

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

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Liyofilize toz içeren flakon:

Epoprostenol sodyum.....1,593 mg (1,5 mg epoprostenole eşdeğer)

1,5 mg epoprostenol içeren flakon 50 ml çözücü ile çözüldüğünde çözeltinin konsantrasyonu 30.000 nanogram epoprostenol/ml olmaktadır.

Yardımcı maddeler(ler):

Liyofilize toz içeren flakon:

Sodyum klorür.....2,93 mg

Sodyum hidroksit.....y.m.

Çözücü içeren flakon:

Sodyum klorür.....73,3 mg

Sodyum hidroksit.....y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü

Liyofilize toz: Beyaz, hemen hemen beyaz liyofilize toz

Çözücü: Berrak, renksiz çözelti (pH 11,7-12,3)



4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ESTENOL aşağıdaki durumlarda endikedir:

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

ESTENOL yalnızca intravenöz sürekli infüzyon ile kullanım için endikedir.

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

Kısa süreli (akut) doz bulma:

Bu işlem yeterli resüsitasyon olanaklarına sahip bir hastanede gerçekleştirilmelidir.

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

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

Uzun vadeli sürekli infüzyon:

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



Doz ayarlamaları:

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

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

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

Uygulama şekli:

ESTENOL yalnızca intravenöz yolla sürekli infüzyon için endikedir.

ESTENOL intravenöz enjeksiyonluk çözeltinin hazırlanması

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

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

Çözücüsü ile hazırlanan epoprostenol çözeltisi, polietilen tereftalat veya polietilen tereftalat glikol içeren herhangi bir hazırlama veya uygulama materyali ile kullanılmamalıdır.

ESTENOL bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Özel kullanımı yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altındaki çocuklarda ESTENOL'ün etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

ESTENOL aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlar,
- Ağır sol ventrikül disfonksiyonundan kaynaklanan konjestif kalp yetmezliği olanlar,
- ESTENOL doz bulma döneminde pulmoner ödem gelişen hastalarda kronik olarak kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

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

ESTENOL uygulaması sırasında kan basıncı ve hızı takip edilmelidir.



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

ESTENOL'un kalp hızı üzerindeki etkileri kardiyovasköler refleksleri etkileyen ilaçların eş zamanlı kullanımına bağlı olarak maskelenebilir.

Koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde son derece dikkatli olunmalıdır.

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

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

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

Yaşamsal tehlike doğuran durumlar hariç, infüzyonun aniden bırakılması ya da kesintiye uğratılmasından kaçınmak gerekir. Terapinin aniden kesilmesi rebound pulmoner arteriyel hipertansiyon tetikleyip baş dönmesi, asteni, dispne artışı gibi etkilere ve ölüme neden olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

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

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

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

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



1,5 mg epoprostenol içeren flakon 50 ml çözücü ile çözüldüğünde çözelti yaklaşık 1,3 mmol (ya da yaklaşık 30,1 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Diğer vazodilatörlerin eş zamanlı kullanımı sırasında ESTENOL'ün vazodilatör etkileri artabilir.

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerine veri yoktur.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda epoprostenol kullanımı ile ilgili sınırlı veri vardır.



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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın	Sepsis, septisemi (çoğunluğu epoprestenol için kullanılan uygulama sistemiyle ilişkili) ¹
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın	Trombosit sayısında azalma, değişik bölgelerde kanama (ör. pulmoner, gastrointestinal, epistaksis, intrakranial, işlem sonrası, retroperitoneal)
Bilinmiyor	Splenomegali, hipersplenizm
Endokrin hastalıkları	
Çok seyrek	Hipertiroidizm



Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın	Anksiyete, sinirlilik
Çok seyrek	Ajitasyon
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	Baş ağrısı
Kardiyak hastalıkları	
Yaygın	Taşikardi ² , bradikardi ³
Bilinmiyor	Yüksek debili kalp yetmezliği
Vasküler hastalıkları	
Çok yaygın	Yüzde kızarıklık (anestezi altındaki hastalarda dahi görülmüştür)
Yaygın	Hipotansiyon
Çok seyrek	Solukluk
Bilinmiyor	Assit
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	
Bilinmiyor	Pulmoner ödem
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Bulantı, kusma, ishal
Yaygın	Kimi zaman abdominal rahatsızlık olarak bildirilen abdominal kolik
Yaygın olmayan	Ağız kuruluğu
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	Döküntü
Yaygın olmayan	Terleme
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın	Çene ağrısı
Yaygın	Artralji
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın	Ağrı (tanımlanmamış)
Yaygın	Enjeksiyon bölgesinde ağrı*, göğüs ağrısı
Seyrek	Lokal enfeksiyon*
Çok seyrek	İnfüzyon bölgesinde eritem*, uzun iv kateter tıkanıklığı *, ileri derecede halsizlik, göğüste sıkışma hissi



