

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOLSİTAR 1,5 mg infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir şişede 1,5 mg epoprostenole eşdeğer epoprostenol sodyum içerir.

Hazırlanmış konsantre çözeltinin her bir mililitresinde 30,000 nanogram epoprostenol (epoprostenol sodyum olarak) bulunur.

Yardımcı maddeler:

SOLSİTAR 1,5 mg İnfüzyonluk Çözelti Tozu

Sodyum klorür.....2,89 mg/ flakon

SOLSİTAR 1,5 mg Enjeksiyon için Liyofilize Toz Çözücüsü

Sodyum klorür.....56,14 mg/ flakon

SOLSİTAR 1,5 mg Rekonstitüsyon Çözeltisi

Sodyum klorür.....59 mg/ flakon

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

SOLSİTAR 1,5 mg İnfüzyonluk Çözelti Tozu

Beyaz, beyaza yakın renkte liyofilize toz.

SOLSİTAR 1,5 mg Enjeksiyon için Liyofilize Toz Çözücüsü

Berrak, renksiz çözelti (pH 10,2-10,8)

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SOLSİTAR aşağıdaki durumlarda endikedir:

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

SOLSİTAR, DSÖ Fonksiyonel Sınıf III-IV semptomları olan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) hastaların (idiyopatik ya da kalıtımla geçebilen PAH ve bağ dokusu hastalıklarıyla ilişkili PAH) egzersiz kapasitelerini iyileştirmek için endikedir (bz. Bölüm 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi

SOLSİTAR yalnızca intravenöz sürekli infüzyon ile kullanım için endikedir.

Tedavi yalnızca pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Kısa süreli (akut) doz bulma:

Bu işlem yeterli resüsitasyon olanaklarına sahip bir hastanede gerçekleştirilmelidir.

Uzun vadeli infüzyon hızını belirlemek için, periferik ya da santral bir venöz yol aracılığıyla kısa süreli doz bulma işlemi uygulanmalıdır. İnfüzyona 2 nanogram/kg/dak hızda başlanır ve maksimum hemodinamik yarara veya doz sınırlayıcı farmakolojik etkilere ulaşılan kadar her 15 dakikada bir 2 nanogram/kg/dak'lık doz artışı yapılır.

Başlangıçtaki 2 nanogram/kg/dak'lık infüzyon hızı tolere edilmediğinde, hasta tarafından tolere edilen daha düşük bir doz belirlenmelidir.

Uzun vadeli sürekli infüzyon:

Uzun vadeli sürekli SOLSİTAR infüzyonu bir santral venöz kateter aracılığıyla uygulanmalıdır. Santral kateter takılana kadar geçici periferik iv infüzyonlar kullanılabilir. Uzun vadeli infüzyonlara başlarken kullanılması gereken doz, kısa süreli doz bulma döneminde tolere edilen maksimum infüzyon hızından 4 nanogram/kg/dak daha az olmalıdır. Eğer maksimum tolere edilen infüzyon hızı 5 nanogram/kg/dak veya daha az ise, o zaman uzun vadeli infüzyon 1 nanogram/kg/dak'dan başlatılmalıdır.

Doz ayarları:

Uzun vadeli infüzyon hızındaki değişik yaparken hastanın pulmoner arteriyel hipertansiyon semptomlarında direnç, nüks ya da kötüleşme olup olmadığı veya aşırı SOLSİTAR dozlarına bağlı advers reaksiyon gelişip gelişmediği dikkate alınmalıdır.

Genellikle uzun vadede başlangıç dozunda artış ihtiyacı beklenmelidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon semptomları direnç gösterirse veya iyileşmenin ardından nüks ederse doz artışı düşünölmelidir. İnfüzyon hızları klinik yanıtı değerlendirmek için yeterli aralıklarla ve 1-2 nanogram/kg/dak'lık artışlarla yükseltilmelidir; bu aralıklar en az 15 dakika olmalıdır. Yeni bir infüzyon hızı saptandıktan yeni dozun tolere edildiğinden emin olmak için hasta gözlenmeli, ayakta ve yatarken kan basıncı ve kalp hızı birkaç saat izlenmelidir.

