

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 reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TREPULOR 100 mg/20 mL S.C./İ.V. infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon;

100 mg treprostinile eşdeğer 105,62 mg treprostinil sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....106.0 mg

Sodyum sitrat.....126.0 mg

Sodyum hidroksit.....y.m

Sodyum.....81.3 mg/20 mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti

Berrak renksiz çözelti

Osmolalite: 255 mOsm/kg-305 mOsm/kg

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TREPULOR, pulmoner arteriyel hipertansiyonunun (PAH; WHO Grup 1) egzersizle ilişkili semptomlarını azaltmak için tedavide endikedir. Etkililik çalışmalarına New York Kalp Derneği (NYHA) 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 TREPULOR'a geçişe ihtiyacı olan hastalarda endikedir. Geçişten önce, her iki ilacın da risk ve faydaları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TREPULOR, sürekli subkutan veya intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

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

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

İnfüzyon hızı, tedavinin ilk 4 haftasında haftada 1,25 ng/kg/dk'lık artışlarla ve ardından kalan infüzyon süresi için klinik yanıtı göre haftada 2,5 ng/kg/dk'lık artışlarla artırılmalıdır. Tolere edilirse doz ayarlamaları daha sık yapılabilir.

İnfüzyonun aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). TREPULOR infüzyonuna ara verildikten birkaç saat içinde, aynı doz hızı kullanılarak yeniden başlanabilir. Daha uzun süreli kesintiler, TREPULOR dozunun yeniden titre edilmesini gerektirebilir.

Uygulama şekli:

TREPULOR, 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 TREPULOR'un, 0,004 mg/mL (4 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 infüzyon tedavisinde yeni hastalar için başlangıç dozu

TREPULOR, sadece subkutan veya intravenöz sürekli infüzyon olarak kullanım için endikedir. TREPULOR 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.

İmplant edilebilir intravenöz infüzyon pompasına geçiş yapan hastalar için başlangıç dozu

TREPULOR'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

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

Seyreltilmemiş TREPULOR uygulaması için (sürekli subkutan infüzyon) hız aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

$$\text{Seyreltilmemiş infüzyon hızı (mL/saat)} = \frac{\text{Doz (ng/kg/dk)} \times \text{Ağırlık (kg)} \times 0,00006^*}{\text{TREPULOR flakon dozajı (mg/mL)}}$$



*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 TREPULOR flakon dozajı kullanılarak önerilen 1,25 ng/kg/dakika başlangıç dozunda infüzyon hızı şu şekilde hesaplanır:

$$\begin{array}{lcl} \text{Seyreltilmemiş} & 1,25 \text{ ng/kg/dk} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006 & \\ \text{infüzyon hızı} & = \frac{\quad}{5 \text{ mg/mL}} & = 0,0009 \text{ mL/saat} \\ (\text{mL/saat}) & & \end{array}$$

Örnek 2:

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

$$\begin{array}{lcl} \text{Seyreltilmemiş} & 40 \text{ ng/kg/dk} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006 & \\ \text{infüzyon hızı} & = \frac{\quad}{2,5 \text{ mg/mL}} & = 0,0624 \text{ mL/saat} \\ (\text{mL/saat}) & & \end{array}$$

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



Tablo 2: TREPULOR 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	0,01	0,01	0,011	0,011	0,012
6,25	0,004	0,005	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,01	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	0,01	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	0,02	0,021
10	0,006	0,007	0,008	0,01	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,02	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	0,02	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	0,02	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,03
13,75	0,008	0,01	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,02	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,03	0,031	0,033
15	0,009	0,011	0,013	0,014	0,016	0,018	0,02	0,022	0,023	0,025	0,027	0,029	0,031	0,032	0,034	0,036
16,25	0,01	0,012	0,014	0,016	0,018	0,02	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	0,04	0,042
18,75	0,011	0,014	0,016	0,018	0,02	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	0,02	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	0,03	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
23,75	0,014	0,017	0,02	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,04	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
25	0,015	0,018	0,021	0,024	0,027	0,03	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,06
27,5	0,017	0,02	0,023	0,026	0,03	0,033	0,036	0,04	0,043	0,046	0,05	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
30	0,018	0,022	0,025	0,029	0,032	0,036	0,04	0,043	0,047	0,05	0,054	0,058	0,061	0,065	0,068	0,072
32,5	0,02	0,023	0,027	0,031	0,035	0,039	0,043	0,047	0,051	0,055	0,059	0,062	0,066	0,07	0,074	0,078
35	0,021	0,025	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,05	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,08	0,084
37,5	0,023	0,027	0,032	0,036	0,041	0,045	0,05	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,09
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 TREPULOR 5 mg/mL dozunda subkutan infüzyon uygulama hızlarına ilişkin kılavuzluk etmektedir.



