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

TREPOKS 50 mg/20 mL infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir mL çözelti 2,5 mg treprostinile eşdeğer 2,641 mg treprostinil 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 74,1 mg (3,2 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

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Grup 1):

TREPOKS, pulmoner arteriyel hipertansiyonunun (PAH, WHO Grup 1) egzersizle ilişkili semptomlarını azaltmak için tedavide endikedir. Etkililik çalışmalarına New York Kalp Derneği (NYHA)/WHO fonksiyonel sınıf II-IV semptomları ve idiopatik veya kalıtsal PAH (%58), kongenital sistemik-pulmoner şantla ilişkili (%23) veya konnektif doku hastalığı ile ilişkili PAH (%19) olan hastalar dahil edilmiştir.

Klinik olarak kötüleşme oranını azaltmak için, epoprostenolden TREPOKS'a geçişe ihtiyacı olan hastalarda endikedir. Geçişten önce, her iki ilacın da risk ve faydaları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

PAH WHO Grup 1 tedavisinde endotelin reseptör antagonisti (ERA) ve/veya fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörü ajanlar ile kombine olarak kullanılabilir.

TREPOKS, prostasiklin analogları veya selektif prostasiklin reseptör agonistleri ile kullanım için endike değildir. Bu ajanları kullanmakta olan ve TREPOKS tedavine geçişe ihtiyacı olan hastalarda, diğer ajanın dozu kademeli olarak azaltılırken, TREPOKS dozu eş zamanlı kademeli olarak artırılarak, uygun doza titre edilmelidir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (WHO Grup 4)

TREPOKS, WHO/NYHA fonksiyonel sınıf III veya IV olan erişkin hastalarda;

- inoperabl kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) bulunan veya
- cerrahi tedavi sonrasında persistan veya nüks eden KTEPH bulunan hastalarda egzersiz kapasitesinin artırılması amacıyla endikedir.
- KTEPH endikasyonundaki veriler subkutan uygulama yolu ile sınırlıdır.

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.

Başlangıç infüzyon hızı 1,25 ng/kg/dk'dır. Klinik çalışmalarda infüzyon hızı, tedavinin ilk 4 haftasında haftada 1,25 ng/kg/dk'lık artışlarla ve ardından kalan infüzyon süresi için klinik yanıta göre haftada 2,5 ng/kg/dk'lık artışlarla devam eden doz titrasyonu uygulanmıştır. Hastanın doz artışlarını iyi tolere ettiği durumlarda, doz ayarlamaları daha sık yapılabilir. İnfüzyonun aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). TREPOKS infüzyonuna ara verildikten birkaç saat içinde, aynı doz hızı kullanılarak yeniden başlanabilir. Daha uzun süreli kesintiler, TREPOKS dozunun yeniden titre edilmesini gerektirebilir.

Önerilen başlangıç dozunu tolere edemeyen hastalarda infüzyon hızı 0,625 ng/kg/dk olacak şekilde düşürülmelidir.

KTEPH hastalarında yapılan bir klinik çalışmanın takiplerinde, 12 ay sonunda ulaşılan ortalama doz 31 ng/kg/dk (maksimum doz 52 ng/kg/dk), 24 ay sonra ulaşılan ortalama doz 33 ng/kg/dk (maksimum doz 52 ng/kg/dk) ve 48 ay sonra ulaşılan ortalama dozlar 39 ng/kg/dk (maksimum doz 50 ng/kg/dk) olarak bulunmuştur.

Treprostinil dozunun aniden kesilmesi veya aniden belirgin şekilde azaltılması KTEPH semptomlarının tekrar ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle treprostinil tedavisinin kesilmesinden kaçınılması ve ani bir kazara doz azaltılması veya kesilmesinden sonra infüzyonun mümkün olan en kısa sürede yeniden başlatılması önerilir. Treprostinil infüzyonunun yeniden başlatılması için en uygun strateji, tıbbi olarak kalifiye personel tarafından vaka bazlı olarak belirlenmelidir. Çoğu vakada, 4 saate kadar bir kesintiden sonra, treprostinil infüzyonunun yeniden başlatılması aynı doz oranı kullanılarak yapılabilir; 24 saate kadar olan kesintiler, en son dozun %50'sine kadar bir doz azaltımı ve ardından klinik olarak etkili doza kadar bir artış gerektirebilir. Daha uzun kesinti süreleri, treprostinil dozunun daha düşük akış hızlarından yeniden titre edilmesini gerektirebilir. Her durumda, treprostinilin yeniden başlatılması tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

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	Bölüm 6.6'ya bakınız.	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 veya %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti	Oda sıcaklığında 4 saat	40°C'de 48 saat
Steril enjeksiyonluk su veya %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti	2-8°C'de buzdolabında 24 saat	40°C'de 48 saat

Prostasiklin İnfüzyon Tedavisinde Yeni Hastalar İçin Başlangıç Dozu

TREPOKS, sadece subkutan veya intravenöz sürekli infüzyon olarak kullanım için endikedir. TREPOKS tercihen subkutan olarak infüze edilir, ancak uygulama bölgesinde şiddetli ağrı veya reaksiyon nedeniyle subkutan yol tolere edilmiyorsa, santral 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.