Uzun vadeli infüzyon sırasında, doz bulma dönemindekine benzeyen ve dozla bağlantılı olan farmakolojik olaylar gelişmesi durumunda infüzyon hızının azaltılması gerekebilse de, advers reaksiyonlar kimi zaman doz ayarlaması yapılmadan da iyileşebilmektedir. Doz sınırlayıcı etkiler ortadan kalkana kadar, 2 nanogram/kg/dak'lık basamaklarla her 15 dakikada bir (veya daha uzun aralıklarla) aşamalı olarak doz azaltması yapılmalıdır. Potansiyel fatal rebound etkisi riskinden ötürü (bkz. Bölüm 4.4) SOLSİTAR'ın aniden kesilmesi veya infüzyon hızında aniden büyük azaltma yapılmasından kaçınılmalıdır. Yaşamsal tehlike doğuran durumlar hariç (örn. Bilinçsizlik, kolaps vs) SOLSİTAR'ın infüzyon hızları yalnızca bir hekimin gözetiminde ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

SOLSİTAR intravenöz enjektabl çözeltinin hazırlanması:

Gerçek zamanlı olarak hazırlanan çözeltiler oda sıcaklığında kullanıldıklarında (15 ile 25°C arasında) uygulama süresi 8 saati aşmamalıdır. Çözeltiler 25°C'nin altında ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Hazırlanmış SOLSİTAR çözeltisi oda sıcaklığında kullanmadan önce 2 ile 8°C arasında buzdolabında en fazla 40 saat süreyle saklanabilir.

Hazırlanmış çözelti uygulamadan önce incelenmelidir. Renk değişikliği ya da parçacık içeriyorsa kullanılmamalıdır.

Uygulama öncesi tıbbi ürünün hazırlanması ve seyreltilmesiyle ilgili daha fazla talimat için bkz. Bölüm 6.6.

Çözücüsü ile hazırlanan epoprostenol çözeltisi, polietilen tereftalat veya polietilen tereftalat glikol içeren herhangi bir hazırlama veya uygulama materyali ile kullanılmamalıdır. SOLSİTAR bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Özel bir kullanımı yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Özel bir kullanımı yoktur.

Pediyatrik popülasyon

18 yaş altındaki çocuklarda SOLSİTAR'ın etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki kişilerde pulmoner arteriyal hipertansiyon için SOLSİTAR kullanımına ilişkin spesifik bilgi mevcut değildir. Genel olarak yaşlı hastalarda hepatik, renal (pulmoner arteriyal hipertansiyon durumunda) ya da kardiyak fonksiyonların sıklıkla azalmış olduğu ve eşzamanlı hastalık ya da ilaç kullanımı olabileceği akılda bulundurularak, doz seçimi özenle yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

SOLSİTAR aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye/yardımcı maddelere ya da bölüm 6.1'de listelenmiş bileşenlerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Ağır sol ventrikül disfonksiyonundan kaynaklanan konjestif kalp yetmezliği
- SOLSİTAR doz bulma döneminde pulmoner ödem gelişen hastalarda kronik olarak kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hazırlanmış infüzyon çözeltisinin son pH değeri yüksek olduğundan, uygulama sırasında ekstrasvazyon ve buna bağlı doku hasarı riskinden kaçınılmalıdır.

SOLSİTAR, platet agregasyonunun potent bir inhibitörü olduğundan, özellikle kanama açısından başka risk faktörü olan hastalarda, hemorajik komplikasyon riskindeki artış dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

SOLSİTAR güçlü bir pulmoner ve sistemik vazodilatördür. İnfüzyon sırasında ortaya çıkan kardiyovasküler etkiler uygulamanın sonunda 30 dakika içinde kaybolur.

SOLSİTAR uygulaması sırasında aşırı hipotansiyon gelişmesi durumunda doz azaltılmalı ya da infüzyon kesilmelidir. Aşırı doza bağlı olarak çok yoğun hipotansiyon ve bilinç kaybı gelişebilir (bkz. Bölüm 4.9).

SOLSİTAR uygulaması sırasında kan basıncı ve hızı takip edilmelidir.

SOLSİTAR kalp hızını azaltabilir ya da arttırabilir. Bu değişikliğin bazal kalp hızı ve uygulanan SOLSİTAR konsantrasyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

SOLSİTAR'ın kalp hızı üzerindeki etkileri kardiyovasküler refleksleri etkileyen ilaçların eş zamanlı kullanımına bağlı olarak maskelenebilir.

Koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde son derece dikkatli olunmalıdır.