Tablo 3: TREPULOR 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	0,01	0,01	0,011	0,011	0,012
12,5	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008	0,009	0,01	0,011	0,011	0,012	0,013	0,014	0,014	0,015
15	0,006	0,007	0,008	0,009	0,01	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	0,02	0,021
20	0,008	0,01	0,011	0,012	0,013	0,014	0,016	0,017	0,018	0,019	0,02	0,022	0,023	0,024
22,5	0,009	0,011	0,012	0,014	0,015	0,016	0,018	0,019	0,02	0,022	0,023	0,024	0,026	0,027
25	0,011	0,012	0,014	0,015	0,017	0,018	0,02	0,021	0,023	0,024	0,026	0,027	0,029	0,03
27,5	0,012	0,013	0,015	0,017	0,018	0,02	0,021	0,023	0,025	0,026	0,028	0,03	0,031	0,033
30	0,013	0,014	0,016	0,018	0,02	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	0,02	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	0,02	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	0,02	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	0,03	0,032	0,035	0,038	0,041	0,043	0,046	0,049	0,051	0,054
47,5	0,02	0,023	0,026	0,029	0,031	0,034	0,037	0,04	0,043	0,046	0,048	0,051	0,054	0,057
50	0,021	0,024	0,027	0,03	0,033	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057	0,06
55	0,023	0,026	0,03	0,033	0,036	0,04	0,043	0,046	0,05	0,053	0,056	0,059	0,063	0,066
60	0,025	0,029	0,032	0,036	0,04	0,043	0,047	0,05	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	0,07	0,074	0,078
70	0,029	0,034	0,038	0,042	0,046	0,05	0,055	0,059	0,063	0,067	0,071	0,076	0,08	0,084
75	0,032	0,036	0,041	0,045	0,05	0,054	0,059	0,063	0,068	0,072	0,077	0,081	0,086	0,09
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 TREPULOR uygulaması için (sürekli intravenöz infüzyon) konsantrasyon aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

1. Adım

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



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

2.Adım

$$\begin{array}{lcl} \text{TREPULOR} & \text{Seyreltilmiş TREPULOR} & \\ \text{enjeksiyon} & \text{konsantrasyonu (mg/mL)} & \text{Rezervuardaki seyreltilmiş} \\ \text{hacmi} = & \text{-----} & \text{x TREPULOR çözeltisinin} \\ \text{(mL)} & \text{TREPULOR flakon dozajı (mg/mL)} & \text{toplam hacmi (mL)} \end{array}$$

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

Subkutan infüzyon

TREPULOR, subkutan ilaç uygulaması için tasarlanmış bir infüzyon pompası kullanılarak, bir subkutan kateter aracılığıyla, sürekli infüzyon şeklinde, subkutan olarak uygulanır.

İnfüzyon pompasının, (1) yaklaşık 0,002 mL/saat'e ayarlanabilir olmalı, (2) “tıkanıklık/iletim yok”, “düşük pil”, “programlama hatası” ve “motor arızası” alarmları olmalı, (3) iletim doğruluğu $\pm\%6$ veya daha iyi olmalı, (4) pozitif basınçla çalışmalı ve (5) polivinil klorür, polipropilen veya camdan yapılmış bir rezervuarı bulunmalıdır. Alternatif olarak, TREPULOR 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 infüzyon

Harici intravenöz infüzyon pompası ile uygulama:

TREPULOR intravenöz ilaç iletimi için tasarlanmış bir harici infüzyon pompası kullanılarak cerrahi olarak yerleştirilmiş kalıcı bir santral venöz kateter aracılığıyla sürekli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Klinik olarak gerekliyse, kısa süreli TREPULOR uygulaması için tercihen büyük bir damara yerleştirilen geçici bir periferik intravenöz kanül kullanılabilir. Periferik intravenöz infüzyonun birkaç saatten fazla kullanılması tromboflebit riskini artırır.



TREPULOR'u uygulamak için kullanılan infüzyon pompasının, (1) “tıkanıklık/iletim yok”, “düşük pil”, “programlama hatası” ve “motor arızası” alarmları olmalı, (2) iletim doğruluğu $\pm\%6$ veya daha iyi olmalı, (3) pozitif basınçla çalışmalı ve (4) polivinil klorür, polipropilen veya camdan yapılmış bir rezervuarı bulunmalıdır. Alternatif olarak, TREPULOR 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.

