |

İntravenöz Uygulama

| Seyreltici | Saklama Koşulları | Uygulama Koşulları |
|---|-------------------------------|--------------------|
| Yüksek pH'lı glisin seyreltici | Oda sıcaklığında 14 gün | 40°C'de 48 saat |
| Steril enjeksiyonluk su ve %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi | Oda sıcaklığında 4 saat | 40°C'de 48 saat |
| Steril enjeksiyonluk su ve %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi | 2-8°C'de buzdolabında 24 saat | 40°C'de 48 saat |

Prostasiklin İnfüzyon Tedavisinde Yeni Hastalar İçin Başlangıç Dozu

TREPOKS, subkutan veya intravenöz kullanım için yalnızca sürekli infüzyon olarak endikedir. TREPOKS tercihen subkutan olarak infüze edilir, ancak uygulama bölgesinde şiddetli ağrı veya reaksiyon nedeniyle subkutan yol tolere edilmiyorsa, merkezi bir intravenöz yoldan uygulanabilir. İnfüzyon hızı 1,25 ng/kg/dk'dan başlatılır. Sistemik etkiler nedeniyle bu başlangıç dozu tolere edilemiyorsa, infüzyon hızı 0,625 ng/kg/dk'ya düşürülür.

İmplant Edilebilir İntravenöz İnfüzyon Pompasına Geçiş Yapan Hastalar İçin Başlangıç Dozu

TREPOKS'un başlangıç dozu, geçiş sırasında hastanın harici infüzyon pompası kullanarak almakta olduğu mevcut dozla aynı olmalıdır.

Uygulama:

İlaç uygulamasından önce parenteral ürün, partiküler madde ve renk değişikliği açısından incelenmelidir. Ürün partiküler madde içeriyorsa ya da üründe renk değişikliği varsa kullanılmamalıdır.

Hazırlık

TREPOKS, hastanın dozuna (ng/kg/dk), ağırlığına (kg) ve TREPOKS konsantrasyonuna (mg/mL) bağlı olarak hesaplanan bir hızda subkutan veya intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Seyreltilmemiş TREPOKS uygulaması için hız aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

$$\begin{array}{l} \text{Seyreltilmemiş} \\ \text{İnfüzyon} \\ \text{Hızı} \\ \text{(mL/saat)} \end{array} = \frac{\text{Doz (ng/kg/dk)} \times \text{Ağırlık (kg)} \times 0,00006^*}{\text{TREPOKS Flakon Dozajı (mg/mL)}}$$

**0,00006'lık dönüştürme faktörü = 60 dk/saat x 0,000001 mg/ng*

Seyreltilmiş TREPOKS uygulaması için konsantrasyon aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

1. Adım

$$\begin{array}{l} \text{Seyreltilmiş} \\ \text{TREPOKS} \\ \text{Konsantrasyonu} \\ \text{(mg/mL)} \end{array} = \frac{\text{Doz (ng/kg/dk)} \times \text{Ağırlık (kg)} \times 0,00006}{\text{İnfüzyon Hızı} \\ \text{(mL/saat)}}$$

Belirli rezervuar için gerekli olan seyreltilmiş TREPOKS konsantrasyonunu hazırlamak için gereken TREPOKS enjeksiyon hacmi daha sonra aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

2. Adım

$$\text{TREPOKS Enjeksiyonu hacmi (mL)} = \frac{\text{Seyreltilmiş TREPOKS Konsantrasyonu (mg/mL)}}{\text{TREPOKS Flakon Dozajı (mg/mL)}} \times \text{Rezervuardaki Seyreltilmiş TREPOKS Çözeltilisinin Toplam Hacmi (mL)}$$

Hesaplanan TREPOKS enjeksiyon hacmi daha sonra rezervuarda istenen toplam hacmi elde etmek için yeterli hacimde seyreltici ile birlikte rezervuara eklenir.