Serum glukoz düzeylerinde artış bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu bazı hastalarda doz bulma döneminde pulmoner ödem gelişmiştir; bu durum pulmoner veno-oklüzif hastalıkla ilişkili olabilir. Doz başlatma aşamasında pulmoner ödem gelişen hastalarda SOLSİTAR kronik olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Yaşamsal tehlike doğuran durumlar hariç, infüzyonun aniden bırakılması ya da kesintiye uğratılmasından kaçınmak gerekir. Terapinin aniden kesilmesi rebound pulmoner arteriyel

hipertansiyon tetikleyip baş dönmesi, asteni, dispne artışı gibi etkilere ve ölüme neden olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

SOLSİTAR küçük, portatif bir infüzyon pompası kullanılarak kalıcı santral venöz kateter yoluyla sürekli infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Bu nedenle SOLSİTAR tedavisi sırasında hastanın steril ilaç hazırlama ve ilaç uygulama ilkelerine, kalıcı santral venöz kateter bakımına ve yoğun ve sürekli hasta eğitimine bağlılık göstermesi gereklidir.

İlaç hazırlığı ve kateter bakımında steril tekniklere uyulmalıdır. SOLSİTAR uygulamasındaki küçük kesintiler bile hızlı semptomatik kötüleşmeye yol açabilir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon için SOLSİTAR uygulaması yönünde karar verilirken, hastanın SOLSİTAR tedavisine uzun süre ihtiyaç duyabileceğini (belki de yıllar süren tedavi) anlaması ve hastanın kalıcı iv kateter ve infüzyon pompası bakımını kabullenme ve yerine getirme becerisini dikkate almak gereklidir.

Çözücüde koruyucu madde yoktur; bu nedenle şişe yalnızca bir kez kullanılmalı ve ardından imha edilmelidir.

Bu tıbbi ürünün rekonstitüye çözeltisinin sodyum içeriği yaklaşık olarak 59 miligramdır. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eş zamanlı antikoagülan tedavi uygulanan hastalara SOLSİTAR verildiğinde, standart antikoagülan takip önerilir.

Diğer vazodilatörlerin eş zamanlı kullanımı sırasında SOLSİTAR'ın vazodilatör etkileri artabilir.

Diğer prostaglandin analogları için de bildirildiği gibi, SOLSİTAR hepatik t-PA (doku plazminojen aktivatörü) klerensini arttırarak t-PA'nın trombolitik etkililiğini azaltabilir.

Trombosit agregasyonunu etkileyen NSAİİ veya diğer ilaçların eş zamanlı kullanımı sırasında SOLSİTAR'ın kanama riskini attırma potansiyeli vardır.

Digoksin kullanan hastalarda, SOLSİTAR tedavisi başlatıldıktan sonra digoksin konsantrasyonlarında artış görülebilir; bu durum her ne kadar geçici olsa da, digoksin toksisitesine yatkın hastalarda klinik önem taşıyabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerine veri yoktur.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda SOLSİTAR kullanımına ilişkin sınırlı veri vardır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Alternatif ilaçların mevcut olmadığı dikkate alınır, gebelik sırasındaki bilinen pulmoner arteriyel hipertansiyon riskine rağmen, gebeliğini sürdürmeyi seçen kadınlarda SOLSİTAR kullanılabilir.

Laktasyon dönemi:

SOLSİTAR ya da metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen çocukta risk olasılığı dışlanamaz. SOLSİTAR tedavisi sırasında emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İnsanlarda SOLSİTAR'ın fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur. Hayvanlardaki reproduktif çalışmalarda fertilite üzerinde etki saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve tedavisi taşıt ve makine kullanma becerisini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik denemeler ve pazarlama deneyimlerinde elde edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre verilmiştir.

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)

Enfeksiyon ve Enfestasyonlar	
Yaygın	Sepsis, septisemi (çoğunluğu SOLSİTAR için kullanılan uygulama sistemiyle ilişkili) ¹
Kan ve Len Sistemi Hastalıkları	
Yaygın	Trombosit sayısında azalma, değişik bölgelerde kanama (örn. Pulmoner, gastrointestinal, epistaksis, intrakraniyal, işlem sonrası, retroperitoneal)
Bilinmiyor	Splenomegali, hipersplenizm
Endokrin Hastalıkları	
Çok seyrek	Hipertiroidizm
Psikiyatrik Hastalıklar	
Yaygın	Anksiyete, sinirlilik
Çok seyrek	Ajitasyon
Sinir Sistemi Hastalıkları	
Çok yaygın	Baş ağrısı
Kardiyak Hastalıklar	
Yaygın	Taşikardi ² , bradikardi ³
Bilinmiyor	Yüksek debili kalp yetmezliği
Vasküler Hastalıklar	
Çok yaygın	Yüzde kızarıklık (anestezi altındaki hastalarda bile görülmüştür)
Yaygın	Hipotansiyon
Çok seyrek	Solukluk