Araştırmalar	
Bilinmiyor	Kan glukozunda artış
*Epoprostenol için kullanılan uygulama sistemiyle ilişkili	
1) Her zaman patojenik kabul edilmeyen organizmalara bağlı (micrococcus dahil) kateter enfeksiyonları bildirilmiştir.	
2) 5 ng/kg/dk ve altındaki dozlarda epoprostenole yanıt olarak taşikardi bildirilmiştir.	
3) Sağlıklı gönüllülerde 5 ng/kg/dk'nın üzerindeki epoprostenol dozlarında bazen ortostatik hipotansiyonun eşlik ettiği bradikardi görülmüştür. Sağlıklı, bilinçli gönüllülerde 30 ng/kg/dk'ya eşdeğer i.v. epoprostenol dozları sonrasında sistolik ve diyastolik kan basıncında belirgin azalmayla ilişkili bradikardi gözlenmiştir.	

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımının başlıca olası özelliği hipotansiyondur.

Genellikle, ESTENOL doz aşımı sonrası görülen olaylar ilacın farmakolojik etkilerinin aşırı belirginleşmesiyle ilişkilidir (ör. hipotansiyon ve hipotansiyona bağlı komplikasyonları).

Doz aşımı durumunda doz azaltılmalı veya infüzyon kesilmeli ve gerekli destekleyici tedaviye başlanmalıdır; örneğin plazma hacmini arttırmak ve/veya pompa akımını ayarlamak gibi.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan ve kan yapıcı organlar; antitrombotik ajanlar; heparin hariç trombosit agregasyon inhibitörleri

ATC kodu: B01AC09

Etki mekanizması



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

Epoprostenole bağlı etkilerin çoğu adenilat siklazin uyarılması yoluyla gerçekleşir; bu uyarı sonucunda intraselüler siklik adenozin 3'5'monofosfat (cAMP) düzeyleri artar. İnsan trombositlerinde adenilaz siklaz üzerinde uyarıcı etki ve sonrasında da fosfodiesteraz aktivasyonu tanımlanmıştır. cAMP düzeylerindeki artış kalsiyumun uzaklaştırılmasını uyarak intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu düzenler ve böylelikle sitoplazmik kalsiyumdaki azalmaya bağlı olarak trombosit agregasyonu inhibe olur. Sitoplazmik kalsiyum trombositlerin şeklindeki değişikliklerden, trombosit agregasyonundan ve salıverme reaksiyonundan sorumludur.

Farmakodinamik etkiler

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

15 dakikaya kadar intravenöz epoprostenol infüzyonunun kardiyak indeks (Kİ) ve vurucu hacminde (VH) dozla ilgili artışa yol açtığı ve pulmoner vasküler direnç (PVD), toplam pulmoner direnç (TPD) ve ortalama sistemik arteriyel basınçta (oSAB) dozla ilişkili azalmaya neden olduğu bulunmuştur. PPH'li hastalarda epoprostenolün ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) üzerindeki etkileri değişken fakat küçüktür.

Klinik etkililik ve güvenlik

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



Kronik epoprostenol tedavisi görmeyenlerle karşılaştırıldığında kronik epoprostenol tedavisi uygulanan hastalarda aşağıdaki parametrelerde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır: kardiyak indeks (0,33'e karşı - 0,12 L/dk/m²), vuru hacmi (6,01'e karşı -1,32 ml/atım), arteriyel oksijen satürasyonu (%1,62'ye karşı %-0,85), ortalama pulmoner arter basıncı (-5,39'a karşı 1,45 mmHg), ortalama sağ atriyal basınç (-2,26'ya karşı 0,59 mmHg), total pulmoner direnç (-4,52'ye karşı 1,41 Wood U), pulmoner vasküler direnç (-3,6'ya karşı 1,27 Wod U) ve sistemik vasküler direnç (-4,31'e karşı 0,18 Wood U). İki grup arasında ortalama sistemik arter basıncı açısından anlamlı farklılık belirlenmemiştir (-4,33'e karşı -3,05 mmHg). Açık, randomize olmayan bir çalışmada en az 36 ay süreyle epoprostenol uygulandığında da bu hemodinamik iyileşmelerin korunduğu gözlenmiştir.