İmplant edilebilir intravenöz infüzyon pompası ile uygulama:

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

Epoprostenolden geçiş gerektiren hastalar

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

TREPULOR'u mevcut epoprostenol dozunun %10'u kadarlık önerilen dozda başlatınız ve ardından epoprostenol dozu azaldıkça TREPULOR dozunu artırınız (önerilen doz titrasyonları için Bkz. Tablo 4).

Hastalar, prostasiklini sınırlandıran advers olayları dengelerken epoprostenol tedavisinden TREPULOR'a geçişe izin veren bir doza bireysel olarak titre ediniz. Hastanın PAH semptomlarındaki artışları önce TREPULOR dozundaki artışla tedavi ediniz. Prostrasiklin ve prostasiklin analogları ile ilişkili olası yan etkileri öncelikle epoprostenol dozunu azaltarak tedavi ediniz.

Tablo 4: Önerilen geçiş dozu değişiklikleri

Adım	Epoprostenol dozu	TREPULOR dozu
1	Değişmemiştir	%10 başlangıç epoprostenol dozu
2	%80 başlangıç epoprostenol dozu	%30 başlangıç epoprostenol dozu
3	%60 başlangıç epoprostenol dozu	%50 başlangıç epoprostenol dozu
4	%40 başlangıç epoprostenol dozu	%70 başlangıç epoprostenol dozu



5	%20 başlangıç epoprostenol dozu	%90 başlangıç epoprostenol dozu
6	%5 başlangıç epoprostenol dozu	%110 başlangıç epoprostenol dozu
7	0	%110 başlangıç epoprostenol dozu + gereklikçe ilave %5-10'luk artışlar

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

TREPULOR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Treprostinile ya da TREPULOR'un içeriğindeki Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Veno-oklüziv hastalığa bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon,
- Şiddetli sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı dekompanse kalp yetmezliği,



- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh 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 (ör., geçici iskemik atak, inme).
- Diğer prostanoidlerle birlikte uygulama.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu riski:

Kalıcı bir santral venöz kateter ile harici bir infüzyon pompası kullanılarak uygulanan kronik intravenöz treprostinil 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 treprostinilin yüksek pH'lı bir glisin seyrelticisi ile uygulanması, kateter bakım kılavuzlarıyla birlikte kullanıldığında nötr seyrelticilere (steril enjeksiyonluk su, %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi) kıyasla daha düşük BSI insidansı ile ilişkilendirilmiştir. İmplant edilebilir pompaya ilişkin açık etiketli bir çalışmada (n=60), yaklaşık 265 hasta yılı süresince implant prosedürüyle ilgili 2 BSI gözlenmiştir.

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

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



Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda TREPULOR 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 TREPULOR tedavisi semptomatik hipotansiyona neden olabilir.

Kanama riski:

Treprostinil trombosit agregasyonunu inhibe eder ve kanama riskini artırır.

Sodyum içeriği:

Bu tıbbi ürün, DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %4'üne eşdeğer flakon başına 81,3 mg sodyum içerir.

Metakrezol:

Metakrezol, alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP2C8 inhibitörlerinin ve indükleyicilerinin treprostinil üzerindeki etkisi

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

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



Treprostininin sitokrom P450 enzimleri üzerindeki etkisi

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

Diğer ilaçların treprostinin üzerinde etkileri

Treprostinin diolamin oral formülasyonu ile yapılan insan farmakokinetik çalışmaları, CYP2C8 enzim inhibitörü gemfibrozil ile uygulanmasının treprostininle maruziyeti (hem C_{maks} hem de EAA) artırdığını göstermiştir. CYP2C8 enzim indükleyicisi rifampin ile uygulanması, treprostininle maruziyeti azaltır.

Asetaminofen

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

Esomeprazol

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

Bosentan

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

Sildenafil

Sağlıklı gönüllülerde sildenafil (60 mg/gün) ile treprostininin (oral veya subkutan) birlikte uygulandığı ilaç etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar treprostininin 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

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.