Bilinmiyor	Assit
Solunum,göğüs bozuklukları ve mediastinal Hastalıkları	
Bilinmiyor	Pulmoner ödem
Gastrointestinal Hastalıklar	
Çok yaygın	Bulantı, kusma, ishal
Yaygın	Kimi zaman abdominal rahatsızlık olarak bildirilen abdominal kolik
Yaygın olmayan	Ağız kuruluğu
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	Döküntü
Seyrek	Terleme
Kas-İskelet Sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları	
Çok yaygın	Çene ağrısı
Yaygın	Artralji
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesindeki Hastalıklar	
Çok yaygın	Ağrı (tanımlanmamış)
Yaygın	Enjeksiyon bölgesinde ağrı *, göğüs ağrısı
Seyrek	Lokal enfeksiyon *
Çok seyrek	İnfüzyon bölgesinde eritem *, uzun iv kateter tıkanıklığı *, ileri derecede halsizlik, göğüste sıkışma hissi
Tetkikler	
Bilinmiyor	Kan glukozunda artış
* SOLSİTAR için kullanılan uygulama sistemiyle ilişkili	
¹ Her zaman patojenik kabul edilmeyen organizmalara bağlı (micrococcus dahil) kateter enfeksiyonları bildirilmiştir.	
² 5 nanogram/kg/dak ve altındaki dozlarda Epoprostenol'e yanıt olarak taşikardi bildirilmiştir.	
³ Sağlıklı gönüllülerde 5 nanogram/kg/dak'nın üzerindeki Epoprostenol dozlarında bazen ortostatik hipotansiyonun eşlik ettiği bradikardi görülmüştür. Sağlıklı bilinçli gönüllülerde 30 nanogram/kg/dak'ya eşdeğer iv Epoprostenol dozları sonrasında sistolik ve diyastolik kan basıncında belirgin azalmayla ilişkili bradikardi gözlenmiştir.	

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

Doz aşımının başlıca olası özelliği hipotansiyondur.

Genellikle SOLSİTAR doz aşımı sonrası görülen olaylar, ilacın farmakolojik etkilerinin aşırı belirginleşmesiyle ilişkilidir (örn. Hipotansiyon ve hipotansiyona bağlı komplikasyonlar).

Doz aşımı durumunda doz azaltılmalı ya da infüzyon kesilmeli ve gerekli destekleyici tedaviye başlanmalıdır; örn. Plazma hacmini arttırmak ve/veya pompa akımını ayarlamak gibi.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik Ajanlar; trombosit agregasyon inhibitörleri (heparin hariç)

ATC kodu: B01AC09

Etki mekanizması:

Epoprostenol Sodyum, kan damarlarının intima tabakası tarafından üretilen doğal bir prostaglandin olan epoprostenolün monosodyum tuzudur. Epoprostenol bilinen en güçlü trombosit agregasyon inhibitörüdür. Ayrıca güçlü bir vazodilatördür.

Epoprostenole bağlı etkilerin çoğu adenilat siklazın uyarılması yoluyla gerçekleşir; bu uyarı sonucunda intraselüler siklik adenozin 3'a' monofosfat (cAMP) düzeyleri artar. İnsan trombositlerinde adenilaz siklaz üzerinde uyarıcı etki ve sonrasında da fosfodiesteraz aktivasyonu tanımlanmıştır. cAMP düzeylerindeki artış kalsiyumun uzaklaştırılmasını uyararak intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu düzenler ve böylelikle sitoplazmik kalsiyumdaki azalmaya bağlı olarak trombosit agregasyonu inhibe olur. Sitoplazmik kalsiyum trombositlerin şeklindeki değişikliklerden, trombosit agregasyonundan ve salıverme reaksiyonundan sorumludur.

Farmakodinamik etkiler

30 dakika süreyle 4 nanogram/kg/dak'lık infüzyon kalp hızı ya da kan basıncı üzerinde belirgin etkiye yol açmamıştır. Ancak bu düzeylerde yüzde kızarıklık olabilir.

