

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

Genprostın 50 mg/20 mL S.C./İ.V. infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon etkin madde olarak 50 mg treprostınile eşdeğer 52,81 mg treprostınil sodyum (ml başına 2,5 mg treprostınil) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her bir flakonda;

Trisodyum sitrat	126 mg
Sodyum klorür	106 mg
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)	k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti içeren flakon.

Berrak, renksiz veya açık sarı renkli çözelti

Osmolalite: 220-320 mOsm/kg.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GENPROSTİN;

- New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıf III olan idiyopatik veya kalıtsal pulmoner arter hipertansiyon (PAH) hastalarının tedavisinde egzersiz toleransının ve hastalığın semptomlarının iyileştirmesinde,
- Ameliyat edilemeyen kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastaları veya cerrahi tedavi sonrasında dirençli veya nükseden KTEPH ve DSÖ fonksiyonel sınıfı III veya IV olan erişkin hastaların tedavisinde egzersiz kapasitesinin iyileştirilmesinde endikedir.



4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

GENPROSTİN sürekli subkutan veya intravenöz infüzyonla uygulanır. Ciddi kan dolaşımı enfeksiyonları dahil kronik kalıcı santral venöz kateter ile ilişkili riskler nedeniyle uygulama yolu olarak subkutan infüzyon (seyreltilmemiş) tercih edilir ve sürekli intravenöz infüzyon yoluyla uygulama yalnızca subkutan infüzyonla uygulanan treprostinin ile stabilize edilen ve subkutan uygulamaya intolerans geliştiren ve bu risklerin geçerli olduğu hastalarda kullanılmalıdır.

Tedavi yalnızca pulmoner hipertansiyon tedavisinde deneyimli klinisyenler tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji

Yetişkinlerde:

Prostasiklin tedavisine yeni başlayacak hastalarda tedaviye başlanması:

Tedaviye yoğun bakım hizmeti sağlayabilen tıbbi bir merkezde yakın tıbbi gözlem altında başlanmalıdır.

Tavsiye edilen başlangıç infüzyon hızı 1,25 ng/kg/dakikadır. İlk doz yeterli düzeyde tolere edilemezse infüzyon hızı 0,625 ng/kg/dakikaya düşürülmelidir.

Doz ayarlamaları:

İnfüzyon hızı tıbbi gözetim altında, tedavinin ilk dört haftası boyunca haftada bir 1,25 ng/kg/dakika ve sonrasında haftada bir 2,5 ng/kg/dakika dozlarda artırılmalıdır.

Doz, semptomların düzeldiği ve hastanın tolere edebildiği idame dozu elde etmek amacıyla tıbbi gözetim altında ve her hasta için özel olarak ayarlanmalıdır.

12 hafta süreli ana çalışmalarda etkililik ancak doz ayda ortalama 3-4 kez artırıldığında korunmuştur. Kronik doz ayarlamalarının amacı, GENPROSTİN'in aşırı farmakolojik etkilerini minimize ederken PAH semptomlarının iyileştiği dozu belirlemektir.

Yüzde kızarıklık, baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı, kusma ve ishal gibi advers etkiler genellikle uygulanan treprostinin dozuna bağlıdır. Tedavi devam ettikçe bunlar ortadan kaybolabilirler, ancak devam ettikleri veya hasta için dayanılmaz hale geldikleri takdirde infüzyon hızı, yoğunluklarını azaltmak için azaltılabilir.

KTEPH'li hastalarla yürütülen bir klinik çalışmanın takip fazı sırasında ulaşılan ortalama dozlar 12 aydan sonra 31 ng/kg/dak, 24 ay sonra 33 ng/kg/dak ve 48 ay sonra 39 ng/kg/dak olarak bildirilmiştir Klinik çalışmada gözlemlenen ilgili maksimum dozlar sırasıyla 52 ng/kg/dak, 54 ng/kg/dak ve 50 ng/kg/dakika olmuştur.



Treprostinil dozunun aniden kesilmesi veya anlık belirgin düşüşler kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon semptomlarının geri gelmesine neden olabilir. Bu nedenle treprostinil tedavisine ara verilmesinden kaçınılması ve kazara doz aniden azaltılır veya kesilirse infüzyona en kısa zamanda yeniden başlanması önerilir. Treprostinil infüzyonunun tekrar uygulanmasına yönelik optimum strateji tıbbi olarak kalifiye personel tarafından vaka bazında belirlenmelidir. Vakaların çoğunda 4 saate varan bir ara verildiğinde treprostinil infüzyonu aynı doz hızında uygulanabilirken, 24 saate varan kesintilerde dozun, en son dozun en fazla %50'si oranında azaltılması ve ardından klinik açıdan etkili doza kadar titrasyonu gerekebilir. Daha uzun süreli kesintilerde treprostinil dozunun daha da düşük akış hızından başlayarak yeniden titre edilmesi gerekebilir. Her durumda treprostinil yeniden tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlar

Karaciğer yetmezliği:

GENPROSTİN'in başlangıç dozu 0,625 ng/kg/dakikaya azaltılmalı ve artımlı doz artışlarında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Doz artışlarına ilişkin nihai karar denetleyen doktorun takdirinde olmak kaydıyla her doz artışı için artış miktarı 0,625 ng/kg/dakikaya indirilebilir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinin (Child-Pugh Sınıfı C) treprostinil kullanımında kontrendikasyon olarak listelendiği bilinmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Plazma treprostinil maruziyeti (plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan; EAA), Child-Pugh A ve B sınıfı hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliğinde sırasıyla %260 ila %510 artar. Hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda treprostinilin plazma klirensi %80'e kadar azalmıştır. Dolayısıyla, sistemik maruziyetin tolerabiliteyi azaltabilecek ve doza bağlı advers etkilerde artışa neden olabilecek şekilde artma riski nedeniyle, karaciğer yetmezliği olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunması önerilir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik çalışma yürütülmediğinden böbrek yetmezliği olan hastalara yönelik tedavi tavsiyeleri bulunmamaktadır. Treprostinil ve metabolitleri esas olarak idrar yoluyla atıldığından, sistemik maruziyetteki olası artışa bağlı zararlı sonuçları önlemek için böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Treprostinilin yaşlılarda farmakokinetik verileri mevcut değildir.

Treprostinil ile yapılan klinik çalışmalar, yaşlı hastaların genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için 65 yaş ve üzeri yeterli sayıda hasta içermemiştir. Yapılan bir popülasyon farmakokinetiği analizinde plazma treprostinil klirensi %20 azalmıştır. Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği insidansı daha yüksek olduğunda yaşlı hastalar tedavi edilirken dikkatli olunması önerilir.



Obez hastalar:

Obez hastaların (vücut ağırlığı ideal kilonun %30'dan fazla üzerinde) tedavisine hastaların ideal kilolarına göre hesaplanan dozlarda başlanmalı ve artırılmalıdır. Daha fazla ayrıntı Bölüm 5.2'de verilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda treprostinin KTEPH endikasyonu için ilgili kullanımı yoktur. Treprostinin'in pulmoner hipertansiyon tedavisi için 18 yaşından küçük çocuklarda kullanımına ilişkin veriler az sayıdadır. Mevcut klinik çalışmalardan yola çıkarak, yetişkinler için önerilen pozoloji şemasının etkililiğinin ve güvenliliğinin çocuklara ve adolesanlara ekstrapole edilip edilemeyeceği belirlenememiştir.

İntravenöz epoprostenol tedavisine geçiş yöntemi:

İntravenöz epoprostenole geçiş gerektiğinde, geçiş aşaması sıkı tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmelidir. Yönlendirme amacıyla aşağıda önerilen tedavi geçiş şemasına uyulması yararlı olabilir:

Treprostinin infüzyonları önce 2,5 ng/kg/dak hızda yavaş yavaş azaltılmalıdır. Yeni treprostinin dozu uygulandıktan en az 1 saat sonra, epoprostenol tedavisine maksimum 2 ng/kg/dakika dozda başlanabilir. Ardından treprostinin dozu en az 2 saatlik müteakip aralıklarla azaltılmalı ve eşzamanlı olarak epoprostenolün başlangıç dozu en az bir saat sürdürüldükten sonra doz kademeli olarak artırılmalıdır.