Subkutan İnfüzyon

TREPOKS, subkutan ilaç uygulaması için tasarlanmış bir infüzyon pompası kullanılarak bir subkutan kateter aracılığıyla, sürekli infüzyon şeklinde, subkutan olarak uygulanır. İnfüzyon pompasının, (1) yaklaşık 0,002 mL/saat'e ayarlanabilir olmalı, (2) “tıkanıklık/iletim yok”, “düşük pil”, “programlama hatası” ve “motor arızası” alarmları olmalı, (3) iletim doğruluğu $\pm\%6$ veya daha iyi olmalı, (4) pozitif basınçla çalışmalı ve (5) polivinil klorür, polipropilen veya camdan yapılmış bir rezervuarı bulunmalıdır. Alternatif olarak, TREPOKS’u bir infüzyon pompası ile birlikte kullanılmalıdır. İlaç iletiminde olası kesintileri önlemek için hastanın yedek infüzyon pompasına ve subkutan infüzyon setlerine anında erişimi olmalıdır.

İntravenöz İnfüzyon

Harici İntravenöz İnfüzyon Pompası:

TREPOKS, intravenöz ilaç iletimi için tasarlanmış bir harici infüzyon pompası kullanılarak cerrahi yoldan yerleştirilmiş kalıcı bir merkezi venöz kateter aracılığıyla, sürekli infüzyonla, intravenöz olarak uygulanır. Klinik olarak gerekliyse, kısa süreli TREPOKS uygulaması için tercihen büyük bir damara yerleştirilen geçici bir periferik intravenöz kanül kullanılabilir. Periferik intravenöz infüzyonun birkaç saatten fazla kullanılması tromboflebit riskini artırır. TREPOKS'u uygulamak için kullanılan infüzyon pompasının, (1) “tıkanıklık/iletim yok”, “düşük pil”, “programlama hatası” ve “motor arızası” alarmları olmalı, (2) iletim doğruluğu $\pm\%6$ veya daha iyi olmalı, (3) pozitif basınçla çalışmalı ve (4) polivinil klorür, polipropilen veya camdan yapılmış bir rezervuarı bulunmalıdır. Alternatif olarak, TREPOKS bir infüzyon pompası ile birlikte kullanılmalıdır. İlaç iletiminde olası

kesintileri önlemek için hastanın yedek infüzyon pompasına ve infüzyon setlerine anında erişimi olmalıdır.

0,22 veya 0,2 mikron gözenek boyutlu filtrelili infüzyon setleri kullanılmalıdır.

İmplant edilebilir İntravenöz İnfüzyon Pompası:

TREPOKS implante edilebilir bir intravenöz infüzyon pompası ile birlikte kullanılmalıdır. Hazırlama, programlama, implantasyon ve yeniden doldurma ile ilgili özel talimatlar için pompa üreticisinin kılavuzuna bakınız.

Epoprostenolden Geçiş Gerektiren Hastalar

Epoprostenolden TREPOKS'a geçiş, TREPOKS infüzyonunu başlatarak ve arttırarak ve aynı zamanda intravenöz epoprostenol dozunu azaltarak gerçekleştirilir. TREPOKS'a geçiş, yanıtın (örn. yürüme mesafesi ve hastalığın ilerlediğine dair belirti ve bulgular) sürekli olarak izlenebileceği bir hastanede gerçekleştirilmelidir.

TREPOKS'u mevcut epoprostenol dozunun %10'u kadarlık önerilen dozda başlatın ve ardından epoprostenol dozu azaldıkça TREPOKS dozunu artırın (önerilen doz titrasyonları için Bkz. Tablo 2).

Hastalar, prostasiklini sınırlayan advers olayları dengelerken epoprostenol tedavisinden TREPOKS'a geçişe izin veren bir doza bireysel olarak titre edilir. Hastanın PAH semptomlarındaki artışları önce TREPOKS dozundaki artışla tedavi edilmeli. Prostrasiklin ve prostasiklin analogları ile ilişkili olası yan etkileri öncelikle epoprostenol dozu azaltılarak tedavi edilmelidir.

Tablo 2: Önerilen Geçiş Dozu Değişiklikleri

| Adım | Epoprostenol Dozu | TREPOKS Dozu |
|------|---------------------------------|---|
| 1 | Değişmemiştir | %10 Başlangıç Epoprostenol Dozu |
| 2 | %80 Başlangıç Epoprostenol Dozu | %30 Başlangıç Epoprostenol Dozu |
| 3 | %60 Başlangıç Epoprostenol Dozu | %50 Başlangıç Epoprostenol Dozu |
| 4 | %40 Başlangıç Epoprostenol Dozu | %70 Başlangıç Epoprostenol Dozu |
| 5 | %20 Başlangıç Epoprostenol Dozu | %90 Başlangıç Epoprostenol Dozu |
| 6 | %5 Başlangıç Epoprostenol Dozu | %110 Başlangıç Epoprostenol Dozu |
| 7 | 0 | %110 Başlangıç Epoprostenol Dozu + gereklikçe ilave %5-10'luk artışlar |

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Treprostinil, diyaliz yoluyla atılmaz.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda, başlangıç TREPOKS dozu 0,625 ng/kg/dk ideal vücut ağırlığına düşürülmelidir. Treprostinil, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

TREPOKS'un pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. 16 yaşından küçük hastaların, daha büyük yaşta hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli sayıda pediyatrik hasta içeren klinik çalışma mevcut değildir.