15 dakikaya kadar intravenöz epoprostenol infüzyonunun kardiyak indeks (CI) ve vurucu hacminde (SV) dozla ilişkili artışa yol açtığı ve pulmoner vasküler direnç (PVR), total pulmoner direnç (TPR) ve ortalama sistemik arteriyel basınçta (SAPm) dozla ilişkili azalmaya neden olduğu bulunmuştur. PPH'li hastalarda epoprostenolün ortalama pulmoner arter basıncı (PAPm) üzerindeki etkileri değişken fakat küçüktür.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

İdiyopatik ya da kalıtsal PAH hastalarında kronik sürekli epoprostenol infüzyonunun etkisi 8 ve 12 hafta süreli iki prospektif, açık, randomize çalışmada değerlendirilmiştir (sırasıyla N=25 ve N=81). Bu çalışmalarda epoprostenol artı konvansiyonel tedavi ile tek başına konvansiyonel tedavi karşılaştırılmıştır. Uygulanan konvansiyonel tedaviler değişkendir ve aşağıdakilerin bazılarını ya da tümünü içermiştir: neredeyse tüm hastalarda antikoagülanlar; hastaların ½'si ile 2/3'ünde oral vazodilatörler, diüretikler ve digoksin; ve hastaların yaklaşık yarısında oksijen takviyesi. New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıfı II olan 2 hasta dışında diğer tüm hastalar ya Sınıf III ya da IV'tür. Bu 2 çalışmada benzer sonuçlar alındığından, birleştirilmiş bulgular tanımlanmaktadır. Konvansiyonel terapi ve epoprostenol artı konvansiyonel terapi gruplarında başlangıçta birleştirilmiş 6 dakika yürüme testi için medyan değerler sırasıyla 266 ve 301 metredir.

Kronik epoprostenol tedavisi görmeyenlerle karşılaştırıldığında kronik epoprostenol tedavisi uygulanan hastalarda aşağıdaki parametrelerde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır: kardiyak indeks (0,33'e karşı - 0,12 L/dak/m²), vuru hacmi (6,01'e karşı -1,32 ml/atım), arteriyel oksijen saturasyonu (%1,62'ye karşı %-0.85), ortalama pulmoner arter basıncı (-5,39'a karşı 1,45 mmHg), ortalama sağ atrium basıncı (-2,26'ya karşı 0,59 mmHg), total pulmoner direnç (-4,52'ye karşı 1,41 Wood U), pulmoner vasküler direnç (-3,60'a karşı 1,27 Wod U) ve sistemik vasküler direnç (-4,31'e karşı 0,18 Wood U). İki grup arasında ortalama sistemik arter basıncı açısından anlamlı farklılık belirlenmemiştir

(-4,33'e karşı -3,05 MMhg). Açık, randomize olmayan bir çalışmada en az 36 ay süreyle epoprostenol uygulandığında da bu hemodinamik iyileşmelerin korunduğu gözlenmiştir.

Tek başına konvansiyonel terapi (N=54) uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında 8 ya da 12 hafta süreyle konvansiyonel terapiye ek olarak sürekli intravenöz epoprostenol alan hastalarda (N=52) 6MWT ile ölçülen egzersiz kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.001$) iyileşme kaydedilmiştir (kombine 8 ve 12 haftalık tedaviler için başlangıca göre değişim -medyan: -4'e karşı 49 metre; ortalama: -4'e karşı 55 metre). Terapinin daha ilk haftasından itibaren iyileşme gözlenmiştir. On-iki haftalık çalışmanın tedavi periyodunun sonunda, NYHA Fonksiyonel Sınıf III ve IV hastalarda sağ kalım iyileşmiştir. Tek başına konvansiyonel terapi uygulanan hastaların %20'si (8/40) ölmüş, epoprostenol kullanan 41 hastada ise hiç ölüm kaydedilmemiştir ($p=0,003$).