Uygulama Şekli:

Uygulama Yolu	Seyreltici	Saklama Koşulları	Uygulama Koşulları
Subkutan	Yok	Bölüm 6.6'ya bakınız.	37°C'de 72 saat
İntravenöz	Yüksek pH'lı Glisin Çözeltisi	Oda sıcaklığında 14 gün	40°C'de 48 saat
		2-8°C'de buzdolabında 24 saat	
	Steril Enjeksiyonluk Su veya %0.9 (a/h) Sodyum Klorür Enjeksiyonluk Çözelti	Oda sıcaklığında 4 saat	40°C'de 48 saat
	Steril Enjeksiyonluk Su veya %0.9 (a/h) Sodyum Klorür Enjeksiyonluk Çözelti	2-8°C'de buzdolabında 24 saat	40°C'de 48 saat

Sürekli subkutan infüzyonla uygulama:

GENPROSTİN subkutan kullanım içindir. Seyreltmeden, ayaktan bir infüzyon pompası kullanılarak subkutan kateter aracılığıyla sürekli infüzyon halinde uygulanır.



Tedaviden sorumlu sağlık mesleği mensubu hastanın seçilen infüzyon cihazının kullanımı konusunda yeterli eğitimi almış ve yetkin olduğundan emin olmalıdır. Tüm hastalara treprostiniil infüzyon haznesinin hazırlanması ve infüzyon uygulama boru ve bağlantılarının işleme hazır hale getirilmesi konusunda eğitim verilmelidir. Hastanın pompa üreticisinden temin edilen yazılı kılavuz veya reçete eden hekim tarafından özel olarak hazırlanmış önerilere erişimi sağlanmalıdır. Bu kılavuz normal ilaç uygulaması için gerekli işlemleri, tıkanıklık olduğuunda veya pompanın verdiği diğer uyarılarda neler yapılması gerektiği ve acil durumda kiminle iletişime geçileceğine dair bilgileri içermelidir.

İlacın verilmesi sırasında kesintileri önlemek için, uygulama ekipmanının kazara ęalıřmaması durumunda hastanın yedek infüzyon pompası ve subkütan infüzyon setleri erişebileceği bir yerde hazır bulunmalıdır.

Seyreltilmemiş GENPROSTİN'i subkutan uygulamak için kullanılan ayaktan infüzyon pompası aşağıdaki özelliklerde olmalıdır:

- küçük ve hafif,
- infüzyon hızı yaklaşık 0,002 mL/saatlik artışlarla ayarlanabilir,
- tıkanma, düşük pil, programlama hatası ve motor arızası alarmları içerir,
- programlanan uygulama hızının +/- %6'sına kadar hassas

pozitif basınęla ęalıřır (sürekli veya atımlı).Hazne polivinil klorür, polipropilen veya camdan yapılmış olmalıdır.

Hastalara pompanın kullanımı ve programlanması, infüzyon setinin bağlanması ve bakımı konusunda kapsamlı eğitim verilmelidir.

İnfüzyon hattının hastaya bağlıyken yıkanması kazara doz aşımına neden olabilir. Doz aşımı belirtileri ve tedavisi hakkında daha fazla bilgi için lütfen KÜB'ün 4.9 Bölümüne bakınız.

İnfüzyon hızları V (mL/sa) aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$V \text{ (mL/sa)} = D \text{ (ng/kg/dak)} \times W \text{ (kg)} \times [0.00006/\text{GENPROSTİN konsantrasyonu (mg/mL)}]$$

D = ng/kg/dakika cinsinden reçete edilen doz

W = hastanın kg cinsinden vücut ağırlığı

Subkutan infüzyon için GENPROSTİN, ayrıca seyreltme yapılmadan, hastanın dozuna (ng/kg/dak), vücut ağırlığına (kg) ve kullanılan GENPROSTİN flakon yitiliğine (mg/mL) göre hesaplanmış subkutan infüzyon hızında (mL/sa) uygulanır. Kullanım sırasında tek bir hazne (şırınga) seyreltilmemiş GENPROSTİN içeriği 72 saate kadar 37°C'de uygulanabilir.

Subkutan infüzyon hızı aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$\text{Subkutan İnfüzyon Hızı (mL/sa)} = \frac{\text{Doz (ng/kg/dak)} \times \text{Ağırlık (kg)} \times 0,00006^*}{\text{GENPROSTİN Flakon Yitiliği (mg/mL)}}$$

*0,00006 ęevirme faktörü = 60 dak/saat x 0,000001 mg/ng



Formülün karmaşıklığı nedeniyle hesaplama hatası yapmamak için aşağıdaki doz hesaplama tablolarına başvurunuz. Her tıbbi ürün yitiliği için bir doz hesaplama tablosu mevcuttur.

Subkutan infüzyon için örnek hesaplamalar aşağıdadır:

1. Örnek:

60 kg ağırlığında bir kişi için 1,25 ng/kg/dakika olarak önerilen başlangıç dozunda GENPROSTİN Flakon Yitiliği 1 mg/mL alındığında infüzyon hızı aşağıdaki gibi hesaplanacaktır:

$$\text{Subkutan İnfüzyon Hızı (mL/sa)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/dak} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/mL}} = 0,005 \text{ mL/sa}$$

2. Örnek:

65 kg ağırlığında bir kişi için 40 ng/kg/dakika dozunda GENPROSTİN flakon yitiliği 5 mg/mL alındığında infüzyon hızı aşağıdaki gibi hesaplanacaktır:

$$\text{Subkutan İnfüzyon Hızı (mL/sa)} = \frac{40 \text{ ng/kg/dak} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/mL}} = 0,031 \text{ mL/sa}$$

GENPROSTİN 1 mg/mL'nin farklı vücut ağırlıklarındaki hastalarda 42,5 ng/kg/dakikaya varan dozlara karşılık gelen subkutan infüzyon uygulama hızlarına yönelik kılavuz Tablo 1-1'de yer almaktadır.

Tablo 1-1. GENPROSTİN 1 mg/mL için subkutan pompanın infüzyon hızı ayarı (mL/saat)

Doz (ng/kg/dk)	Hastanın Vücut Ağırlığı (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,002	0,002	0,003	0,003	0,003	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,006	0,006	0,007	0,007	0,008
2,5	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
3,75	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021	0,023
5	0,008	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
6,25	0,009	0,011	0,013	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
7,5	0,011	0,014	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
8,75	0,013	0,016	0,018	0,021	0,024	0,026	0,029	0,032	0,034	0,037	0,039	0,042	0,045	0,047	0,050	0,053
10	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
11,25	0,017	0,020	0,024	0,027	0,030	0,034	0,037	0,041	0,044	0,047	0,051	0,054	0,057	0,061	0,064	0,068
12,5	0,019	0,023	0,026	0,030	0,034	0,038	0,041	0,045	0,049	0,053	0,056	0,060	0,064	0,068	0,071	0,075
13,75	0,021	0,025	0,029	0,033	0,037	0,041	0,045	0,050	0,054	0,058	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078	0,083
15	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
16,25	0,024	0,029	0,034	0,039	0,044	0,049	0,054	0,059	0,063	0,068	0,073	0,078	0,083	0,088	0,093	0,098
17,5	0,026	0,032	0,037	0,042	0,047	0,053	0,058	0,063	0,068	0,074	0,079	0,084	0,089	0,095	0,100	0,105
18,75	0,028	0,034	0,039	0,045	0,051	0,056	0,062	0,068	0,073	0,079	0,084	0,090	0,096	0,101	0,107	0,113
20	0,030	0,036	0,042	0,048	0,054	0,060	0,066	0,072	0,078	0,084	0,090	0,096	0,102	0,108	0,114	0,120
21,25	0,032	0,038	0,045	0,051	0,057	0,064	0,070	0,077	0,083	0,089	0,096	0,102	0,108	0,115	0,121	0,128
22,5	0,034	0,041	0,047	0,054	0,061	0,068	0,074	0,081	0,088	0,095	0,101	0,108	0,115	0,122	0,128	0,135
23,75	0,036	0,043	0,050	0,057	0,064	0,071	0,078	0,086	0,093	0,100	0,107	0,114	0,121	0,128	0,135	0,143
25	0,038	0,045	0,053	0,060	0,068	0,075	0,083	0,090	0,098	0,105	0,113	0,120	0,128	0,135	0,143	0,150
27,5	0,041	0,050	0,058	0,066	0,074	0,083	0,091	0,099	0,107	0,116	0,124	0,132	0,140	0,149	0,157	0,165
30	0,045	0,054	0,063	0,072	0,081	0,090	0,099	0,108	0,117	0,126	0,135	0,144	0,153	0,162	0,171	0,180
32,5	0,049	0,059	0,068	0,078	0,088	0,098	0,107	0,117	0,127	0,137	0,146	0,156	0,166	0,176	0,185	0,195
35	0,053	0,063	0,074	0,084	0,095	0,105	0,116	0,126	0,137	0,147	0,158	0,168	0,179	0,189	0,200	0,210
37,5	0,056	0,068	0,079	0,090	0,101	0,113	0,124	0,135	0,147	0,158	0,169	0,180	0,191	0,203	0,214	0,225
40	0,060	0,072	0,084	0,096	0,108	0,120	0,132	0,144	0,156	0,168	0,180	0,192	0,204	0,216	0,228	0,240