Geriatrik Kullanım

65 yaş ve üstü hastaların, genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli sayıda yaşlı hasta içeren klinik çalışma mevcut değildir. Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçiminde, karaciğer, böbrek fonksiyonları veya kardiyak fonksiyonlarda azalmanın ve eş zamanlı hastalık veya diğer ilaç tedavilerinin sık görüldüğü düşünülerek dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

TREPOKS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Treprostinile veya TREPOKS'un içeriğindeki Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Veno-okluziv hastalığa bağlı PAH,
- Şiddetli sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı dekompanse kalp yetmezliği,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C),
- Aktif gastrointestinal ülser, intrakraniyal kanama, gastrointestinal yaralanma veya diğer gastrointestinal kanama durumları,

- Pulmoner hipertansiyon ile ilgili olmayan, klinik olarak miyokard disfonksiyonu ile ilişkili konjenital veya edinilmiş kapak kusurları,
- Şiddetli koroner kalp hastalığı veya kararsız angina, son 6 ay içinde miyokard enfarktüsü, yakın tıbbi gözetim altında değilse dekompanse kalp yetmezliği, şiddetli aritmiler, son 3 ay içinde serebrovasküler olay (örn. geçici iskemik atak, inme),
- Diğer prostanoidlerle birlikte uygulama.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kateterle ilgili kan dolaşımı enfeksiyonu riski:

Kalıcı bir santral venöz kateter ile harici bir infüzyon pompası kullanılarak uygulanan kronik intravenöz TREPOKS infüzyonları, ölümcül olabilen kan dolaşımı enfeksiyonları (BSI) ve sepsis riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, sürekli subkutan infüzyon tercih edilen uygulama şeklidir.

Harici infüzyon pompası kullanılarak IV treprostiniil uygulanan (n=47) açık etiketli bir çalışmada, yaklaşık 35 hasta yılı süresince kateterle ilişkili 7 hat enfeksiyonu veya 5 yıllık kullanım başına yaklaşık 1 BSI olayı gözlenmiştir. PAH tedavisi için IV treprostiniil kullanan yedi bölgede yapılan bir CDC (Centers for Disease Control and Prevention) araştırmasında, 3 yıllık kullanım başına yaklaşık 1 BSI (herhangi bir pozitif kan kültürü olarak tanımlanır) olayı tespit edilmiştir.

İntravenöz TREPOKS'un yüksek pH'lı bir glisin seyrelticisi ile uygulanması, kateter bakım kılavuzlarıyla birlikte kullanıldığında nötr seyrelticilere (steril enjeksiyonluk su, %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi) kıyasla daha düşük BSI insidansı ile ilişkilendirilmiştir.

İmplant edilebilir pompaya ilişkin açık etiketli bir çalışmada (n=60), yaklaşık 265 hasta yılı süresince implant prosedürüyle ilgili 2 BSI gözlenmiştir.

İlacın aniden kesilmesi veya aniden büyük doz azaltımı sırasında kötüleşen PAH:

TREPOKS'u aniden kesmekten veya TREPOKS dozunu aniden büyük miktarlarda azaltmaktan kaçınılmalıdır, aksi halde PAH semptomları kötüleşebilir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda TREPOKS yavaşça titre edilmelidir çünkü bu hastalar muhtemelen, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara göre daha yüksek sistemik konsantrasyonlara maruz kalacaklardır.

Semptomatik hipotansiyon riski:

Treprostinil, pulmoner ve sistemik bir vazodilatördür. Düşük sistemik arter basıncı olan hastalarda TREPOKS tedavisi semptomatik hipotansiyona neden olabilir.

Kanama riski:

Treprostinil trombosit agregasyonunu inhibe eder ve kanama riskini artırır.