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

Laktasyon dönemi

İnsan sütünde treprostininil varlığına, emzirilen ocuk üzerindeki etkisine veya süt üretimi üzerindeki etkilerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesini içeren sersemlik hali



Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Göz kapağı ödemi

Kardiyak hastalıklar

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, artralji, ekstremitelerde ağrı

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Yaygın: Ödem, kızarıklık

Yaygın olmayan: İştah azalması, yorgunluk

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Kanama olayları

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

Klinik uygulama sırasında gözlenen olaylar

PAH hastalarında yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlara ek olarak, treprostini diğer endikasyonlarda onay sonrası kullanımı sırasında şu olaylar tespit edilmiştir;



infüzyon bölgesinde enfeksiyon, infüzyon bölgesinde subkutan apse oluşumu, trombositopeni ve kemik ağrısı.

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

TREPULOR 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 TREPULOR’un azaltılması veya kesilmesiyle çözülmüştür.

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

Treprostininin bilinen bir antidotu yoktur.

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

Bir pediatrik hastaya, santral venöz kateter yoluyla yanlışlıkla 7,5 mg treprostinin 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 grup: Antitrombotik ajanlar, trombosit agregasyon inhibitörleri (heparin hariç)

ATC kodu: B01AC21

Etki mekanizması

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

Farmakodinamik

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Stabil pulmoner arteriyel hipertansiyonu (PAH) olan hastalarda sürekli subkutan infüzyonla uygulanan treprostinil ile iki faz III randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma yürütülmüştür. İki çalışmaya toplam 469 yetişkin dahil edilmiştir. 270'i idiyopatik veya kalıtsal PAH (treprostinil grubu = 134 hasta; plasebo grubu = 136 hasta), 90 hasta bağ dokusu hastalığına bağlı PAH (çoğunlukla skleroderma) (treprostinil grubu = 41 hasta; plasebo grubu = 49 hasta) ve 109 hasta sol-sağ şantlı konjenital kardiyopati ile ilişkili PAH (treprostinil = 58 hasta; plasebo = 51 hasta) olarak presente olmuştur. Başlangıçta, ortalama 6 dakikalık yürüme testi mesafesi subkutan infüzyon yoluyla treprostinil alan grupta 326 ± 5 metre ve plasebo alan grupta 327 ± 6 metre idi. Karşılaştırılan her iki tedavinin dozu, çalışma sırasında pulmoner arteriyel hipertansiyon semptomları 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/dak idi. 12 haftalık tedaviden sonra, her iki çalışmadan elde edilen toplam popülasyon üzerinden hesaplanan, başlangıca kıyasla 6 dakikalık yürüme testindeki ortalama değişiklik, treprostinil ile tedavi edilen hastalarda $-2 \pm 6,61$ metre ve plasebo alan hastalarda $-21,8 \pm 6,18$ metre idi. Bu sonuçlar, her iki çalışmadaki toplam popülasyon için plaseboya kıyasla 19,7 metrelik 6 dakikalık yürüme testiyle değerlendirilen ortalama tedavi etkisini yansıtıyordu ($p = 0,0064$). Hemodinamik parametrelerdeki (ortalama pulmoner arter basıncı (PAPm), sağ atriyal basınç (RAP), pulmoner vasküler direnç (PVR), kardiyak indeks (CI) ve venöz oksijen saturasyonundaki (SvO2) başlangıç değerlerine göre treprostinil kolundaki ortalama değişim plasebo kolundaki ortalama değişime kıyasla üstün bulunmuştur. Pulmoner hipertansiyonun bulgu ve belirtilerindeki (senkop, baş dönmesi, göğüs ağrısı, yorgunluk ve nefes darlığı) iyileşme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,0001$). Ayrıca 12 hafta sonra treprostinil ile tedavi edilen hastalarda Dispne-Yorgunluk Değerlendirmesi ve Borg Dispne Skorları da iyileşmiştir ($p < 0,0001$). 12 hafta sonra egzersiz kapasitesinde başlangıca kıyasla en az %10 iyileşme (6 dakikalık yürüme testi), 12 hafta sonra başlangıca kıyasla en az bir NYHA sınıfı iyileşme ve pulmoner her iki çalışmanın toplam popülasyonu için 12. haftadan önce bildirilmiş pulmoner hipertansiyonda kötüleşme ile ölümün olmaması şeklindeki birleşik kriterlerindeki analize göre, yanıt veren gönüllülerin oranı treprostinil kolunda %15,9 (37/233) iken, plasebo kolunda %3,4 (8/236) idi. Toplam popülasyonun alt grup analizi, idiyopatik veya kalıtsal pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan gönüllülerden oluşan alt popülasyonda 6 dakikalık yürüme testinde treprostinilin plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir tedavi etkisi olduğunu gösterdi ($p=0,043$), ancak skleroderma veya konjenital kardiyopati ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan alt grup analizinde bu durum söz konusu değildi.