42,5	0,064	0,077	0,089	0,102	0,115	0,128	0,140	0,153	0,166	0,179	0,191	0,204	0,217	0,230	0,242	0,255
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Gölgelenmiş alanlar üç günde bir değiştirilen 3 ml şırınga ile mümkün olan en yüksek infüzyon hızını gösterir.

GENPROSTİN 2,5 mg/mL'nin farklı vücut ağırlıklarındaki hastalarda 42,5 ng/kg/dakikaya varan dozlara karşılık gelen subkutan infüzyon uygulama hızlarına yönelik kılavuz Tablo 1-2'de yer almaktadır.

Tablo 1-2. GENPROSTİN 2,5 mg/ml için subkutan pompanın infüzyon hızı ayarı (ml/saat)

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

Gölgelenmiş alanlar üç günde bir değiştirilen 3 ml şırınga ile mümkün olan en yüksek infüzyon hızını gösterir.

GENPROSTİN 5 mg/mL'nin farklı vücut ağırlıklarındaki hastalarda 80 ng/kg/dakikaya varan dozlara karşılık gelen subkutan infüzyon uygulama hızlarına yönelik kılavuz Tablo 1-3'de yer almaktadır.

Tablo 1-3. GENPROSTİN 5 mg/ml için subkutan pompanın infüzyon hızı ayarı (ml/saat)

Doz (ng/kg/dk)	Hastanın Vücut Ağırlığı (kg)													
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
10	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,010	0,011	0,011	0,012
12,5	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,010	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018
17,5	0,007	0,008	0,009	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,021
20	0,008	0,010	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,020	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
25	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,030
27,5	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,030	0,031	0,033
30	0,013	0,014	0,016	0,018	0,020	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
32,5	0,014	0,016	0,018	0,020	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,033	0,035	0,037	0,039
35	0,015	0,017	0,019	0,021	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,040	0,042



37,5	0,016	0,018	0,020	0,023	0,025	0,027	0,029	0,032	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,045
40	0,017	0,019	0,022	0,024	0,026	0,029	0,031	0,034	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048
42,5	0,018	0,020	0,023	0,026	0,028	0,031	0,033	0,036	0,038	0,041	0,043	0,046	0,048	0,051
45	0,019	0,022	0,024	0,027	0,030	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
47,5	0,020	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,040	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
50	0,021	0,024	0,027	0,030	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,060
55	0,023	0,026	0,030	0,033	0,036	0,040	0,043	0,046	0,050	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
60	0,025	0,029	0,032	0,036	0,040	0,043	0,047	0,050	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
65	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,070	0,074	0,078
70	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,050	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,080	0,084
75	0,032	0,036	0,041	0,045	0,050	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,090
80	0,034	0,038	0,043	0,048	0,053	0,058	0,062	0,067	0,072	0,077	0,082	0,086	0,091	0,096

Gölgelenmiş alanlar üç günde bir değiştirilen 3 ml şırınga ile mümkün olan en yüksek infüzyon hızını gösterir.

Sürekli intravenöz infüzyonla uygulama:

GENPROSTİN ambulator infüzyon pompası kullanılarak merkezi venöz kateter aracılığıyla sürekli infüzyon halinde uygulanır. Aynı zamanda, tercihen geniş bir damara yerleştirilen periferik venöz kanül yoluyla geçici olarak da uygulanabilir. Periferik infüzyonun birkaç saatten fazla kullanılması, tromboflebit riskinin artması ile ilişkilendirilebilir.

İlacın verilmesi sırasında olası kesintileri önlemek için, uygulama ekipmanının kazara çalışmaması durumunda hastanın yedek infüzyon pompası ve infüzyon setleri erişebileceği bir yerde hazır bulunmalıdır.

Genel olarak, seyreltilmiş GENPROSTİN'i intravenöz yoldan uygulamak için kullanılan ambulator infüzyon pompası aşağıdaki özelliklerde olmalıdır:

1. küçük ve hafif
2. infüzyon hızı yaklaşık 0,05 mL/saatlik artışlarla ayarlanabilir. Tipik akış hızları saatte 0,4 mL ile 2 mL arasında olacaktır.
3. Tıkanma/ilaç verilmeme, düşük pil, programlama hatası ve motor arızası alarmları içerir,
4. ilaç verme hassasiyeti saatlik dozun $\pm\%6$ 'sı veya daha iyi olmalıdır.
5. pozitif basınçla çalışmalıdır. Hazne polivinil klorür, polipropilen veya camdan yapılmış olmalıdır.

GENPROSTİN, Steril enjeksiyonluk su, yüksek pH'lı glisin çözeltisi %0,9 (a/h) (w/v) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltilmelidir ve intravenöz olarak sürekli infüzyonla, cerrahi müdahale ile yerleştirilen kalıcı santral venöz kateter yoluyla veya intravenöz ilaç uygulaması için tasarlanmış bir infüzyon pompası kullanılarak geçici olarak periferik venöz kanül yoluyla uygulanır.

Uygun bir infüzyon pompası ve hazne kullanıldığında istenilen infüzyon süresini elde etmek için önce önceden belirlenmiş bir intravenöz infüzyon hızı seçilmelidir. Seyreltilmiş GENPROSTİN'in maksimum kullanım süresi 24 saati geçmemelidir.

Tipik intravenöz infüzyon sistemi hazne hacimleri 20, 50 veya 100 mL'dir. Gerekli intravenöz infüzyon hızı (mL/sa) ve hasta dozu (ng/kg/dak) ve ağırlığı (kg) belirlendikten sonra, Seyreltilmiş İntravenöz GENPROSTİN Konsantrasyonu (mg/mL) aşağıdaki formüle göre hesaplanabilir:

1. Adım



$$\text{Seyreltilmiş İntravenöz GENPROSTİN Konsantrasyonu (mg/mL)} = \frac{\text{Doz (ng/kg/dak)} \times \text{Ağırlık (kg)} \times 0,00006}{\text{İntravenöz İnfüzyon Hızı (mL/sa)}}$$

Ardından, belirli bir büyüklükteki hazne için gerekli Seyreltilmiş İntravenöz GENPROSTİN Konsantrasyonu elde etmek için gereken GENPROSTİN miktarı aşağıdaki formüle göre hesaplanabilir:

2. Adım

$$\text{GENPROSTİN miktarı (mL)} = \frac{\text{Seyreltilmiş İntravenöz GENPROSTİN Konsantrasyonu (mg/mL)}}{\text{GENPROSTİN Flakon Yitiliği (mg/mL)}} \times \text{Hazne içindeki Seyreltilmiş GENPROSTİN Çözeltilisinin Toplam Hacmi (mL)}$$

Ardından haznede istenilen toplam hacmi elde etmek için hesaplanan GENPROSTİN miktarı, yeterli hacimde seyreltici (steril enjeksiyonluk su veya %0,9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi) ile birlikte hazneye eklenir.