İmplante 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 (sürekli subkutan infüzyon) hız aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

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

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

Komplike formül nedeniyle hesaplama hatalarını önlemek için lütfen aşağıdaki doz hesaplama tablolarını kontrol edin. Her flakon dozajı için ayrı bir doz hesaplama tablosu mevcuttur.

Subkutan infüzyon için örnek hesaplamalar aşağıdaki gibidir:

Örnek 1:
60 kg'lık bir hasta için, 5 mg/mL Trepoks flakon dozajı kullanılarak önerilen 1,25 ng/kg/dakika başlangıç dozunda infüzyon hızı şu şekilde hesaplanır:

$$\textbf{Seyreltilmemiş İnfüzyon Hızı (mL/saat)} = \frac{1{,}25 \text{ ng/kg/dk} \times 60 \text{ kg} \times 0{,}00006}{5 \text{ mg/mL}} = 0{,}0009 \text{ mL/saat}$$

Örnek 2:
65 kg'lık bir hasta için, 2,5 mg/mL Trepoks flakon dozajı kullanılarak önerilen 40 ng/kg/dakika başlangıç dozunda infüzyon hızı şu şekilde hesaplanır:

$$\textbf{Seyreltilmemiş İnfüzyon Hızı (mL/saat)} = \frac{40 \text{ ng/kg/dk} \times 65 \text{ kg} \times 0{,}00006}{2{,}5 \text{ mg/mL}} = 0{,}0624 \text{ mL/saat}$$

Tablo 2, 42,5 ng/kg/dk'ya kadar dozlara karşılık gelen, farklı vücut ağırlığına sahip hastalar için Trepoks 2,5 mg/mL dozunda subkutan infüzyon uygulama hızlarına ilişkin kılavuzluk etmektedir.

Tablo 2: Trepoks 2,5 mg/mL dozunda subkutan pompanın infüzyon hızı ayarı (mL/saat)
Hasta ağırlığı (kg)

Doz (ng/kg/dk)	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0.003	0.004	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.010	0.011	0.011	0.012
6.25	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.011	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015
7.5	0.005	0.005	0.006	0.007	0.008	0.009	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018
8.75	0.005	0.006	0.007	0.008	0.009	0.011	0.012	0.013	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.021
10	0.006	0.007	0.008	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024
11.25	0.007	0.008	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.016	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024	0.026	0.027
12.5	0.008	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
13.75	0.008	0.010	0.012	0.013	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.026	0.028	0.030	0.031	0.033
15	0.009	0.011	0.013	0.014	0.016	0.018	0.020	0.022	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.032	0.034	0.036
16.25	0.010	0.012	0.014	0.016	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.033	0.035	0.037	0.039
17.5	0.011	0.013	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.040	0.042
18.75	0.011	0.014	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045
20	0.012	0.014	0.017	0.019	0.022	0.024	0.026	0.029	0.031	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048
21.25	0.013	0.015	0.018	0.020	0.023	0.026	0.028	0.031	0.033	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	0.051
22.5	0.014	0.016	0.019	0.022	0.024	0.027	0.030	0.032	0.035	0.038	0.041	0.043	0.046	0.049	0.051	0.054
23.75	0.014	0.017	0.020	0.023	0.026	0.029	0.031	0.034	0.037	0.040	0.043	0.046	0.048	0.051	0.054	0.057
25	0.015	0.018	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
27.5	0.017	0.020	0.023	0.026	0.030	0.033	0.036	0.040	0.043	0.046	0.050	0.053	0.056	0.059	0.063	0.066
30	0.018	0.022	0.025	0.029	0.032	0.036	0.040	0.043	0.047	0.050	0.054	0.058	0.061	0.065	0.068	0.072
32.5	0.020	0.023	0.027	0.031	0.035	0.039	0.043	0.047	0.051	0.055	0.059	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078
35	0.021	0.025	0.029	0.034	0.038	0.042	0.046	0.050	0.055	0.059	0.063	0.067	0.071	0.076	0.080	0.084
37.5	0.023	0.027	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090
40	0.024	0.029	0.034	0.038	0.043	0.048	0.053	0.058	0.062	0.067	0.072	0.077	0.082	0.086	0.091	0.096
42.5	0.026	0.031	0.036	0.041	0.046	0.051	0.056	0.061	0.066	0.071	0.077	0.082	0.087	0.092	0.097	0.102

Gri boyalı kutucuklar, her üç günde bir 3 mL'lik şırınga değişimiyle mümkün olan en yüksek infüzyon hızını göstermektedir.