Sodyum içeriği:

Bu tıbbi ürün, flakon başına 76,9 mg sodyum içerir; bu, bir yetişkin için DSÖ tarafından önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının %3,8'ine eşdeğerdir.

Kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar tarafından dikkatle kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP2C8 inhibitörlerinin ve indükleyicilerinin treprostinil üzerindeki etkisi

Treprostinilin, sitokrom P450 (CYP) 2C8 inhibitörleri ve indükleyicileri ile birlikte uygulandığında dozunun ayarlanması gerekebilir. Bir treprostinil (treprostinil diolamin) oral formülasyonu ile yapılan insan farmakokinetik çalışmaları, CYP2C8 enzim inhibitörü gemfibrozil ile birlikte uygulanmasının treprostinile maruziyeti (hem C_{maks} hem de EAA) artırdığını göstermiştir. CYP2C8 enzim indükleyicisi rifampinle birlikte uygulanması, treprostinile maruziyeti azaltır. Treprostinil oral yoldan uygulandığında gözlenen CYP2C8 inhibitörleri veya indükleyicileri ile treprostinil maruziyetindeki değişikliklerin, parenteral yoldan treprostinil uygulandığında gözlenenlere benzer olup olmayacağı belirlenmemiştir.

Gemfibrozil (günde 2 kez 600 mg) ile treprostinil diolamin oral formülasyonunun birlikte uygulanması, sağlıklı yetişkinlerde treprostinilin EAA ve C_{maks} değerlerini iki katına çıkarır. Rifampin (600 mg/gün) ile oral treprostinil diolamin formülasyonunun birlikte uygulanması, treprostinilin EAA'sını % 22 azaltır.

Treprostinilin sitokrom P450 enzimleri üzerindeki etkisi

İnsan hepatik mikrozomlarına ilişkin in vitro çalışmalar, treprostinilin sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A'yı inhibe etmediğini göstermiştir. Ayrıca, treprostinil, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A izoenzimlerini indüklemez.

Diğer ilaçların treprostininil üzerindeki etkileri

Treprostininil diolamin oral formülasyonu ile yapılan insan farmakokinetik çalışmaları, CYP2C8 enzim inhibitörü gemfibrozille birlikte uygulanmasının treprostininile maruziyeti (hem C_{maks} hem de EAA) artırdığını göstermiştir. CYP2C8 enzim indükleyicisi rifampinle birlikte uygulanması, treprostininile maruziyeti azaltır.

Asetaminofen

Sağlıklı gönüllülerde asetaminofen (4 g/gün) ile treprostininilin (oral veya subkutan) birlikte uygulandığı ilaç etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar treprostininilin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.

Esomeprazol

Sağlıklı gönüllülerde esomeprazol (40 mg/gün) ile treprostininilin (oral veya subkutan) birlikte uygulandığı ilaç etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar treprostininilin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.

Bosentan

Sağlıklı gönüllülerde bosentan (250 mg/gün) ile treprostininilin (oral veya subkutan) birlikte uygulandığı ilaç etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar treprostininilin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.

Sildenafil

Sağlıklı gönüllülerde sildenafil (60 mg/gün) ile treprostininilin (oral veya subkutan) birlikte uygulandığı ilaç etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar treprostininilin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.

Varfarin

Treprostininil, varfarinin farmakokinetiğini veya farmakodinamiğini etkilemez. Tek bir 25 mg varfarin dozu verilen sağlıklı gönüllülerde R- ve S- varfarinin farmakokinetiği ve INR, treprostininilin 10 ng/kg/dk'lık bir infüzyon hızında sürekli subkutan infüzyonundan etkilenmemiştir.

Flukonazol

Sağlıklı gönüllülerde flukonazol (200 mg/gün) ile treprostininin (oral veya subkutan) birlikte uygulandığı ilaç etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar treprostininin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Gebelik sırasında tedavide treprostininin kullanımının muhtemel riskleri bilinmediğinden, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda treprostininin kullanımına ilişkin az sayıda vaka raporu olduğundan, ilaca bağlı advers gelişim sonuçlarının görülme riski olduğunu bildirmek için eldeki kanıtlar yetersizdir. Bununla beraber, PAH ile ilişkili olarak anne ve fetüs için riskler söz konusudur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