İntravenöz İnfüzyon için örnek hesaplamalar aşağıdadır:

3. Örnek:

60 kg ağırlığında ve 5 ng/kg/dakika doz uygulanacak bir hasta için, önceden belirlenmiş intravenöz infüzyon hızı 1 mL/saat ve hazne büyüklüğü 50 mL olduğunda Seyreltilmiş İntravenöz GENPROSTİN Çözeltilisi Konsantrasyonu aşağıdaki şekilde hesaplanacaktır:

1. Adım

$$\text{Seyreltilmiş İntravenöz GENPROSTİN Konsantrasyonu (mg/mL)} = \frac{5 \text{ ng/kg/dak} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mL/sa}} = 0,018 \text{ mg/mL (18.000 ng/mL)}$$

0,018 mg/mL toplam Seyreltilmiş GENPROSTİN Konsantrasyonu ve toplam 50 ml hacim için gereken GENPROSTİN Miktarı (1 mg/mL Flakon Yitiliği kullanılarak) aşağıdaki gibi hesaplanacaktır:

2. Adım

$$\text{GENPROSTİN miktarı (mL)} = \frac{0,018 \text{ mg/mL}}{1 \text{ mg/mL}} \times 50 \text{ mL} = 0,9 \text{ mL}$$

Buna göre 3. örnekteki kişi için Seyreltilmiş İntravenöz GENPROSTİN Konsantrasyonu hazırlamak için, uygun bir hazneye 0,9 mL 1 mg/mL GENPROSTİN hazne içinde toplam 50 mL hacim elde etmek için yeterli hacimde seyreltici ile birlikte eklenecektir. Bu örnekte pompa akış hızı 1 mL/saat olarak ayarlanmıştır.

4. Örnek:



75 kg ağırlığında ve 30 ng/kg/dakika doz uygulanacak bir hasta için, önceden belirlenmiş intravenöz infüzyon hızı 1 mL/saat ve hazne büyüklüğü 50 mL olduğunda Seyreltilmiş İntravenöz GENPROSTİN Çözeltilisi Konsantrasyonu aşağıdaki şekilde hesaplanacaktır:

1. Adım

$$\text{Seyreltilmiş İntravenöz GENPROSTİN Konsantrasyonu (mg/mL)} = \frac{30 \text{ ng/kg/dak} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ mL/sa}} = 0,0675 \text{ mg/mL (67.500 ng/mL)}$$

0,0675 mg/mL toplam Seyreltilmiş GENPROSTİN Konsantrasyonu ve toplam 100 ml hacim için gereken GENPROSTİN Miktarı (2,5 mg/mL Flakon Yitiliği kullanılarak) aşağıdaki gibi hesaplanacaktır:

2. Adım

$$\text{GENPROSTİN miktarı (mL)} = \frac{0,0675 \text{ mg/mL}}{2,5 \text{ mg/mL}} \times 100 \text{ mL} = 2,7 \text{ mL}$$

Buna göre 4. örnekteki kişi için Seyreltilmiş İntravenöz GENPROSTİN Konsantrasyonu hazırlamak için, uygun bir hazneye 2,7 mL 2,5 mg/mL GENPROSTİN hazne içinde toplam 100 mL hacim elde etmek için yeterli hacimde seyreltici ile birlikte eklenecektir. Bu örnekte pompa akış hızı 2 mL/saat olarak ayarlanmıştır.

Farklı vücut ağırlıklarındaki hastalar için 42,5 ng/kg/dakikaya varan dozlara eşdeğer 20 mL, 50 mL veya 100 mL'lik haznelerde (sırasıyla 0,4, 1 veya 2 mL/saat infüzyon hızları) seyreltilecek 1 mg/mL GENPROSTİN hacmi ile ilgili bilgi Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Kartuş veya şırınga içinde seyreltilecek 1 mg/mL GENPROSTİN Hacmi (mL) 20 mL (0,4 mL/sa infüzyon hızı), 50 ml (1 mL/sa infüzyon hızı), 100 mL kartuş (2 mL/sa infüzyon hızı)

Doz (ng/kg/dk)	Hastanın Vücut Ağırlığı (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1,25	0,094	0,113	0,131	0,150	0,169	0,188	0,206	0,225	0,244	0,263	0,281	0,300	0,319	0,338	0,356	0,375
2,5	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,713	0,750
3,75	0,281	0,338	0,394	0,450	0,506	0,563	0,619	0,675	0,731	0,788	0,844	0,900	0,956	1,013	1,069	1,125
5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
6,25	0,469	0,563	0,656	0,750	0,844	0,938	1,031	1,125	1,219	1,313	1,406	1,500	1,594	1,688	1,781	1,875
7,5	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
8,75	0,656	0,788	0,919	1,050	1,181	1,313	1,444	1,575	1,706	1,838	1,969	2,100	2,231	2,363	2,494	2,625
10	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
11,25	0,844	1,013	1,181	1,350	1,519	1,688	1,856	2,025	2,194	2,363	2,531	2,700	2,869	3,038	3,206	3,375
12,5	0,938	1,125	1,313	1,500	1,688	1,875	2,063	2,250	2,438	2,625	2,813	3,000	3,188	3,375	3,563	3,750
13,75	1,031	1,238	1,444	1,650	1,856	2,063	2,269	2,475	2,681	2,888	3,094	3,300	3,506	3,713	3,919	4,125
15	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
16,25	1,219	1,463	1,706	1,950	2,194	2,438	2,681	2,925	3,169	3,413	3,656	3,900	4,144	4,388	4,631	4,875
17,5	1,313	1,575	1,838	2,100	2,363	2,625	2,888	3,150	3,413	3,675	3,938	4,200	4,463	4,725	4,988	5,250
18,75	1,406	1,688	1,969	2,250	2,531	2,813	3,094	3,375	3,656	3,938	4,219	4,500	4,781	5,063	5,344	5,625
20	1,500	1,800	2,100	2,400	2,700	3,000	3,300	3,600	3,900	4,200	4,500	4,800	5,100	5,400	5,700	6,000
21,25	1,594	1,913	2,231	2,550	2,869	3,188	3,506	3,825	4,144	4,463	4,781	5,100	5,419	5,738	6,056	6,375
22,5	1,688	2,025	2,363	2,700	3,038	3,375	3,713	4,050	4,388	4,725	5,063	5,400	5,738	6,075	6,413	6,750
23,75	1,781	2,138	2,494	2,850	3,206	3,563	3,919	4,275	4,631	4,988	5,344	5,700	6,056	6,413	6,769	7,125



25	1,875	2,250	2,625	3,000	3,375	3,750	4,125	4,500	4,875	5,250	5,625	6,000	6,375	6,750	7,125	7,500
27,5	2,063	2,475	2,888	3,300	3,713	4,125	4,538	4,950	5,363	5,775	6,188	6,600	7,013	7,425	7,838	8,250
30	2,250	2,700	3,150	3,600	4,050	4,500	4,950	5,400	5,850	6,300	6,750	7,200	7,650	8,100	8,550	9,000
32,5	2,438	2,925	3,413	3,900	4,388	4,875	5,363	5,850	6,338	6,825	7,313	7,800	8,288	8,775	9,263	9,750
35	2,625	3,150	3,675	4,200	4,725	5,250	5,775	6,300	6,825	7,350	7,875	8,400	8,925	9,450	9,975	10,500
37,5	2,813	3,375	3,938	4,500	5,063	5,625	6,188	6,750	7,313	7,875	8,438	9,000	9,563	10,125	10,688	11,250
40	3,000	3,600	4,200	4,800	5,400	6,000	6,600	7,200	7,800	8,400	9,000	9,600	10,200	10,800	11,400	12,000
42,5	3,188	3,825	4,463	5,100	5,738	6,375	7,013	7,650	8,288	8,925	9,563	10,200	10,838	11,475	12,113	12,750

Sürekli intravenöz infüzyon alan hastaların eğitimi

Tedaviden sorumlu klinik ekip hastanın seçilen infüzyon cihazının kullanımı konusunda yeterli eğitimi almış ve yetkin olduğundan emin olmalıdır. Hastanın öğretildiği gibi infüzyonları değiştirme, akış hızlarını/dozları değiştirme ve genel cihaz alarmlarını yönetme konusunda yetkin olduğuna karar verilinceye kadar kişisel eğitim ve gözetim sürecine devam edilmelidir. Hastalar, GENPROSTİN infüzyon haznesinin hazırlanması ve infüzyon uygulama boruları ve bağlantılarının hazırlanması sırasında uygun aseptik teknik konusunda eğitilmelidir. Hastanın pompa üreticisinden temin edilen yazılı kılavuz veya reçete eden hekim tarafından özel olarak hazırlanmış önerilere erişimi sağlanmalıdır. Bu kılavuz normal ilaç uygulaması için gerekli işlemleri, tıkanıklık olduğunda veya pompanın verdiği diğer uyarılarda neler yapılması gerektiği ve acil durumda kiminle iletişime geçileceğine dair bilgileri içermelidir.

Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon riskinin minimizasyonu:

İntravenöz infüzyon yoluyla GENPROSTİN alan hastalarda kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu riskini minimize etmeye yardımcı olmak için aşağıdakilere özellikle dikkat edilmelidir. Bu talimatlar, kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik güncel en iyi uygulama kılavuzlarına uygundur ve şunları içerir:

Genel ilkeler

- minimum sayıda portu bulunan kafli ve tünelli santral venöz kateter (CVC) kullanımı.
- CVC'nin steril bariyer teknikleri kullanılarak yerleştirilmesi.
- kateter takılırken, değiştirilirken, kullanılırken, onarılırken veya kateter yerleştirme bölgesi incelendiğinde ve/veya pansuman yapıldığında uygun el hijyeni ve aseptik tekniklerin kullanılması.
- kateterin giriş yerini kapatmak için steril gazlı bez (iki günde bir değiştirilir) veya steril şeffaf yarı geçirgen pansuman (en az yedi günde bir değiştirilir) kullanılmalıdır.
- pansuman nemlendiğinde, gevşediğinde veya kirlendiğinde veya bölge incelendikten sonra değiştirilmelidir.
- topikal antibiyotik merhemler veya kremler, mantar enfeksiyonlarını ve antimikrobiyal dirençli bakterilerin üremesini hızlandırabileceğinden uygulanmamalıdır.

Seyreltilmiş GENPROSTİN çözeltisinin kullanım süresi

- seyreltilmiş ürünün maksimum kullanım süresi 24 saati geçmemelidir.

Hat içi 0,2-mikron filtre kullanımı

- infüzyon tüpü ile kateter göbeği arasına 0,2 mikronluk bir filtre yerleştirilmeli ve 24 saatte bir, infüzyon haznesi değiştirildiği sırada değiştirilmelidir.



Su kaynaklı gram negatif kan dolaşımı enfeksiyonlarının önlenmesi için potansiyel olarak önemli diğer iki öneri ise kateter göbeğinin yönetimi ile ilgilidir. Bunlar şunları içerir:

Bölünmüş bölmeli kapalı dağıtıcı sistem kullanımı

- kapalı göbek sistemi (mekanik valflü cihaz yerine tercihen bölünmüş bölmeli) kullanılması infüzyon sisteminin bağlantısı her kesildiğinde kateterin lümeninin kapatılmasını sağlar. Bu da mikrobiyal kontaminasyona maruz kalma riskini önler.
- Bölünmüş bölmeli kapalı göbekli cihaz 7 günde bir değiştirilmelidir.

İnfüzyon sistemi luer-lock ara bağlantıları

İnfüzyon hattının veya kapalı göbeğin değiştirilmesi sırasında luer-lock ara bağlantısı ıslaksa su kaynaklı gram negatif organizmalarla kontaminasyon riskinin artması muhtemeldir.

Bu nedenle:

- infüzyon sisteminin kateter göbeği ile bağlantı yerinin sıvıyla dolması veya sıvıya batması önlenmelidir.
- kapalı göbekli cihaz değiştirilirken, luer-lock bağlantı dışlarında görünür bir şekilde su olmamalıdır.
- infüzyon hattı kapalı göbekli cihazdan yalnızca 24 saate bir değiştirildiği sırada çıkarılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

GENPROSTİN aşağıdaki durumlarda kontraendikedir:

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Venö-oklüziv hastalıkla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon,
- Şiddetli sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı konjestif kalp yetmezliği.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C).
- Aktif gastrointestinal ülser, intrakraniyal kanama, gastrointestinal hasar veya başka kanama durumu.
- Pulmoner hipertansiyonla ilişkili olmayan klinik açıdan anlamlı miyokard disfonksiyonunun eşlik ettiği konjenital veya edinilmiş valvüler defektler.
- Şiddetli koroner kalp hastalığı veya stabil olmayan anjina
- Son altı ay içinde miyokard enfarktüsü; yakın tıbbi gözetim altında değilse, dekompanse kalp yetmezliği
- Şiddetli aritmiler
- Son üç ay içinde serebrovasküler olaylar (örn., geçici iskemik atak, inme)
- Diğer prostanoidlerle birlikte uygulama



4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel tedavi:

GENPROSTİN ile tedaviye başlama kararı alırken, büyük olasılıkla sürekli infüzyona uzun bir süre devam edilmesi gerekeceği dikkate alınmalıdır. Dolayısıyla hastanın kalıcı bir kateter ve infüzyon cihazını kabul etme ve bunlardan sorumlu olma kapasitesi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Tedaviden sorumlu klinik ekip hastanın seçilen infüzyon cihazının kullanımı konusunda yeterli eğitimi almış ve yetkin olduğundan emin olmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Treprostinil etkili bir pulmoner ve sistemik vazodilatördür. Düşük sistemik arteriyel basınçla başvuran gönüllülerde treprostinil tedavisi sistemik hipotansiyon riskini artırabilir. Tedavi, sistolik arteriyel basıncı 85 mmHg'nin altında olan hastalara önerilmez.

Dozda herhangi bir değişiklik yapıldığı sırada sistemik kan basıncı ve kalp atım hızının izlenmesi önerilir ve hipotansiyon semptomları ortaya çıktığı veya sistolik kan basıncının 85 mmHg veya altında olduğu tespit edildiği takdirde infüzyon durdurulmalıdır.

GENPROSTİN tedavisi almakta olan bir hastada pulmoner ödem gelişmesi halinde eşzamanlı pulmoner venöklüzif hastalık olasılığı değerlendirilmelidir. Tedavi durdurulmalıdır.

Pulmoner veno-oklüziv hastalık treprostinil tedavisi için bir kontrendikasyon olduğundan tedavi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Daha şiddetli pulmoner arteriyel hipertansiyonu (NYHA fonksiyonel sınıf IV) olan hastalarda GENPROSTİN'in subkutan tedavisinin yararı belirlenmemiştir.

GENPROSTİN'in etkililik/güvenlilik oranı, sol-sağ kardiyak şant, portal hipertansiyon veya HIV enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonda araştırılmamıştır.

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

Yoksunluk

GENPROSTİN dozunun aniden kesilmesi veya anlık belirgin düşüşler pulmoner hipertansiyon semptomlarının geri gelmesine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Özel popülasyonlar

Obez hastalarda (VKİ 30 kg/m²'den yüksek) treprostinil daha yavaş temizlenir.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde dozlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).



Treprostinil ve metabolitleri esas olarak idrar yoluyla atıldığından, sistemik maruziyetteki olası artışa bağlı zararlı sonuçları önlemek için böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Eşzamanlı tıbbi ürünler

Sitokrom P450 (CYP2C8) enzim inhibitörünün (örn. gemfibrozil) birlikte uygulanması, treprostinil maruziyetini (C_{maks} ve EAA) artırabilir. Maruziyet arttığında treprostil uygulaması ile ilişkili advers olay insidansının da artma olasılığı söz konusudur. Bu nedenle doz azaltımı değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

CYP2C8 enzim indükleyicisinin (örn. rifampisin) birlikte uygulanması treprostinil maruziyetini azaltabilir. Maruziyet azaldığında klinik etkililiğin azalması da olasıdır. Bu nedenle daha yüksek bir treprostinil dozu değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

İntravenöz İlaç Uygulama Sistemi ile İlişkilendirilebilen Advers Olaylar:

İntravenöz infüzyon yoluyla GENPROSTİN alan hastalarda santral venöz kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları ve sepsis bildirilmiştir. Bu riskler ilaç uygulama sistemine bağlanabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde PAH tedavisi için intravenöz GENPROSTİN kullanan yedi merkezde yapılan Hastalık Kontrol Merkezi'nin retrospektif araştırması, kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının insidans oranını 1000 kateter günü başına 1,10 olay olarak belirlemiştir (12).

Klinisyenler, uzun süreli santral venöz kateter taşıyan hastaları enfekte edebilecek olası gram-negatif ve gram-pozitif organizma türleri konusunda bilgili olmalıdır; bu nedenle, seyreltilmemiş GENPROSTİN için tercih edilen uygulama yolu sürekli subkutan infüzyondur.