Tablo 3, 80 ng/kg/dk'ya kadar dozlara karşılık gelen, farklı vücut ağırlığına sahip hastalar için Trepoks 5 mg/mL dozunda subkutan infüzyon uygulama hızlarına ilişkin kılavuzluk etmektedir.

Tablo 3: Trepoks 5 mg/mL dozunda subkutan pompanın infüzyon hızı ayarı (mL/saat)
Hasta ağırlığı (kg)

Doz (ng/kg/dk)	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.010	0.011	0.011	0.012
12.5	0.005	0.006	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.011	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015
15	0.006	0.007	0.008	0.009	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018
17.5	0.007	0.008	0.009	0.011	0.012	0.013	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.021
20	0.008	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024
22.5	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.016	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024	0.026	0.027
25	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
27.5	0.012	0.013	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.026	0.028	0.030	0.031	0.033
30	0.013	0.014	0.016	0.018	0.020	0.022	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.032	0.034	0.036
32.5	0.014	0.016	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.033	0.035	0.037	0.039
35	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.040	0.042
37.5	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045
40	0.017	0.019	0.022	0.024	0.026	0.029	0.031	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048
42.5	0.018	0.020	0.023	0.026	0.028	0.031	0.033	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	0.051
45	0.019	0.022	0.024	0.027	0.030	0.032	0.035	0.038	0.041	0.043	0.046	0.049	0.051	0.054
47.5	0.020	0.023	0.026	0.029	0.031	0.034	0.037	0.040	0.043	0.046	0.048	0.051	0.054	0.057
50	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
55	0.023	0.026	0.030	0.033	0.036	0.040	0.043	0.046	0.050	0.053	0.056	0.059	0.063	0.066
60	0.025	0.029	0.032	0.036	0.040	0.043	0.047	0.050	0.054	0.058	0.061	0.065	0.068	0.072
65	0.027	0.031	0.035	0.039	0.043	0.047	0.051	0.055	0.059	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078
70	0.029	0.034	0.038	0.042	0.046	0.050	0.055	0.059	0.063	0.067	0.071	0.076	0.080	0.084
75	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090
80	0.034	0.038	0.043	0.048	0.053	0.058	0.062	0.067	0.072	0.077	0.082	0.086	0.091	0.096

Gri boyalı kutucuklar, her üç günde bir 3 mL'lik şırınga değişimiyle mümkün olan en yüksek infüzyon hızını göstermektedir.

Seyreltilmiş TREPOKS uygulaması için (sürekli intravenöz infüzyon) konsantrasyon aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

1. Adım

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

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

2. Adım

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

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 ± %6 veya daha iyi olmalı, (4) pozitif basınçla çalışmalı ve (5) polivinil klorür, polipropilen veya camdan yapılmış bir rezervuarı bulunmalıdır. Alternatif olarak, TREPOKS ile kullanıma uygun bir infüzyon pompası kullanın. İlaç iletiminde olası kesintileri önlemek için hastanın yedek infüzyon pompasına ve subkutan infüzyon setlerine anında erişimi olmalıdır.

İntravenöz İnfüzyon

Harici İntravenöz İnfüzyon Pompası ile uygulama:

TREPOKS, intravenöz ilaç iletimi için tasarlanmış bir harici infüzyon pompası kullanılarak cerrahi yoldan yerleştirilmiş kalıcı bir santral venöz kateter aracılığıyla, sürekli intravenöz infüzyon şeklinde 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 ± %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 hat içi filtreli infüzyon setleri kullanılmalıdır.

İmplante edilebilir İntravenöz İnfüzyon Pompası ile uygulama:

TREPOKS kullanımına uygun 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 artırarak 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 4).

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

Tablo 4: 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 + gerektikçe 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:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda TREPOKS klirensi azalmıştır. Hafif veya orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda, başlangıç TREPOKS dozu 0,625 ng/kg/dk ideal vücut ağırlığına düşürülmelidir. TREPOKS'un, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2)

Pediyatrik popülasyon

TREPOKS'un pediatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. 16 yaşından küçük hastaların, daha büyük yaştaki hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli sayıda pediyatrik hasta klinik çalışmalara dahil edilmemiştir.