TREPOKS, yarar/risk değerlendirmesine bakılarak gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsan sütünde treprostininin varlığına, emzirilen çocuk üzerindeki etkisine veya süt üretimi üzerindeki etkilerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Treprostininin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TREPOKS tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TREPOKS tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda doğum eylemi ve doğum üzerinde treprostiniil tedavisine bağlı herhangi bir etki görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Hayvan reme çalışmaları, her zaman insan yanıtını göstermez.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tedaviye başlanması veya doz ayarlaması, semptomatik sistemik hipotansiyon veya baş dönmesini içeren sersemlik hali gibi araç ve makine kullanma yeteneğini bozabilecek istenmeyen etkilerle birlikte olabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Treprostiniilin subkutan infüzyon yoluyla uygulanmasından kaynaklanan infüzyon bölgesinde ağrı ve infüzyon bölgesi reaksiyonu gibi lokal etkilere ek olarak, treprostiniil ile advers reaksiyonlar prostasiklinlerin farmakolojik özellikleri ile ilişkilidir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar MedDRA sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre şu yaklaşımla rapor edilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı
Yaygın : Baş dönmesini içeren sersemlik hali

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan : Göz kapağı demi

Kardiyak hastalıkları

Çok yaygın : Vazodilatasyon
Yaygın : Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Diyare, bulantı

Yaygın olmayan : Dispepsi, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Döküntü

Yaygın olmayan : Kaşıntı, ekzantem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Çene ağrısı

Yaygın : Miyalji, artalji, ekstremitelerde ağrı

Yaygın olmayan : Sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : İnfüzyon bölgesinde ağrı, infüzyon bölgesi reaksiyonu, kanama veya hematom

Yaygın : Ödem, kızarıklık

Yaygın olmayan : İştah azalması, yorgunluk

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Kanama olayları

Trombosit agregasyonu üzerindeki etkileri nedeniyle, treprostnil, PAH'daki kontrollü klinik çalışmalarda burun kanaması ve gastrointestinal (GI) kanama (GI hemoraji, rektal kanama, dış eti kanaması ve melena dahil) insidansındaki artışta gözlemlendiği gibi kanama riskini artırabilir.

Klinik uygulama sırasında gözlenen olaylar

PAH hastalarında yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlara ek olarak, treprostnilin diğer endikasyonlarda onay sonrası kullanımı sırasında şu olaylar tespit edilmiştir; infüzyon bölgesinde enfeksiyon, infüzyon bölgesinde subkutan apse oluşumu, trombositopeni ve kemik ağrısı.

Bilinmeyen büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiklerinden, sıklık tahminleri yapılamaz.

Ek olarak nadiren, maküler veya papüler yaygın döküntüler ve selülit bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

TREPOKS ile doz aşımı belirtileri ve bulguları, doz sınırlayıcı farmakolojik etkilerinin uzantılarıdır ve flushing, baş ağrısı, hipotansiyon, mide bulantısı, kusma ve ishali içerir. Çoğu olay belli bir süre içinde kendi kendini sınırlar ve TREPOKS'un azaltılması veya kesilmesiyle çözülmüştür.

Doz aşımı semptomları yaşayan hastalar, doktorlarına danıştıktan sonra, aşırı doz semptomları düzeline kadar semptomların şiddetine bağlı olarak TREPOKS dozlarını derhal azaltmalıdır. Doz uygulaması tıbbi kontrol altında dikkatle yeniden başlatılmalı ve hastalar semptomların tekrarlaması açısından yakından izlenmelidir.

Treprostininin bilinen bir antidotu yoktur.

Harici bir infüzyon pompası kullanan kontrollü klinik çalışmalarda, 7 hastaya bir miktar aşırı doz uygulanmış ve açık etiketli takip tedavisinde 7 ilave hastaya aşırı doz uygulanmıştır. Bu olaylar TREPOKS'un kazara bolus uygulamasından, pompa programlı uygulama hızındaki hatalardan ve yanlış doz reçete edilmesinden kaynaklanmıştır. Sadece 2 vakada, TREPOKS'un fazla verilmesi, önemli bir hemodinamik soruna neden olmuştur (hipotansiyon, near-senkop).