Tedaviden sorumlu klinik ekip hastanın seçilen infüzyon cihazının kullanımı konusunda yeterli eğitimi almış ve yetkin olduğundan emin olmalıdır.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün, her bir flakon (20 ml) içinde 74,2 mg sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diüretikler, antihipertansif ajanlar veya diğer vazodilatörler ile eş zamanlı uygulama

GENPROSTİN'in diüretikler, antihipertansif ajanlar ve diğer vazodilatörlerle eş zamanlı uygulanması sistemik hipotansiyon riskini artırır.

NSAİİ'ler ve antikoagülanlar dahil trombosit agregasyon inhibitörleri ile eş zamanlı uygulama

Treprostinil trombosit fonksiyonunu inhibe edebilir. GENPROSTİN'in NSAİİ'ler, nitrik oksit donörleri veya antikoagülanlar dahil olmak üzere trombosit agregasyon inhibitörleri ile eş zamanlı uygulanması kanama riskini artırabilir. Antikoagülan alan hastaların gözetimi



yakından takip edilmelidir. Antikoagülan alan hastalarda diğer trombosit inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Sürekli subkutan infüzyonla uygulanan treprostininin tek bir doz (25 mg) varfarinin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (5). Treprostininin nitrik oksit donörleri ile birlikte reçete edilmesi halinde kanama riskinde artışa yol açan potansiyel etkileşimler hakkında veri bulunmamaktadır.

Furosemid:

Furosemid ile tedavi edilen hastalarda plazma treprostinin klirensi biraz azalabilir. Bu etkileşim muhtemelen her iki bileşikte ortak bazı metabolik özelliklerden kaynaklanmaktadır (karboksilat grubunun glukurokonjugasyonu).

Sitokrom P450 (CYP2C8) Enzim İndükleyicileri/İnhibitörleri ile eş zamanlı uygulama

Gemfibrozil ve diğer CYP2C8 inhibitörleri

İnsanlarda oral treprostinin diolamin ile yürütülen farmakokinetik çalışmaları sitokrom P450 (CYP2C8) enzim inhibitörü gemfibrozil ile eş zamanlı uygulamanın treprostinin maruziyetini (C_{maks} ve EAA) ikiye katladığını göstermiştir. Hastanın tedavisine titrasyon aşamasından sonra bir CYP2C8 inhibitörü (örn. gemfibrozil, trimetoprim ve deferasiroks) eklendiğinde veya tedaviden çıkarıldığında treprostinin dozu ayarlanmalıdır.

Rifampisin ve diğer CYP2C8 indükleyicileri

İnsanlarda oral treprostinin diolamin ile yürütülen farmakokinetik çalışmaları, CYP2C8 enzim indükleyicisi rifampisinin birlikte uygulanmasının treprostinin maruziyetini (yaklaşık %20 oranında) azalttığını göstermiştir. Hastanın tedavisine titrasyon aşamasından sonra rifampisin eklendiğinde veya tedaviden çıkarıldığında treprostinin dozu ayarlanmalıdır.

Diğer CYP2C8 indükleyicileri (örn. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve St. John's Wort) Eş zamanlı kullanımda treprostinin maruziyetinin azalmasına neden olabilir. Hastanın tedavisine titrasyon aşamasından sonra CYP2C8 indükleyici eklendiğinde veya tedaviden çıkarıldığında treprostinin dozu ayarlanmalıdır.

Bosentan ile eş zamanlı uygulama

İnsanlara bosentan (250 mg/gün) ve treprostinin diolaminin (oral yolla 2 mg/gün) eşzamanlı uygulandığı bir farmakokinetik çalışmada treprostinin ile bosentan arasında farmakokinetik etkileşim gözlemlenmemiştir.

Sildenafil ile eş zamanlı uygulama

İnsanlara sildenafil (60 mg/gün) ve treprostinin diolaminin (oral yolla 2 mg/gün) eş zamanlı uygulandığı bir farmakokinetik çalışmada treprostinin ile sildenafil arasında farmakokinetik etkileşim gözlemlenmemiştir.



4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

GENPROSTİN tedavisi sırasında kontrasepsiyon önerilir.

Gebelik dönemi:

Treprostinil'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Hayvan çalışmaları gebelik üzerindeki etkiler açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında GENPROSTİN, ancak anneye olan potansiyel yararı fetus için oluşturduğu potansiyel riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Treprostinilin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. GENPROSTİN alan emziren anneler emzirmeyi bırakmaları konusunda uyarılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Treprostinil'in üreme yeteneği üzerinde etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tedavinin başında veya doz ayarlamaları yapıldığında treprostinilin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi önemsiz düzeydedir. Bunlara eşlik edebilen semptomatik sistemik hipotansiyon veya baş dönmesi gibi istenmeyen etkiler araç ve makine kullanma yetisini bozabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Treprostinilin subkütan infüzyonundan kaynaklanan infüzyon bölgesinde ağrı ve infüzyon bölgesi reaksiyonu gibi lokal etkilere ek olarak treprostinil ile ortaya çıkan advers reaksiyonlar prostatiklinlerin farmakolojik özellikleri ile ilişkilidir.

İstenmeyen etkiler aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı altında MedDRA tercih edilen terimleri halinde sunulmuştur. Aşağıda belirtilen advers reaksiyonların insidansı aşağıdaki kategorilere göre ifade edilir: 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 ($< 1/10.000$).



Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Sıklık
Sinir sistemi bozuklukları	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Baş dönmesi	Yaygın
Göz hastalıkları	Göz kapağında ödem	Yaygın olmayan
Vasküler bozukluklar	Vazodilatasyon, yüzde kızarıklık	Çok yaygın
	Hipotansiyon	Yaygın
	Kanama Olayı**	Yaygın
	Tromboflebit*	Bilinmiyor
Gastrointestinal bozukluklar	İshal	Çok yaygın
	Bulantı	Çok yaygın
	Dispepsi	Yaygın olmayan
	Kusma	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Döküntü	Yaygın
	Prurit	Yaygın olmayan
	Yaygın döküntüler (maküler veya papüler yapıda)	Bilinmiyor
	Ekzantem	Yaygın olmayan
Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Çene ağrısı	Çok yaygın
	Miyalji, artalji	Yaygın
	Ekstremitelerde ağrı	Yaygın
	Sırt ağrısı	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	İnfüzyon bölgesinde ağrı, infüzyon bölgesi reaksiyonu, kanama veya hematoma	Çok yaygın
	Ödem	Yaygın
	Yüzde kızarıklık	Yaygın
	İştah kaybı	Yaygın olmayan
	Yorgunluk	Yaygın olmayan
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Trombositopeni	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve infestasyonlar	Santral venöz kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, sepsis, bakteremi***	Bilinmiyor
	İnfüzyon bölgesi enfeksiyonu, subkutan infüzyon bölgesinde abse oluşumu	Bilinmiyor
	Selülit	Bilinmiyor

* Periferik intravenöz infüzyonla ilişkili tromboflebit olguları bildirilmiştir.

** Seçili advers olayların açıklaması bölümüne bakınız.

*** Hayatı tehdit edici ve ölümcül olgular bildirilmiştir.

Seçili advers olayların açıklaması:

Kanama Olayları:

Antikoagülanlarla tedavi edilen hastalarda yüksek oranlarda görülen kanama olayları bu hasta popülasyonunda beklendiği gibi yaygındır. PAH'la ilgili kontrollü klinik çalışmalarda epistaksis ve gastrointestinal (Gİ) kanama (Gİ hemoraji, rektal hemoraji, dişeti kanaması ve melana dahil) insidansındaki artışla gözlemlendiği üzere trombosit agregasyonu üzerindeki



etkileri nedeniyle treprostinin kanama riskini artırabilir. Hemoptizi, hematemez ve hematüri bildirimleri olsa da bunlar plasebo grubu ile aynı veya daha düşük sıklıkta meydana gelmiştir.

PAH'la ilgili kontrollü klinik çalışmalarda epistaksi ve gastrointestinal kanama (Gİ hemoraji, rektal hemoraji, dışeti kanaması ve melana dahil) insidansındaki artışla gözlemlendiği üzere trombosit agregasyonu üzerindeki etkileri nedeniyle treprostinin kanama riskini artırabilir.