Geriyatrik Kullanım

Klinik çalışmalara 65 yaş ve üstü hastaların, daha genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli sayıda yaşlı hasta dahil edilmemiştir. Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçiminde, karaciğer, böbrek 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

Genel tedavi

Treprostinil tedavisinin başlatılmasına karar verilirken, sürekli infüzyonun uzun bir süre devam ettirilmesinin yüksek olasılıkla gerekli olacağı dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, hastanın kalıcı kateter ve infüzyon cihazını kabul etme ve bunların kullanımına ilişkin sorumluluğu üstlenebilme durumu dikkatle değerlendirilmelidir. Tedaviden sorumlu klinik ekip, hastanın seçilen infüzyon cihazını kullanma konusunda tam olarak eğitilmiş ve yetkin olduğundan emin olmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Treprostinil güçlü bir pulmoner ve sistemik vazodilatördür. Düşük sistemik arteriyel kan basıncı olan hastalarda treprostinil tedavisi, sistemik hipotansiyon riskini artırabilir. Sistolik arteriyel kan basıncı 85 mmHg'nin altında olan hastalarda tedavi önerilmemektedir.

Dozda herhangi bir değişiklik sırasında sistemik kan basıncının ve kalp hızının izlenmesi önerilir. Hipotansiyon belirtileri gelişmesi veya sistolik kan basıncının 85 mmHg veya daha düşük olduğunun saptanması halinde, infüzyonun durdurulması yönünde talimat verilmelidir.

Treprostinil tedavisi sırasında hastada pulmoner ödem gelişmesi durumunda, eşlik eden pulmoner venooklüzif hastalık olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Pulmoner venooklüzif hastalık, treprostinil tedavisi için bir kontrendikasyon olduğundan (bkz. Bölüm 4.3), tedavi sonlandırılmalıdır.

Treprostinilin trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama riskini artırabileceği durumlarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Kateterle ilişkili 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 treprostinil 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 vakası gözlenmiştir. PAH tedavisi için IV treprostinil 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.

İmplante 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'ın şiddetlenerek geri dönmesine (rebound) yol açabilir (bkz. Bölüm 4.2).

İnfüzyon bölgesinde lokal ağrı ve kızarıklık:

Subkutan infüzyonu için tercihen karın, üst kalça, alt yanlar, üst kolun arkası ve dış uyluklar gibi bir bölgenin seçilmesi ve derideki çatlaklar, yara dokuları, morluklar ve ödem olan bölgelerden kaçınılması infüzyon bölgesi ağrısı/reaksiyonlarını yönetmek için önemlidir. Bölge rotasyonu 72 saatte bir önerilse de, daha yakın tarihli deneyimler, 4 haftaya kadar veya daha uzun süre korunan bölgelerin başarılı olduğunu göstermektedir. Subkutan uygulamada yer değişikliğinde 2 ila 5 gün sonrasında ağrı yoğunluğu en yüksek iken, bir hafta veya daha kısa sürede ağrı azalmaktadır. Ağrı yönetimi protokolleri tedavi öncesi danışmanlık, minimal bölge değişikliklerini (her 4 ila 8 haftada bir) ve ağrı kontrolü için önceden uygulanan lokal ve sistemik seçenekleri içermelidir. Bölgedeki ağrıyı azaltmak için diğer öneriler arasında hızlı doz titrasyonu, iğnenin ucundan ilaç damlacıklarının çıkarılması, infüzyon hacmini azaltmak için pompa hızının düşük tutulması (≤0,020 mL/saat), anti-inflamatuar ajanlarla profilaktik tedavi ve kuru bir kateterin önceden yerleştirilmesi yer alır.

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.

Eş zamanlı uygulanan tıbbi ürünler:

Sitokrom P450 (CYP2C8) enzim inhibitörlerinin (örn. gemfibrozil) treprostinil ile uygulanması, treprostinile maruziyeti (hem C_{maks} hem de EAA) artırabilir. Maruziyetin artmasıyla birlikte, treprostinil uygulanmasına bağlı advers olayların görülme sıklığının artması olasıdır. Bu nedenle doz azaltımı düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

CYP2C8 enzim indükleyicilerinin (örn. rifampisin) treprostinil ile uygulanması, treprostinile maruziyetin azalmasına neden olabilir. Maruziyetin azalması, klinik etkililiğin de azalmasına yol açabilir. Bu nedenle treprostinil dozunun artırılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Sodyum içeriği:

Bu tıbbi ürün, flakon başına 74,1 mg sodyum ihtiva eder. Bu miktar, bir yetişkin için DSÖ tarafından önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının %3,7'sine eşdeğerdir.

Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

M-kresol:

M-kresol, alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diüretikler, antihipertansif ajanlar veya diğer vazodilatörlerle eşzamanlı kullanım

Treprostinilin diüretikler, antihipertansif ajanlar veya diğer vazodilatörlerle eşzamanlı uygulanması, sistemik hipotansiyon riskini artırır.

Trombosit agregasyon inhibitörleri, NSAİİ'ler ve antikoagülanlarla eşzamanlı kullanım

Treprostinil trombosit fonksiyonunu inhibe edebilir. Treprostinilin trombosit agregasyon inhibitörleri, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), nitrik oksit vericileri veya antikoagülanlarla eşzamanlı uygulanması kanama riskini artırabilir. Antikoagülan kullanan hastalar yakından izlenmelidir. Antikoagülan kullanan hastalarda, diğer trombosit inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

CYP2C8 inhibitörlerinin ve indükleyicilerinin eş zamanlı uygulanması

Gemfibrozil ve diğer CYP2C8 inhibitörleri

İnsanlarda oral treprostinil diolamin ile gerçekleştirilen farmakokinetik çalışmalar, sitokrom P450 (CYP2C8) enzim inhibitörü gemfibrozilin eşzamanlı uygulanmasının treprostinile maruziyeti (hem C_{maks} hem de EAA) iki katına çıkardığını göstermiştir. Titrasyon fazından sonra hastanın tedavisine bir CYP2C8 inhibitörü (örn. gemfibrozil, trimetoprim veya deferasiroks) eklenmesi ya da tedaviden çıkarılması durumunda, treprostinil dozunun ayarlanması düşünülmelidir.

Rifampisin ve diğer CYP2C8 indükleyicileri

İnsanlarda oral treprostinil diolamin ile gerçekleştirilen farmakokinetik çalışmalar, CYP2C8 enzim indükleyicisi rifampisinin eşzamanlı uygulanmasının treprostinile maruziyeti yaklaşık %20 oranında azalttığını göstermiştir. Titrasyon fazından sonra hastanın tedavisine rifampisin eklenmesi ya da tedaviden çıkarılması durumunda, treprostinil dozunun ayarlanması düşünülmelidir.

Diğer CYP2C8 indükleyicileri de (örn. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve St. John's Wort [Sarı Kantaron]) treprostinile maruziyetin azalmasına neden olabilir. Titrasyon fazından sonra hastanın tedavisine bir CYP2C8 indükleyicisinin eklenmesi ya da tedaviden çıkarılması durumunda, treprostinil dozunun ayarlanması düşünülmelidir.

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 treprostinil üzerindeki etkileri

Asetaminofen

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

Esomeprazol

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

Bosentan

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

Sildenafil

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

Varfarin

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

Flukonazol

Sağlıklı gönüllülerde flukonazol (200 mg/gün) ile treprostinilin (oral veya subkutan) birlikte uygulandığı ilaç etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar treprostinilin 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 treprostinil kullanımının muhtemel riskleri bilinmediğinden, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda treprostinil 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 treprostinil varlığına, emzirilen çocuk üzerindeki etkisine veya süt üretimi üzerindeki etkilerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Treprostinilin 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. Treprostinil tedavisi alan emziren kadınlara emzirmeyi bırakmaları önerilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda doğum eylemi ve doğum üzerinde treprostinil tedavisine bağlı herhangi bir etki görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Hayvan üreme 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

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

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

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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 ödemi

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, infüzyon bölgesinde apse, infüzyon bölgesinde enfeksiyon

Yaygın olmayan : İştah azalması, yorgunluk

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Kanama olayları

Trombosit agregasyonu üzerindeki etkileri nedeniyle, treprostinil, PAH'daki kontrollü klinik çalışmalarda burun kanaması ve gastrointestinal (GI) kanama (GI hemoraji, rektal kanama, diş 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, treprostinilin diğer endikasyonlarda onay sonrası kullanımı sırasında şu olaylar tespit edilmiştir; 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 düzelene kadar semptomların şiddetine bağlı olarak TREPOKS dozlarını derhal azaltmalıdır. Doz uygulaması tıbbi kontrol altında dikkatle yeniden başlatılmalı ve hastalar semptomların tekrarlaması açısından yakından izlenmelidir.