Bir pediyatrik hastaya, santral venöz kateter yoluyla yanlışlıkla 7,5 mg TREPOKS uygulanmıştır. Flushing, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, hipotansiyon ve birkaç dakika süren bilinç kaybıyla birlikte nöbet benzeri aktivite şeklinde belirti ve bulgular görülmüştür. Hasta daha sonra sağlığına kavuşmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Heparin hariç trombosit agregasyon inhibitörleri

ATC kodu: B01AC21

Etki mekanizması

Treprostinil bir prostasiklin analogudur. Treprostinilin başlıca farmakolojik etkileri, pulmoner ve sistemik arteriyel vasküler yatakların doğrudan vazodilatasyonu ve trombosit agregasyonunun inhibisyonudur.

Farmakodinamik

Hayvanlarda vazodilatör etkiler sağ ve sol ventrikül artyükü azaltır, kalp debisini ve atım hacmini artırır. Diğer çalışmalar, treprostinilin doza bağlı negatif inotropik ve lusitropik etkiye neden olduğunu göstermiştir. Kardiyak iletim üzerinde önemli bir etki gözlenmemiştir.

Treprostinil vazodilatasyon ve taşikardiye neden olur. İnhalasyon yoluyla 84 mcg'ye kadar tek doz treprostinil, QTc üzerinde orta düzeyde ve kısa süreli etkiler yaratır, ancak bu, hızla değişen nabzın bir artefaktı olma eğilimindedir. Subkutan veya intravenöz yollarla uygulanan treprostinil, inhalasyonla oluşturulardan çok daha fazla konsantrasyon oluşturma potansiyeline sahiptir. Treprostinil parenteral olarak uygulandığında QTc aralığı üzerindeki etkisi belirlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Randomize, çok merkezli, kontrollü bir klinik çalışmada, pulmoner endarterektomi sonrası inoperabl, kalıcı veya tekrarlayan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu (CTEPH) olan toplam 105 erkek (%53,3) ve kadın (%46,7) yetişkin hasta (18-88 yaş, ortalama 64 yıl) tedavi edildi. Hastaların, teşvik edilmeyen 6 dakikalık yürüme testinde (6MWT) 150 ila 400 metre ile tanımlanan şiddetli CTEPH'e ve WHO/NYHA sınıflandırmasında fonksiyonel sınıf III veya IV CTEPH'e sahip olmaları gerekiyordu. Hastalar aşağıdaki gibi iki treprostinil tedavi grubuna ayrıldı (toplam 24 hafta boyunca subkutan infüzyonla yüksek dozda tedavi edilen 53 ve düşük dozda tedavi edilen 52 hasta). Yüksek doz grubunda, hastalara ilk 12 hafta boyunca infüzyon pompası yoluyla subkutan olarak yaklaşık 1ng/kg/dk'dan yaklaşık 30 ng/kg/dk'lık hedef doza artan doz ve ardından 12 haftalık stabil perfüzyon uygulandı. Düşük doz grubunda, aynı program izlenecek şekilde hedef doz yaklaşık 3 ng/kg/dk idi.

Birincil etkililik analizi, başlangıçtaki ve 24 hafta sonraki 6MWT verileri arasındaki bireysel farklılığa dayanıyordu. Treprostinin, altı dakikalık yürüme mesafesini (başlangıca karşı ile 24 haftalık tedavi sonucu) yüksek doz grubunda ortalama 45,43 m, düşük doz grubunda ise 3,83 m iyileştirmiştir ($p < 0,05$, ANCOVA). Keşif amaçlı ikincil etkililik ölçümleri, 24 haftalık tedaviden sonra, NYHA fonksiyonel sınıflandırmasının, hemodinamik parametrelerinde (ortalama pulmoner vasküler direnç, ortalama pulmoner arter basıncı, ortalama kardiyak debi ve ortalama kardiyak indeks) ve medyan pro-BNP (beyin natriüretik peptit düzeylerinde) yüksek doz grubu lehine önemli iyileşmeler gösterdi. İki test grubu arasında, başlangıç seviyesine göre % 20'lik 6MWT azalması, NYHA fonksiyonel sınıfının kötüleşmesi ve/veya ek pulmoner hipertansiyona özgü tedavi ihtiyacına sebep olan CTEPH nedeniyle hastaneye yatış olarak tanımlanan "klinik kötüleşme" gösteren hasta sayısında anlamlı fark gözlenmedi. Yüksek doz treprostinin, Borg Dispne Skorunda (6MWT sırasında ölçülen) veya Minnesota Living with Heart Failure Anketi ile değerlendirilen toplam yaşam kalitesi skorunda anlamlı bir değişiklik göstermedi.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

TREPOKS, subkutan infüzyondan sonra nispeten hızlı ve tamamen emilir ve mutlak biyoyararlanımı %100'e yakındır. Kararlı durum konsantrasyonları yaklaşık 10 saat içinde meydana gelmiştir. Ortalama 9,3 ng/kg/dk dozla tedavi edilen hastalarda konsantrasyonlar yaklaşık 2000 ng/L olmuştur.