Klinik Uygulamada Gözlemlenen Olaylar:

PAH hastalarıyla yürütülen klinik araştırmalarda bildirilen advers reaksiyonlara ek olarak, treprostinin onay sonrası diğer endikasyonlarda kullanımı sırasında aşağıdaki olaylar belirlenmiştir. Boyutu bilinmeyen bir popülasyondan gönüllü bir şekilde bildirildiklerinden sıklık tahmini yapılamaz. Bildirilen olaylar infüzyon bölgesi enfeksiyonu, subkütan infüzyon bölgesinde apse oluşumu, trombositopeni ve kemik ağrısıdır.

Ayrıca, bazen maküler veya papüler özellikte yaygın döküntü ve selülit nadiren 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

Treprostinin ile ilgili tanımlanan doz aşımı bulgu ve semptomları, yüzde kızarıklık, baş ağrısı, hipotansiyon, mide bulantısı, kusma ve ishaldir. Doz aşımı semptomları yaşayan hastalar hekimlerine danıştıktan sonra, semptomların şiddetine bağlı olarak aldıkları treprostinin dozunu derhal, doz aşımı semptomları düzelinceye kadar düşürmelidir. Dozlamaya tıbbi kontrol altında dikkatli bir şekilde yeniden başlanmalı ve hastalar istenmeyen semptomların yeniden ortaya çıkmasına karşı yakından izlenmelidir.

Bilinen bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Heparin Hariç Trombosit Agregasyon İnhibitörleri
ATC kodu: B01AC21

Etki Mekanizması:

Treprostinin, prostasiklinin analogudur.

Pulmoner ve sistemik arteriyel dolaşım üzerinde doğrudan vazodilatasyon etkisi gösterir ve trombosit agregasyonunu inhibe eder.



Hayvanlarda, vazodilatör etkiler sağ ve sol ventriküler artyükü azaltır ve kalp debisini ve atım hacmini artırır. Hayvanlarda treprostinilin kalp atım hızı üzerindeki etkisi doza göre değişir. Kardiyak iletim üzerinde önemli bir etki gözlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Randomize, çok merkezli, kontrollü bir klinik araştırmada, ameliyat edilemez KTEPH'li veya pulmoner endarterektomiden sonra persistan veya rekürren KTEPH'li 105 yetişkin erkek (%53,3) ve kadın (%46,7) hasta (1888 yaş, ortalama 64 yaş) tedavi edilmiştir. Hastaların, 150 ile 400 metre arasında teşvik edilmeden uygulanan altı dakika yürüme testi (6MWT) ve DSÖ/NYHA fonksiyonel sınıfı III veya IV sınıflandırması ile belirlendiği üzere şiddetli KTEPH tanısı almış olmaları gerekmiştir. Hastalar aşağıda açıklandığı gibi iki treprostinil tedavi grubuna ayrılmıştır (53 yüksek doz ve 52 düşük doz hastası toplam 24 hafta boyunca subkutan infüzyonla tedavi edilmiştir). Yüksek doz grubundaki hastalara infüzyon pompasıyla uygulanan subkutan doz ilk 12 hafta boyunca yaklaşık 1 ng/kg/dakikadan yaklaşık 30 ng/kg/dakikalık hedef doza artırılmış ve ardından 12 hafta sabit perfüzyon yapılmış; düşük doz grubunda ise hedef doz, aynı programa uyulmak suretiyle yaklaşık 3 ng/kg/dakika olmuştur. Primer etkililik analizi başlangıçta ve 24 hafta sonra elde edilen 6MWT verileri arasındaki bireysel farka dayandırılmıştır. Treprostinil altı dakika yürüme testinde (6MWT, altı dakika yürüme testi: başlangıç ve 24 hafta tedavi) mesafeyi yüksek doz grubunda ortalama 45,43 m ve düşük doz grubunda 3,83 m uzatmıştır ($p<0,05$, ANCOVA).

24 hafta tedavinin ardından yapılan keşif amaçlı sekonder etkililik (düşük ve yüksek) ölçümlerine göre New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıfı, hemodinamik parametreler (ortalama pulmoner vasküler direnç, ortalama pulmoner arter basıncı, ortalama kalp debisi ve ortalama kardiyak indeks) ve medyan pro-BNP'de (beyin natriüretik peptid değerleri) yüksek doz grubu lehine anlamlı düzelme sağlanmıştır.

İki test grubunda, 6MWD'de başlangıca göre %20 kısalma, NYHA fonksiyonel sınıfının kötüleşmesi ve/veya ek pulmoner hipertansiyona özgü tedavi ihtiyacı ile KTEPH nedeniyle hastaneye yatış olarak tanımlı "klinik kötüleşme" gösteren hastaların sayısı arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir.

Yüksek doz treprostinil Borg Dispne Skorunda (6MWT sırasında ölçülür) veya Minnesota Kalp Yetersizliği ile Yaşama Anketine göre değerlendirilen toplu Yaşam Kalitesi skorunda anlamlı değişikliklere neden olmamıştır.

Stabil pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan gönüllülerde sürekli subkutan infüzyonla uygulanan treprostinil ile iki faz III randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma yürütülmüştür (6). İki çalışmaya toplam 469 yetişkin dahil edilmiştir. 270 hasta idiyopatik veya kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyon (treprostinil grubu = 134 hasta; plasebo grubu = 136 hasta), 90 hasta bağ dokusu hastalığı ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (çoğunlukla skleroderma) (treprostinil grubu = 41 hasta; plasebo grubu = 49 hasta) ve 109 hasta sol-sağ şanlı konjenital kardiyopatiyle ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (treprostinil = 58 hasta; plasebo = 51 hasta) ile başvurmuştur.

Başlangıçta, ortalama 6 dakikalık yürüme testi mesafesi subkutan infüzyon yoluyla treprostinil alan grupta 326 ± 5 metre, plasebo alan grupta ise 327 ± 6 metre olarak ölçülmüştür. Karşılaştırılan her iki tedavinin dozu, çalışma sırasında pulmoner arteriyel hipertansiyon semptomlarına ve klinik toleransa göre kademeli olarak artırılmıştır. 12 hafta sonra elde edilen ortalama doz, treprostinil grubunda 9,3 ng/kg/dak ve plasebo grubunda 19,1 ng/kg/dakikadır.



12 hafta tedaviden sonra, her iki çalışmadaki genel popülasyon için hesaplanan, 6 dakikalık yürüme testinde başlangıca göre ortalama değişim, treprostinil alan hastalarda -2 metre $\pm$ 6,61 metre ve plasebo grubunda -21,8 metre $\pm$ 6,18 metre olmuştur. Bu bulgular, her iki çalışmadaki genel popülasyon için 6 dakika yürüme testi ile plaseboya kıyasla 19,7 metre olarak ölçülen ($p = 0,0064$) ortalama tedavi etkisini yansıtmıştır. Hemodinamik parametrelerde (ortalama pulmoner arteriyel basınç (PAPm)), sağ atriyal basınç (RAP), pulmoner vasküler direnç (PVR), kardiyak indeks (CI) ve venöz oksijen satürasyonunda (SvO2)) başlangıç değerlerine göre meydana gelen ortalama değişiklikler treprostinilin plasebodan üstün olduğunu göstermiştir. Pulmoner hipertansiyonun bulgu ve semptomlarındaki (senkop, baş dönmesi, göğüs ağrısı, yorgunluk ve dispne) iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$). Ek olarak, treprostinil ile tedavi edilen hastalarda 12 hafta sonra Dispne-Yorgunluk Derecelendirmesi ve Borg Dispne Skoru iyileşmiştir ($p < 0,0001$). Her iki çalışmanın genel popülasyonları için egzersiz kapasitesinde (6 dakika yürüme testi) 12 hafta sonra başlangıca göre en az %10'luk iyileşme, 12 hafta sonra başlangıca göre en az bir NYHA sınıfı iyileşme ve 12. haftadan önce pulmoner hipertansiyonda bozulma olmaması ile birlikte ölüm bildirilmemesini içeren birleşik kriterin analizi, treprostinile yanıt veren gönüllü sayısının %15,9 (37/233) olduğunu gösterirken, plasebo grubundaki gönüllülerin %3,4'ü (8/236) yanıt vermiştir. Genel popülasyonun alt grup analizi, 6 dakika yürüme testinde treprostinilin, skleroderma veya konjenital kardiyopati ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan gönüllülerin alt popülasyonunda olmasa da idiyopatik veya kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan gönüllülerin alt popülasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir tedavi etkisini göstermiştir ($p=0,043$).