Birincil sonlanım noktası üzerinde görülen etki (yani 12 haftalık tedaviden sonra altı dakikalık yürüme mesafesindeki değişiklik), bosentan, iloprost ve epoprostenol ile historik kontrollerde görüldenden daha küçüktü.

Treprostinil ve epoprostenol intravenöz sürekli infüzyonunu doğrudan karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır.

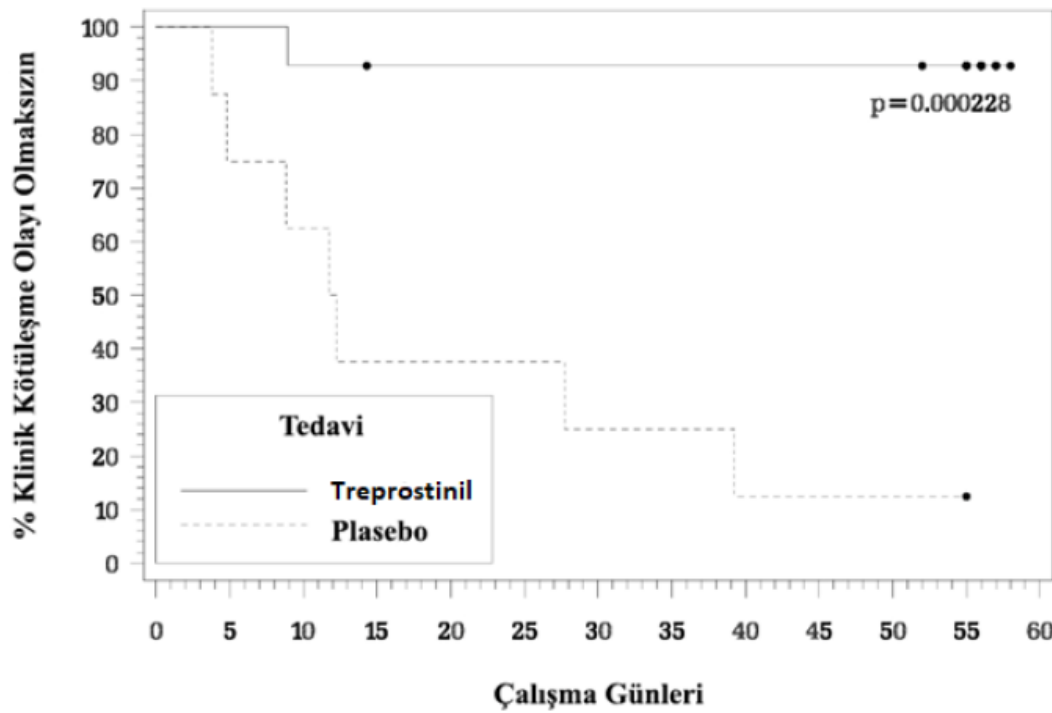
PAH'lı çocuklarda özel bir çalışma yapılmamıştır.

PAH hastalarında aktif karşılaştırma ajanı ile yürütülmüş klinik çalışmalardan elde edilmiş veri bulunmamaktadır.



8 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, stabil dozlarda epoprostenol alan hastalar random olarak epoprostenolden plaseboya veya treprostinile değişim yapılmıştır. 14 treprostinil ve plasebo hastası çalışmayı tamamlamıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, epoprostenol dozunda artış, PAH nedeniyle hastaneye kaldırılma veya ölüm olarak tanımlanan klinik kötüleşmeye kadar geçen süreydi. Çalışma sırasında hiçbir hasta hayatını kaybetmemiştir. Çalışma boyunca epoprostenol tedavisinden geçiş yapan hastalarda treprostinil plaseboya kıyasla klinik kötüleşmeyi etkili bir şekilde önlemiştir (Şekil 1). Treprostinil kolundaki 14 hastanın 13'ü, plasebo kolundaki 8 hastadan yalnızca 1'i epoprostenolden başarılı bir şekilde geçiş yapabilmıştır ($p=0,0002$).