Prospektif, açık, randomize, 12 hafta süreli bir çalışmada PAH/SSD'li hastalarda kronik sürekli epoprostenol infüzyonları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada epoprostenol artı konvansiyonel terapi (N=56) ile tek başına konvansiyonel terapi (N=55) karşılaştırılmıştır. NYHA fonksiyonel sınıfı II olan 5 hasta dışında, tüm hastalar Sınıf III ya da IV'tür. Uygulanan konvansiyonel tedaviler değişkendir ve aşağıdakilerin bazılarını ya da tümünü içermiştir: neredeyse tüm hastalarda antikoagülanlar; hastaların üçte ikisinde oksijen takviyesi ve diüretikler, hastaların %40'ında oral vazodilatörler ve üçte birinde digoksin. Çalışmanın primer etkililik sonlanım noktası 6MWT'deki iyileşmedir. Başlangıçtaki medyan değerler konvansiyonel terapi ve epoprostenol artı konvansiyonel terapi gruplarında sırasıyla 240 ve 270 metre olarak belirlenmiştir. Kronik epoprostenol almayan hastalarla karşılaştırıldığında, kronik epoprostenol alan hastalarda 12 hafta sonra GA değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış kaydedilmiş, PAPm, RAPm, PVR ve SAPm değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydedilmiştir.

On iki haftalık terapide, tek başına konvansiyonel terapi ile karşılaştırıldığında epoprostenol artı konvansiyonel terapi grubundaki 6MWT testinde başlangıca göre anlamlı ($p < 0,0001$) bir farklılık görülmüştür: medyan -36,0 metreye karşılık 63,5 metre; ortalama -40,7 metreye karşılık 42,9 metre. Bazı hastalarda daha terapinin ilk haftasının sonunda iyileşmeler gözlenmeye başlanmıştır. Borg Dispne İndeksi ile yapılan ölçümlerin de gösterdiği gibi egzersiz kapasitesindeki artışa ek olarak dispnede anlamlı iyileşme de gözlenmiştir. On ikinci

haftada NYHA fonksiyonel sınıfında iyileşme görülen hastaların oranı epoprostenol grubunda %41 iken (21/51), tek başına konvansiyonel terapi grubunda hiçbir hastanın NYHA

sınıfı iyileşmemiştir. Ancak NYHA fonksiyonel sınıfında herhangi bir iyileşme olmayan hastaların oranı her iki grupta da daha fazla bulunmuş (epoprostenol ile 28/51 (%55) ve tek başına konvansiyonel terapi grubunda 35/48 (%73)), ve epoprostenol grubundaki hastaların %4'ünde (2/51) ve tek başına konvansiyonel terapi grubundaki hastaların %27'sinde (13/48) kötüleşme saptanmıştır.

Tek başına konvansiyonel terapi alanlarla karşılaştırıldığında, epoprostenol kullanan PAH/SSD hastalarında 12 haftalık sürede sağ kalım açısından istatistiksel farklılık belirlenmemiştir. Tedavi döneminin sonunda epoprostenol alan hastaların %7'si (4/56) ve konvansiyonel terapi alan hastaların %9'u (5/55) ölmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim

Kimyasal açıdan stabil olmaması, yüksek etki gücü ve kısa yarılanma ömründen ötürü epoprostenol biyolojik sıvılarda kesin ve doğru biçimde ölçülmeye uygun olmadığı belirlenmiştir.

Dağılım

İntravenöz yolla uygulanan epoprostenol kandan dokulara hızla dağılır.

Biyotransformasyon

Normal fizyolojik pH ve sıcaklıkta, epoprostenol kendiliğinden 6-okso-prostaglandin F1 alfa'ya parçalanır; ancak enzimatik yolla başka ürünlere yıkım da söz konusudur.

İnsanlara radyoaktif işaretli epoprostenol uygulamasından sonra en az 16 metabolit bulunmuş ve bunların 10'unun yapısı belirlenmiştir.

Pek çok diğer prostaglandinin tersine epoprostenol pulmoner dolaşımdan geçerken metabolize olmamaktadır.

Eliminasyon

İnsanda 6-okso-prostaglandin F1 alfa'ya spontan yıkımın yarılanma ömrünün 6 dakikadan daha fazla olması beklenmez ve hatta bu sürenin 2-3 dakika gibi kısa bir süre olması da

mümkündür; bu tahminler insan tam kanında epoprostenol *in vitro* yıkım hızına dayanmaktadır.