Primer sonlanım noktasında görülen etki (yani, 12 haftalık tedaviden sonra altı dakika yürüme mesafesindeki değişiklik) bosentan, iloprost ve epoprostenol ile geçmiş kontrollerde görüldenden daha küçüktür.

Treprostinil ve epoprostenolün intravenöz infüzyonlarını doğrudan karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır. PAH'lı çocuklarda spesifik bir çalışma yürütülmemiştir.

PAH'lı hastalarda aktif karşılaştırmacı ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilmiş veri yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Sağlıklı gönüllülerde [^{14}C] radyoaktif treprostinil ile yürütülen bir çalışmada subkutan radyoaktif dozun sırasıyla %78,6'sı ve %13,4'ü 224 saatlik bir sürenin sonunda idrarda ve dışkıda geri kazanılmıştır. Tek bir majör metabolit gözlemlenmemiştir. İdrarda, uygulanan dozun %10,2'si ile %15,5'i arasında değişen düzeylerde beş metabolit tespit edilmiştir.

Bu beş metabolit birleştiğinde toplam %64,4 olarak ölçülmüştür. Bunların üçü 3-hidroksiloktil yan zincirinin oksidasyon ürünü, biri glukurokonjuge türevidir (treprostinil glukuronid) ve biri tanımlanmamıştır. Düzün yalnızca %3,7'si idrarda değişmemiş ana ilaç olarak tespit edilmiştir.



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

Ayrıca, treprostinil uygulamasının hepatik mikrozomal protein, toplam sitokrom (CYP) P450 içeriği veya CYP1A, CYP2B ve CYP3A izoenzimlerinin aktiviteleri üzerinde indükleyici bir etki göstermemiştir. Sağlıklı gönüllülerde parasetamol (4 g/gün) ve varfarin (25 mg/gün) ile ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar, treprostinil farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Varfarin ile yürütülen bir çalışmada, treprostinil ve varfarin arasında belirgin bir farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır. Treprostinilin metabolizmasında esas olarak CYP2C8 rol oynamaktadır.

Dağılım

İnsanda kararlı durum plazma konsantrasyonları genellikle, treprostinilin subkütan veya intravenöz infüzyonu başladıktan sonraki 15 ila 18 saat içinde elde edilir. Treprostinilin kararlı durum plazma konsantrasyonları 2.5 ila 125 ng/kg/dakikaya kadar infüzyon hızlarında doz 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 (VKİ > 30 kg/m²).

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 01:00 ve sabah 10:00'da) ve iki kez dip seviyelere (sırasıyla sabah 07:00 ve akşam 4:00'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

[¹⁴C] 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 ürünüdür, biri glukurokonjugat türevidir (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.

Özel Popülasyonlar

Karaciğer Yetmezliği

Portopulmoner hipertansiyonu ve hafif (n=4) veya orta (n=5) şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda 150 dakika boyunca 10 ng/kg/dakikalık subkutan dozda treprostinilin EAA_{0-24sa} değerinin sağlıklı gönüllülere kıyasla sırasıyla %260 ve %510 arttığı bulunmuştur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klirens, sağlıklı yetişkinlere kıyasla %80'e varan oranlarda azalmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Geriatrik Popülasyon

Birleştirilmiş çalışmaların çok değişkenli analizinde 65 yaş ve üzeri yaş grubundaki hastaların plazma treprostinil klirensinde küçük bir azalma olmuştur. Ancak çoğu yayında ya sağlıklı gönüllüler ya da PAH'lı (pulmoner arteriyel hipertansiyon) hastalar konu edilmiştir. KTEPH'li (kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) hastalar nadiren tanımlanmıştır. Yayınların hiçbirinde yaş tabakalandırma yapılmamıştır. Yalnızca birkaç çalışmada farmakokinetik parametreleri hakkında bilgi verildiğinden, ancak çalışmaların hiçbirinde hem KTEPH endikasyonu hem de farmakokinetik verileri ile ilgili bilgi verilmediğinden yaşlılarda treprostinilin farmakokinetik özelliklerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme üzerine toksisite ile ilgili konvansiyonel çalışmaların sonuçları temel alındığında, insanlarda özel bir tehlike işaret etmemiştir.

13 ve 26 hafta süreli çalışmalarda, sıçanlara ve köpeklerle sürekli subkutan infüzyonla uygulanan treprostinil sodyum infüzyon bölgesi reaksiyonlarına (ödem/eritem, kitleler/şişlikler, ağrı/dokununca hassasiyet) neden olmuştur. En az 300 ng/kg/dakika doz uygulanan köpeklerde şiddetli klinik etkiler (hipoaktivite, emez, gevşek dışkı ve infüzyon bölgesi ödemi) ve ölüm (intestinal intususepsiyon ve rektal prolaps) gözlemlenmiştir. Bu hayvanlarda ortalama kararlı durum plazma treprostinil düzeyleri 7,85 ng/mL olarak ölçülmüştür. İnsanlarda bu plazma düzeyleri, treprostinil 50 ng/kg/dakikadan yüksek hızda uygulandığında elde edilebilir.

Sıçanlarla yürütülen üreme çalışmalarında test edilen dozajların hiçbirisi için treprostinile aralıksız yeterli maruz kalma kanıtlanmamış olduğundan bu çalışmalar fertilite, prenatal ve postnatal gelişim üzerindeki olası etkiler açısından yetersiz olabilir.

Treprostinilin karsinojen potansiyelini değerlendirmek için hayvanlarda uzun süreli çalışma yapılmamıştır. *In vitro* ve *in vivo* mutajenite çalışmaları, treprostinilin herhangi bir mutajenik veya klastojenik etkisini göstermemiştir.

Özetle, klinik öncesi veriler güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme üzerine toksisite ile ilgili konvansiyonel çalışmaların sonuçları temel alındığında, insanlarda özel bir tehlike işaret etmemiştir.



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Trisodyum sitrat
Sodyum klorür
Metakrezol
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmalarının olmaması nedeniyle, bu tıbbi ürün, yüksek pH'lı glisin çözeltisi 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
Açıldıktan sonra flakonun raf ömrü: 30 gün

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Çökelti görüldüğünde kullanmayınız.

Bu tıbbi ürün özel bir saklama koşulu gerektirmez.
Kullanım sırasında geçerli saklama süreleri ve koşulları için Bölüm 6.3'e bakın.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ml çözelti içeren bromobütil likit tıpalı, flip off kapaklı 20 ml kapasiteli renksiz tip I cam flakon. Bir kutuda 1 adet flakon bulunmaktadır.

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

GENPROSTİN, sürekli subkutan infüzyonla uygulanıyorsa seyreltilmeden kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). 37°C'de 72 saate kadar stabildir.

Sürekli subkutan infüzyon yoluyla uygulama için: Seyreltilmemiş tek bir GENPROSTİN rezervuarının kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik olarak kullanım stabilitesi, 37°C'de 72 saattir.

Sürekli intravenöz infüzyon yoluyla uygulama için: Seyreltilmiş tek bir GENPROSTİN rezervuarının kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik olarak kullanım stabilitesi, 40 °C'de 48



saattir. Ancak, kan dolaşımı enfeksiyonları riskini en aza indirmek için seyreltilmiş GENPROSTİN çözeltisinin maksimum kullanım süresinin 24 saatten fazla olmamalıdır.

GENPROSTİN, intravenöz infüzyonla uygulanıyorsa, yüksek pH'lı glisin çözeltisi, 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.

GENPROSTİN, steril enjeksiyonluk su ve %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltiğinde 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 4 saat, 2-8 °C'de buzdolabında 24 saat stabilliğini koruyarak saklanabilir.

Seyreltilmiş GENPROSTİN, 0,004 mg/mL (4 ng/mL) kadar düşük konsantrasyonlarda yüksek pH'lı glisin seyreltici kullanılarak saklandığında 14 güne kadar 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında stabildir. 2-8 °C'de buzdolabında 24 saat stabilliğini koruyarak saklanabilir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş.,
Çankaya / ANKARA
Tel: 0 312 219 62 19 (pbx)
Faks: 0 312 219 60 10

8. RUHSAT NUMARASI

2025/450

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.10.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