Treprostinilin 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: Antitrombotik ajanlar, Heparin hariç trombosit agregasyon inhibitörleri

ATC kodu: B01AC21

Etki mekanizması

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

Farmakodinamik

Hayvanlarda vazodilatör etkiler sağ ve sol ventrikül art yükü 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 oluşturulanlardan çok daha fazla konsantrasyon oluşturma potansiyeline sahiptir. Treprostinil parenteral olarak uygulandığında QTc aralığı üzerindeki etkisi belirlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda (PAH) Klinik Çalışmalar

Toplam 470 NYHA Sınıf II (%11), III (%81) veya IV (%7) PAH hastasında, sürekli subkutan treprostinil infüzyonunu plasebo ile karşılaştıran iki adet 12 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör çalışma yürütülmüştür. Hastaların %58'inde PAH idiyopatik/kalıtsaldı, %19'unda bağ dokusu hastalıklarıyla ilişkiliydi ve %23'ünde konjenital sistemik-pulmoner şantlara bağlıydı. Ortalama yaş 45 idi (aralık: 9-75 yaş). Hastaların yaklaşık %81'i kadın ve %84'ü beyaz ırktandı. Pulmoner hipertansiyon ortalama 3,8 yıldır tanılıydı. Çalışmaların birincil sonlanım noktası, standart bir egzersiz kapasitesi ölçütü olan 6 dakika yürüme mesafesindeki değişimdi. Kalp yetmezliğiyle ilişkili semptomlara yönelik birçok değerlendirme yapılmış olsa da, Treprostinile bağlı lokal rahatsızlık ve ağrı bu değerlendirmelerin kör olma niteliğini önemli ölçüde bozmuş olabilir. 6 dakika yürüme mesafesi ve yürüyüş sırasında nefes darlığına ilişkin subjektif bir ölçüm olan Borg dispne skoru, çalışmanın diğer kısımlarına katılmayan bir kişi tarafından uygulanmıştır. Treprostinil, Bölüm 4.2'de belirtildiği şekilde subkutan infüzyon olarak uygulanmış ve doz, 12. haftada ortalama 9,3 ng/kg/dk'ya ulaşmıştır. Çok az sayıda hasta 40 ng/kg/dk'nın üzerinde doz almıştır. Araştırmacılar tarafından belirlenen arka plan tedavisi antikoagülanlar, oral vazodilatörler, diüretikler, digoksin ve oksijeni içerebilirdi, ancak bir endotelin reseptör antagonisti veya epoprostenol içeremezdi. İki çalışma tasarım olarak özdeşti ve eşzamanlı olarak yürütülmüş olup sonuçlar hem birleştirilmiş hem de ayrı ayrı analiz edilmiştir.

Hemodinamik Etkiler

Tablo 5'te gösterildiği üzere, Treprostinil ile kronik tedavi, pulmoner ve sistemik vazodilatasyonla tutarlı küçük hemodinamik değişikliklere yol açmıştır.

Tablo 5: PAH Hastalarında 12 Haftalık Çalışmalarda Treprostinil ile Kronik Uygulama Sırasındaki Hemodinamik Veriler

Hemodinamik Parametre	Başlangıç		12. Haftadaki Başlangıca Göre Ortalama Değişim	
	Treprostinil (N=204-231)	Plasebo(N=215-235)	Treprostinil (N=163-199)	Plasebo (N=182-215)

Kİ (L/dk/m²)	2,4 ± 0,88	2,2 ± 0,74	+0,12 ± 0,58*	-0,06 ± 0,55
PABort (mmHg)	62 ± 17,6	60 ± 14,8	-2,3 ± 7,3*	+0,7 ± 8,5
RAPort (mmHg)	10 ± 5,7	10 ± 5,9	-0,5 ± 5,0*	+1,4 ± 4,8
PVDİ (mmHg/L/dk/m²)	26 ± 13	25 ± 13	-3,5 ± 8,2*	+1,2 ± 7,9
SVDİ (mmHg/L/dk/m²)	38 ± 15	39 ± 15	-3,5 ± 12*	-0,80 ± 12
SvO2 (%)	62 ± 100	60 ± 11	+2,0 ± 10*	-1,4 ± 8,8
SABort (mmHg)	90 ± 14	91 ± 14	-1,7 ± 12	-1,0 ± 13

*Treprostinil ile plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı fark, $p<0,05$.

Kısaltmalar: Kİ, kardiyak indeks; PABort, ortalama pulmoner arter basıncı; PVDİ, pulmoner vasküler direnç indeksi; SABort, ortalama sağ atriyum basıncı; SABort, ortalama sistemik arter basıncı; SVDİ, sistemik vasküler direnç indeksi; SvO_2, miks venöz oksijen satürasyonu.