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, pulmoner endarterektomi sonrası inoperabl, kalıcı veya tekrarlayan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu (CTEPH) olan toplam 105 erkek (%53,3) ve kadın (%46,7) yetişkin hasta (18-88 yaş, ortalama 64 yıl) tedavi edildi. Hastaların, teşvik edilmeyen 6 dakikalık yürüme testinde (6MWT) 150 ila 400 metre ile tanımlanan şiddetli CTEPH'e ve WHO/NYHA sınıflandırmasında fonksiyonel sınıf III veya IV CTEPH'e sahip olmaları gerekiyordu. Hastalar aşağıdaki gibi iki treprostinil tedavi



grubuna ayrıldı (toplam 24 hafta boyunca subkutan infüzyonla yüksek dozda tedavi edilen 53 ve düşük dozda tedavi edilen 52 hasta). Yüksek doz grubunda, hastalara ilk 12 hafta boyunca infüzyon pompası yoluyla subkutan olarak yaklaşık 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 6MWT verileri arasındaki bireysel farklılığa dayanıyordu. Treprostinil, altı dakikalık yürüme mesafesini (başlangıca karşı ile 24 haftalık tedavi sonucu) yüksek doz grubunda ortalama 45,43 m, düşük doz grubunda ise 3,83 m iyileştirmiştir ($p<0,05$, ANCOVA). Keşif amaçlı ikincil etkililik ölçümleri, 24 haftalık tedaviden sonra, NYHA fonksiyonel sınıflandırmasının, hemodinamik parametrelerinde (ortalama pulmoner vasküler direnç, ortalama pulmoner arter basıncı, ortalama kardiyak debi ve ortalama kardiyak indeks) ve medyan pro-BNP (beyin natriüretik peptit düzeylerinde) yüksek doz grubu lehine önemli iyileşmeler gösterdi. İki test grubu arasında, başlangıç seviyesine göre % 20'lik 6MWT azalması, NYHA fonksiyonel sınıfının kötüleşmesi ve/veya ek pulmoner hipertansiyona özgü tedavi ihtiyacına sebep olan CTEPH nedeniyle hastaneye yatış olarak tanımlanan "klinik kötüleşme" gösteren hasta sayısında anlamlı fark gözlenmedi. Yüksek doz treprostinil, Borg Dispne Skorunda (6MWT sırasında ölçülen) veya Minnesota Living with Heart Failure Anketi ile değerlendirilen toplam yaşam kalitesi skorunda anlamlı bir değişiklik göstermedi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

TREPULOR, 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/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 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:

[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 ürünleridir, 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/saattir.



Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sürekli subkutan TREPULOR farmakokinetiği, 2,5 ila 125 ng/kg/dk'lık doz aralığında (yaklaşık 260 pg/mL ila 18,25 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 gönüllülere kıyasla önemli ölçüde değişmeyen bir EAA_{0-inf} ile sonuçlanmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Portopulmoner hipertansiyonu ve hafif (n=4) veya orta (n=5) şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 150 dakika boyunca 10 ng/kg/dk'lık subkutan dozda treprostinilin EAA_{0-24 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 yaygın 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 güvenlik 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 treprostinin uygulanan köpeklerde şiddetli klinik etkiler (hipoaktivite, bulantı, ishal ve infüzyon bölgesinde ödem) ve ölüm (bağırsak intusepsiyon ve rektal prolapsus ile ilişkili) gözlemlenmiştir. Bu hayvanlarda 7,85 ng/mL'lik ortalama kararlı durum plazma treprostinin seviyeleri ölçülmüştür. Bu sıradaki plazma seviyeleri >50 ng/kg/dk'da treprostinin infüzyonlarıyla tedavi edilen insanlarda elde edilebilir. Sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında test edilen herhangi bir doz için treprostinine sürekli olarak yeterli maruziyet kanıtlanmadığından, bu çalışmalar doğurganlık, doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim üzerindeki olası etkiler açısından yetersiz olabilir.

Treprostininin kanserojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Metakrezol

Sodyum sitrat

Sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit (pH ayarı için)

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

Açıldıktan sonra flakonun raf ömrü: 30 gün

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TREPULOR 1 adet 20 mL kapasiteli Tip I renksiz cam flakon içerisinde pazarlanmaktadır.



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

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

TREPULOR, 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.

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

Seyreltilmiş TREPULOR, 0,004 mg/mL (4.000 ng/mL) kadar düşük konsantrasyonlarda yüksek pH’lı glisin seyreltici kullanılarak saklandığında 14 güne kadar oda sıcaklığında stabildir. Rezervuar polivinil klorür, polipropilen veya camdan yapılmış olmalıdır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2025/279

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.07.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