İnsanlara radyoaktif işaretli epoprostenol uygulamasının ardından, idrarda ve feçeste radyoaktivitenin sırasıyla %82 ve %4'ü geri kazanılmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve reproduksiyon/ gelişim toksisitesini içeren konvansiyonel farmakolojik güvenlilik çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir. Hayvanlarda epoprostenol'ün karsinojenik potansiyelini değerlendirmeye yönelik uzun süreli çalışma düzenlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

İnfüzyon çözeltisi için toz:

Glisin

Mannitol

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)

Enjeksiyonluk su

Parenteral kullanım için çözücü:

Glisin

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün bölüm 4.2'de belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Çözücüsü (pH 10,2-10,8) ile hazırlanan epoprostenol çözeltisi, polietilen tereftalat (PET) veya polietilen tereftalat glikol (PETG) içeren herhangi bir hazırlama veya uygulama materyali ile kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

İnfüzyonluk çözelti tozu:

Şişeler 25°C altında saklanmalıdır. Işıktan koruyunuz. Kuru yerde saklayınız. Dondurmayın. Orijinal kutusunda saklayın.

Parenteral kullanım için çözücü:

Çözücü 25°C altında saklanmalıdır. Işıktan koruyunuz. Dondurmayın. Orijinal kutusunda saklayın. Çözücüde koruyucu bulunmadığından, açılan şişe yalnızca bir kez kullanılmalı ve ardından atılmalıdır.

Hazırlama ve seyreltme işlemi kullanımdan hemen önce gerçekleştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2, bölüm 6.3 ve bölüm 6.6).

Pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisi için yeni hazırlanmış SOLSİTAR çözeltileri 25°C'de 8 saat içinde kullanılmalı veya 2-8°C arasında 40 saate kadar saklanılarak kullanılmalıdır. İnfüzyon pompasının soğuk torba kullanımına olanak tanıdığı durumlarda, soğuk torbanın gün içinde gerektiği kadar değiştirilmesi şartıyla, çözelti 24 saatlik bir dönem içinde de kullanılabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İnfüzyonluk çözelti tozu:

Saydam, renksiz, Tip I cam şişe.

Parenteral kullanım için çözücü:

2 adet 50 mL'lik şeffaf cam flakon.

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

Kullanılmayan her türlü tıbbi ürün veya atık materyal yerel düzenlemelere uygun şekilde imha edilmelidir.

Kasette sıcaklık değişikliklerini önlemek için infüzyon pompasının ciltle uzun süreli temas halinde taşınmaması önerilmektedir.

SOLSİTAR çözeltisinin stabilitesi pH'ya bağlıdır. Liyofilize SOLSİTAR'ın hazırlanması için yalnızca birlikte verilen çözücü kullanılmalıdır ve belirtilen oranda ek seyreltme işlemleri için yalnızca önerilen infüzyon çözeltileri kullanılmalıdır; aksi durumda pH değerini korumak mümkün olmayabilir.

SOLSİTAR'ın sulandırılması ve seyreltilmesi, ideal olarak klinik kullanımdan hemen önce, aseptik teknik kullanılarak yapılmalıdır.

Çözücü (pH 10,2-10,8) ile hazırlanan epoprostenol çözeltisi, PET veya PETG içeren herhangi bir hazırlanan ilaç veya uygulama materyali ile kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.2). Firma içi test ve yayınlanmış literatürdeki mevcut verilere dayanarak, uyumlu olması muhtemel olan hazırlanan ilaç veya uygulama materyali aşağıdakileri içerir:

- Modifiye akrilik
- Akrilonitril bütadien stiren (ABS)
- Siklik olefin polimeri
- Poliamid
- Polietersülfon
- Polietilen
- Poliizopren
- Poliolefin
- Polipropilen
- Politetrafloroetilen (PTFE)
- Poliüretan
- Polivinil klorür (PVC) (bis (2-etilheksil) ftalat [DEHP] ile plastikleştirilmiştir)
- Poliviniliden flüorür (PVDF)
- Silikon

SOLSİTAR 50 mL ve 100 mL rezervuarı olan, epoprostenol tedavisine uygun pompalarla kullanılır.

Sulandırma, seyreltme ve infüzyon hızının hesaplanması:

İnfüzyon hazırlığı ve infüzyon hızı hesaplama esnasında özellikle dikkatli olunmalıdır. Aşağıda verilen prosedür dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Sulandırma ve seyreltme aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Başlangıçta parenteral kullanım çözücü içeren bir kutu kullanılmalıdır. Kronik SOLSİTAR terapisi sırasında çözeltinin son konsantrasyonu 1,5 mg liyofilize SOLSİTAR eklenerek arttırılabilir.

Çözeltinin son konsantrasyonunu arttırmak için başlangıç paketine dahil edilen aynı miktardaki şişeler kullanılmalıdır.