Klinik Etkiler

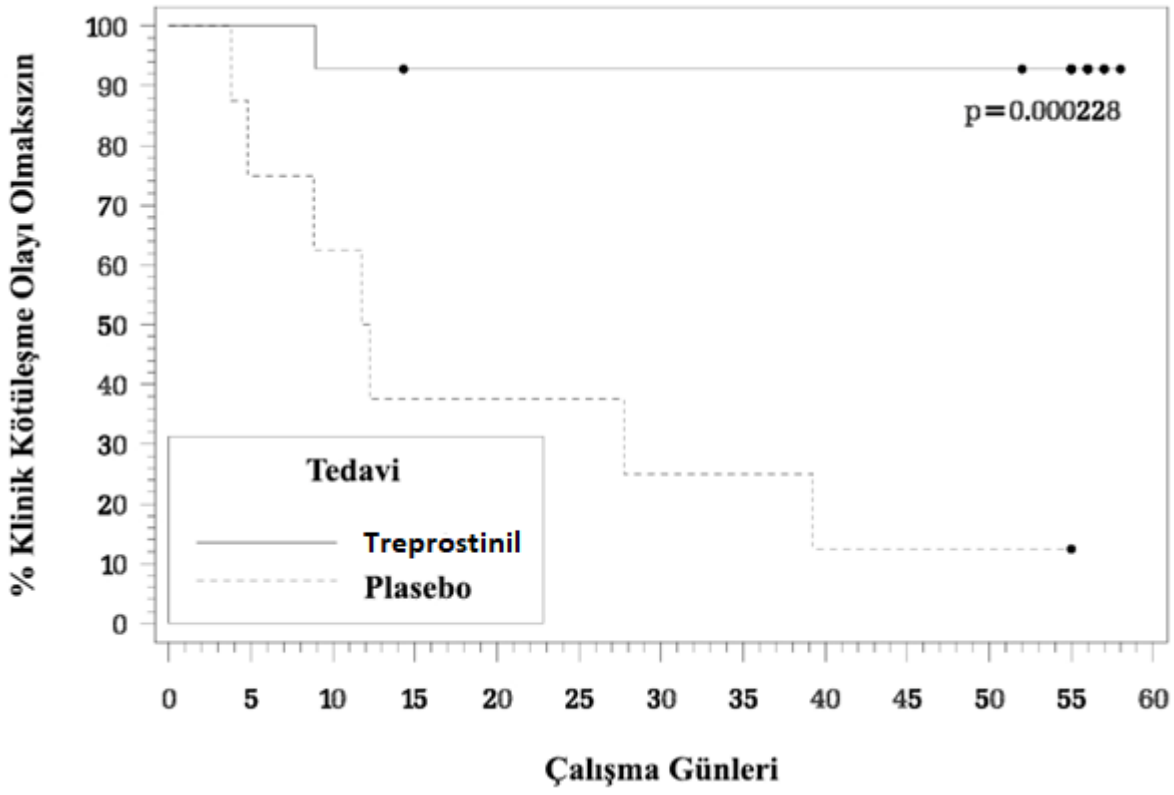
12 haftalık çalışmaların birincil sonlanım noktası olan 6 dakika yürüme mesafesi üzerindeki treprostinil etkisi küçük olmuş ve geleneksel istatistiksel anlamlılık düzeylerine ulaşmamıştır. Birleştirilmiş popülasyonlarda, yaklaşık 345 metrelik bir başlangıç değerinden, treprostinil ile başlangıca göre medyan değişim 10 metre, plasebo ile başlangıca göre medyan değişim ise 0 metre olmuştur. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olmamakla birlikte, 6 dakika yürüyüş sırasında Borg dispne skoru treprostinil ile anlamlı ölçüde iyileşmiş ve treprostinil, yürüme mesafesini Borg dispne skoruyla birleştiren bir değerlendirmede plaseboya kıyasla anlamlı bir etki göstermiştir. Treprostinil ayrıca dispne, yorgunluk ve pulmoner hipertansiyon bulgu ve semptomlarına ilişkin göstergeleri tutarlı biçimde iyileştirmiştir; ancak bu göstergelerin, infüzyon bölgesi semptomlarından kaynaklanan tam olmayan tedavi ataması körlemesi körleme bağlamında yorumlanması güç olmuştur.

Epoprostenolden Treprostinil'e Geçiş Çalışması

8 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, stabil epoprostenol dozlarındaki hastalar epoprostenolden rastgele olarak plaseboya veya treprostinile geçirilmiştir. On dört treprostinil hastası ve 8 plasebo hastası çalışmayı tamamlamıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, klinik kötüleşmeye kadar geçen süre olup; klinik kötüleşme, epoprostenol dozunda artış, PAH nedeniyle hastaneye yatış veya ölüm olarak tanımlanmıştır. Çalışma sırasında hiçbir hasta hayatını kaybetmemiştir.