Dağılım

İnsanlarda, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle treprostininin subkutan veya intravenöz infüzyonunun başlamasından sonraki 15 ila 18 saat içinde ulaşılır. Treprostininin kararlı durum plazma konsantrasyonları, 2,5 ila 125 ng/kg/dk'lık infüzyon hızlarıyla dozla orantılıdır.

Subkutan uygulamayı takiben ortalama görünür eliminasyon yarı ömrü, 6 saatin üzerindeki infüzyonlardan sonra 1,32 ila 1,42 saat, 72 saatin üzerindeki infüzyonlardan sonra 4,61 saat ve en az 3 hafta süren infüzyonlardan sonra 2,93 saat arasında değişmiştir. Treprostinin için ortalama dağılım hacmi 1,11 ila 1,22 l/kg arasında ve plazma klirensi 586,2 ila 646,9 ml/kg/saat arasındadır. Obez kişilerde klirens daha düşüktür ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$).

Subkutan infüzyon yoluyla 2,5 ila 15 ng/kg/dk arasında değişen treprostinin dozları uygulanan 14 sağlıklı gönüllüde yapılan 7 günlük bir kronik farmakokinetik çalışmada, kararlı durum plazma treprostinin konsantrasyonları iki kez pik seviyelere (sırasıyla sabah 1 ve sabah 10'da) ve iki kez dip seviyelere (sırasıyla sabah 7 ve akşam 4'te) ulaşmıştır. Pik konsantrasyonlar, dip konsantrasyonlardan yaklaşık %20 ila %30 daha yüksektir.

Metabolizma

Treprostinin, başlıca CYP2C8 ile olmak üzere, karaciğer tarafından büyük ölçüde metabolize edilir.

Bir in vitro çalışma, treprostininin insan hepatik mikrozomal sitokrom P450 izoenzimlerine (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A) karşı hiçbir inhibitör potansiyelini göstermemiştir.

Ayrıca treprostinin uygulamasının hepatik mikrozomal protein, toplam sitokrom P450 içeriği veya CYP1A, CYP2B ve CYP3A izoenzimlerinin aktiviteleeri üzerinde hiçbir indükleyici etkisi olmamıştır.

Eliminasyon

[¹⁴C] treprostinin kullanan sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, idrar ve feçeste 224 saat boyunca subkutan dozun sırasıyla %78,6'sı ve %13,4'ü bulunmuş olup tek bir ana metabolit gözlenmemiştir. İdrarda, uygulanan dozun %10,2 ila %15,5'i arasında değişen 5 metaboliti tespit edilmiştir ve bu 5 metabolit, toplamda uygulanan dozun %64,4'ünü oluşturmuştur. Metabolitlerin 3'ü, 3-hidroksiloktil yan zincirinin oksidasyonunun ürünüdür, biri glukurokonjugat türevidir (treprostinin glukuronid) ve biri tanımlanamamıştır. Tanımlanan metabolitlerin aktivitesinin olmadığı görülmektedir. Uygulanan dozun sadece %3,7'si değişmemiş olup ana ilaç olarak idrarda geri kazanılmıştır.

Treprostininin eliminasyonu (subkutan uygulamayı takiben) bifazik olup, iki kompartmanlı bir model kullanılarak yaklaşık ölçülen 4 saatlik bir terminal eliminasyon yarı ömrü vardır. 70 kg'lık bir kişi için sistemik klirens yaklaşık 30 L/saat'tir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Sürekli subkutan TREPOKS farmakokinetiği, 2,5 ila 125 ng/kg/dk'lık doz aralığında (yaklaşık 260 pg/mL ila 18,250 pg/mL'lik plazma konsantrasyonlarına karşılık gelir) doğrusaldır ve iki