Hazırlama işlemi:

1. Hazırlama için yalnızca temin edilen çözücüyü kullanınız.
2. Yaklaşık 10 ml çözücüyü steril bir şırıngaya çekiniz, liyofilize SOLSİTAR toz içeren şişeye enjekte ediniz ve toz çözülene kadar hafifçe sallayınız.
3. Oluşan SOLSİTAR çözeltisini şırıngaya çekiniz, geri kalan çözücü hacminin içine yeniden enjekte ediniz ve iyice karıştırınız.

Konsantre çözelti olarak adlandırılan bu çözeltide şimdi 30,000 nanogram/ml SOLSİTAR bulunmaktadır.

Kullanımdan önce ek seyreltme yapılması için yalnızca bu konsantre çözelti kullanılmalıdır. İntravenöz infüzyon için 1,5 mg SOLSİTAR toz 50 ml çözelti ile hazırlandığında, son enjeksiyonun pH değeri yaklaşık 10,5 ve sodyum iyon içeriği yaklaşık 59 mg'dır.

Seyreltme:

SOLSİTAR pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde konsantre çözelti olarak veya seyreltilmiş formda kullanılabilir. Hazırlanmış SOLSİTAR'ı daha da seyreltmek gerektiğinde yalnızca temin edilen çözücü kullanılmalıdır. SOLSİTAR'ın pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılacağı durumlarda, sodyum klorür %0.9 a/h çözeltisi kullanılmamalıdır. SOLSİTAR pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılacağı zaman diğer parenteral çözeltiler veya ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır.

Konsantre çözeltiyi seyreltmek için daha büyük bir şırıngaya çekin ve ardından şırıngayla verilen steril filtreye tutturunuz.

Konsantre çözeltiyi güçlü ancak aşırı olmayan bir basınç uygulayarak doğrudan seçilen infüzyon çözeltisinin içine aktarınız; 50 ml'lik konsantre çözeltinin filtrasyonu için tipik olarak gereken süre 70 saniyedir. İyice karıştırınız.

Filtre yalnızca bir kez kullanılmalı ve daha sonra atılmalıdır.

İnfüzyon hızının hesaplanması:

İnfüzyon hızı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{infüzyon hızı (mL/dak)} = \frac{\text{doz (nanogram/kg/dak)} \times \text{vücut ağırlığı}}{\text{Çözeltinin konsantrasyonu (nanogram/mL)}}$$

$$\text{İnfüzyon hızı (ml/sa)} = \text{İnfüzyon hızı (ml/dak)} \times 60$$

Uzun süreli SOLSİTAR uygulaması sırasında daha yüksek infüzyon hızları ve bu nedenle de daha konsantre çözeltiler gerekli olabilir.

5.000 ng/ml'lik Bir Konsantrasyon İçin Dozlama Örneği										
Doz (nanogram/kg/dk)	Vücut Ağırlığı (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
2				1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
4		1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
6		1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2
8	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
10	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
12	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13,0	14,4
14	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
	mL/sa. akış oranı									

15.000 nanogram/mL'lik Bir Konsantrasyon İçin Dozlama Örneği								
Doz (nanogram/kg/dk)	Vücut Ağırlığı (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
4	0,5	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
6	0,7	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
8	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2

10	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
12	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
14	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5,0	5,6
16	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4
	mL/sa akış oranı							

30.000 nanogram/mL'lık Bir Konsantrasyon İçin Dozlama Örneği								
Doz (nanogram/kg/dk)	Vücut Ağırlığı (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
6	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
8	0,5	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
10	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0
12	0,7	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
14	0,8	1,1	1,4	1,7	2,0	2,2	2,5	2,8
16	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
18	1,1	1,4	1,8	2,2	2,5	2,9	3,2	3,6
20	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
	mL/sa akış oranı							

Özel saklama koşulları:

25°C'nin üzerinde saklamayınız.

Ürünü ışıktan korumak için dış karton kutusunun içinde tutunuz.

Kuru ortamda bulundurunuz.

Dondurmayınız.

Kullanılan tüm soğuk torbaların hazırlanmış çözeltilinin sıcaklığını koruyabilecek durumda olması gerekir.

Tüm uygulama süresince 2 ile 8 °C arasında saklayınız.

Hazırlama ve seyreltme işlemi kullanımdan hemen önce gerçekleştirilmelidir.

Çözücüde koruyucu olmadığından, şişe yalnızca bir kez kullanınız ve daha sonra atınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/211

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.07.2021

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-