Çalışma dönemi boyunca treprostinil, epoprostenol tedavisinden geçiş yapan hastalarda klinik kötüleşmeyi plaseboya kıyasla etkin biçimde önlemiştir (Şekil 1). Treprostinil kolundaki 14 hastanın 13'ü Epoprostenol'den başarıyla geçiş yapabilirken, plasebo kolunda bu oran 8 hastanın yalnızca 1'i olmuştur (p=0,0002).

Şekil 1: 8 Haftalık Bir Çalışmada Epoprostenolden Treprostinil veya Plaseboya Geçen PAH Hastalarında Klinik Kötüleşmeye Kadar Geçen Zaman



Randomize, çok merkezli, kontrollü bir klinik çalışmada, ameliyat edilemeyen KTEPH veya pulmoner endarterektomi sonrasında persistan ya da nüks eden kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu (KTEPH) olan toplam 105 erişkin erkek (%53,3) ve kadın (%46,7) hasta (18-88 yaş,

ortalama 64 yıl) tedavi edildi. Hastaların, teşviksiz 6 dakikalık yürüme testinde (6DYT) 150 ila 400 metre ile tanımlanan şiddetli KTEPH'e ve WHO/NYHA fonksiyonel sınıf III veya IV'te yer almaları 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 1 ng/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 6DYT verileri arasındaki bireysel farklılığa dayanıyordu. Treprostinil, altı dakikalık yürüme mesafesini (başlangıca kıyasla 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, New York Kalp Derneği (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 6DYT azalması, New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıfının kötüleşmesi ve/veya KTEPH nedeniyle hastaneye yatış ile birlikte pulmoner hipertansiyona yönelik ek spesifik tedavi gereksinimi olarak tanımlanan "klinik kötüleşme" gösteren hasta sayısında anlamlı fark gözlenmedi. Yüksek doz treprostinil, Borg Dispne Skorunda (6DYT sırasında ölçülen) veya Minnesota Living with Heart Failure Anketi (Minnesota Kalp Yetersizliği ile Yaşam 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 treprostinilin subkutan veya intravenöz infüzyonunun başlamasından sonraki 15 ila 18 saat içinde ulaşılır. Treprostinilin 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. Treprostinil 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 kg/m^2).

Subkutan infüzyon yoluyla 2,5 ila 15 ng/kg/dk arasında değişen treprostinil dozları uygulanan 14 sağlıklı gönüllüde yapılan 7 günlük bir kronik farmakokinetik çalışmada, kararlı durum plazma treprostinil 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

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

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

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

Eliminasyon

[^{14}C] treprostinil 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 ürünleridir, biri glukurokonjugat türevdir (treprostinil glukuronid) ve biri tanımlanamamıştır. Tanımlanan metabolitlerin aktivitesinin olmadığı

görülmektedir. Uygulanan dozun sadece %3,7'si değişmemiş olup ana ilaç olarak idrarda geri kazanılmıştır.

Treprostinilin 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 treprostinil uygulanması, sağlıklı deneklere kıyasla önemli ölçüde değişmeyen bir $EAA_{0\text{-}inf}$ 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'lık subkutan dozda treprostinilin $EAA_{0\text{-}24\ saat}$'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 treprostinil 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 treprostinilin 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, treprostinil sodyumun sürekli subkutan infüzyonları, sıçanlarda ve köpeklerde infüzyon bölgesi reaksiyonlarına (ödem/eritem, kitle/şişlik, ağrı/dokunma duyarlılığı) neden olmuştur. ≥300 ng/kg/dk treprostinil uygulanan köpeklerde şiddetli klinik etkiler (hipoaktivite, kusma, 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 treprostinil seviyeleri ölçülmüştür. Bu düzeydeki plazma seviyeleri, >50 ng/kg/dk'da treprostinil infüzyonları ile tedavi edilen insanlarda elde edilebilir.

Sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında test edilen herhangi bir doz için treprostinile sürekli olarak yeterli maruziyet kanıtlanmadığından, bu çalışmalar doğurganlık, doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim üzerindeki olası etkiler açısından yetersiz olabilir.

Treprostinil'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 çalışmalarının 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 ºC'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 tıpalar ve 20 mm mavi renkli plastik başlıklı alüminyum flip-off kapaklar kullanılarak kapatılmıştır.

Sekonder ambalaj:

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

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

TREPOKS, sürekli 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). Uygulanacak kaset ve şırınga içinde 40°C'de 48 saate kadar stabildir.

TREPOKS, steril enjeksiyonluk su ve %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltildiğinde oda sıcaklığında 4 saat, 2-8 °C'de buzdolabında 24 saat stabilliğini koruyarak, saklanabilir.

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

2023/438

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 08.11.2023

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