kompartmanlı bir modelle tanımlanabilir. 125 ng/kg/dk'dan daha yüksek infüzyon hızlarında doz orantılılığı çalışılmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Diyaliz gerektiren şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (n=8), diyaliz öncesi ve sonrası tek 1 mg dozda oral treprostiniil uygulanması, sağlıklı deneklere kıyasla önemli ölçüde değişmeyen bir EAA_{0-inf} ile sonuçlanmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Portopulmoner hipertansiyonu ve hafif (n=4) veya orta (n=5) şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 150 dakika boyunca 10 ng/kg/dk'luk subkutan dozda treprostiniilin $EAA_{0-24\text{ saat}}$ 'i sağlıklı gönüllülere kıyasla sırasıyla %260 ve %510 artmıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klirens, sağlıklı yetişkinlere kıyasla %80'e kadar azalmıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlı hastalar:

Havuzlanmış çalışmaların çok değişkenli bir analizinde, ≥ 65 yaş grubundaki hastalarda treprostiniil plazma klirensinde küçük bir azalma olmuştur. Bununla birlikte, çoğu yayın, ya sağlıklı gönüllüleri ya da PAH'lı hastaları ele almıştır. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastaları nadiren tanımlanmıştır. Hiçbir yayında yaş sınıflandırması yapılmamıştır. Farmakokinetik parametreler üzerine sadece birkaç çalışma bildirildiği için, hem kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon endikasyonu hem de farmakokinetik veriler üzerine hiçbir çalışma rapor edilmediğinden, yaşlı hastalarda treprostiniilin farmakokinetiği hakkında hiçbir bilgi mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi ile ilgili geleneksel çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

13 ve 26 haftalık çalışmalarda, treprostiniil sodyumun sürekli subkutan infüzyonları, sıçanlarda ve köpeklerde infüzyon bölgesi reaksiyonlarına (ödem/eritem, kitle/şişlik, ağrı/dokunma duyarlılığı) neden olmuştur. ≥ 300 ng/kg/dk treprostiniil uygulanan köpeklerde şiddetli klinik etkiler (hipoaktivite, bulantı, ishal ve infüzyon bölgesinde ödem) ve ölüm (bağırsak intusepsiyon ve rektal prolapsus ile

ilişkili) gözlenmiştir. Bu hayvanlarda 7,85 ng/mL'lik ortalama kararlı durum plazma treprostiniil seviyeleri ölçülmüştür. Bu sıradaki plazma seviyeleri, >50 ng/kg/dk'da treprostiniil infüzyonları ile tedavi edilen insanlarda elde edilebilir.

Sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarıında test edilen herhangi bir doz için treprostiniile sürekli olarak yeterli maruziyet kanıtlanmadığıından, bu çalışmaları doğurganlık, doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim üzerindeki olası etkiler açısından yetersiz olabilir.

Treprostiniil'in kanserojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

m-Cresol

Sodyum sitrat

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit/ Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmalarıının olmaması nedeniyle, bu tıbbi ürün, yüksek pH'lı glisin seyreltici, steril enjeksiyonluk su veya %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.6).

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Açılmamış flakonlar: 25 °C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj:

Renksiz, 20R Tip I cam flakonlar, 20 mm gri klorobütil teflon kaplı tıplar ve 20 mm yeşil renkli plastik başlıklı alüminyum flip-off kapaklar kullanılarak kapatılmıştır.

Sekonder ambalaj:

İçerisinde 1 adet flakon bulunan, baskılı karton kutularda, hasta kullanma talimatı ile birlikte satışı sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

TREPOKS, devam eden subkutan infüzyonla uygulanıyorsa seyreltilmeden kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). 37°C’de 72 saate kadar stabildir.

TREPOKS, intravenöz infüzyonla uygulanıyorsa, yüksek pH’lı glisin seyreltici, steril enjeksiyonluk su veya %0,9’luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). 40°C’de 48 saate kadar stabildir.

TREPOKS, steril enjeksiyonluk su ve %0,9’luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltiğinde 4 saat oda sıcaklığında, 24 saat 2-8 °C’de buzdolabında stabildir.

Seyreltilmiş TREPOKS, 0,004 mg/mL (4.000 ng/mL) kadar düşük konsantrasyonlarda yüksek pH’lı glisin seyreltici kullanılarak 14 güne kadar saklandığında oda sıcaklığında stabildir.

TREPOKS açıldıktan sonra 30 gün içerisinde kullanılmalı, kullanılmayan flakonlar atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Centurion İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Sarıyer /İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/440

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 08.11.2023

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