Tek başına konvansiyonel terapi (N=54) uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında 8 ya da 12 hafta süreyle konvansiyonel terapiye ek olarak sürekli intravenöz epoprostenol alan hastalarda (N=52) 6MWT ile ölçülen egzersiz kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı (p=0,001) iyileşme kaydedilmiştir (kombine 8 ve 12 haftalık tedaviler için başlangıca göre değişim -medyan: -4'e karşı 49 metre; ortalama: -4'e karşı 55 metre). Terapinin daha ilk haftasından itibaren iyileşme gözlenmiştir. On iki haftalık tedavi periyodunun sonunda, NYHA Fonksiyonel Sınıf III ve IV hastalarda sağ kalım iyileşmiştir. Tek başına konvansiyonel terapi uygulanan hastaların %20'si (8/40) ölmüş, epoprostenol kullanan 41 hastada ise hiç ölüm kaydedilmemiştir (p=0,003).

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



On iki haftalık terapide, tek başına konvansiyonel terapi ile karşılaştırıldığında epoprostenol artı konvansiyonel terapi grubundaki 6MWT testinde başlangıca göre anlamlı ($p < 0,001$) bir farklılık görülmüştür: medyan -36 metreye karşılık 63,5 metre; ortalama -40,7 metreye karşılık 42,9 metre. Bazı hastalarda daha terapinin ilk haftasının sonunda iyileşmeler gözlenmeye başlanmıştır. Borg Dispne İndeksi ile yapılan ölçümlerin de gösterdiği gibi egzersiz kapasitesindeki artışa ek olarak dispnede anlamlı iyileşme de gözlenmiştir. On ikinci haftada NYHA fonksiyonel sınıfında iyileşme görülen hastaların oranı epoprostenol grubunda %41 iken (21/51), tek başına konvansiyonel terapi grubunda hiçbir hastanın NYHA sınıfı iyileşmemiştir. Ancak NYHA fonksiyonel sınıfında herhangi bir iyileşme olmayan hastaların oranı her iki grupta da daha fazla bulunmuş (epoprostenol ile 28/51 (%55) ve tek başına konvansiyonel terapi grubunda 35/48 (%73)), ve epoprostenol grubundaki hastaların %4'ünde (2/51) ve tek başına konvansiyonel terapi grubundaki hastaların %27'sinde (13/48) kötüleşme saptanmıştır.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

İntravenöz yolla uygulanan epoprostenol kandan dokulara hızla dağılır.

Biyotransformasyon:

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

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

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



Eliminasyon:

İnsanda 6-okso-prostaglandin F1 alfa'ya spontan yıkımın yarılanma ömrünün 6 dakikadan daha fazla olması beklenmez ve hatta bu sürenin 2-3 dakika gibi kısa bir süre olması da mümkündür; bu tahminler insan tam kanında epoprostenol *in vitro* yıkım hızına dayanmaktadır.

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Liyofilize toz içeren flakon:

Mannitol

Glisin

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Çözücü içeren flakon:

Glisin

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler



Bu tıbbi ürün bölüm 6.6’da bahsi geçen tıbbi ürünler dışındaki tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

Çözücüsü (pH 11,7-12,3) ile hazırlanan epoprostenol çözeltisi, polietilen tereftalat (PET) veya polietilen tereftalat glikol (PETG) içeren herhangi bir hazırlama veya uygulama materyali ile kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Liyofilize toz içeren flakon: 24 ay

Çözücü içeren flakon: 24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Liyofilize toz içeren flakon:

Orijinal ambalajında, kuru yerde, ışıktan koruyarak 25°C’nin altında saklayınız. Dondurulmamalıdır.

Çözücü içeren flakon:

Orijinal ambalajında, ışıktan koruyarak 25°C’nin altında saklayınız. Dondurulmamalıdır.

Çözücü herhangi bir koruyucu madde ihtiva etmez, dolayısı ile bir flakon içeriği sadece bir defalık kullanım içindir, kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Sulandırılan çözelti hemen tekrar nihai konsantrasyona seyreltilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 6.3).

İlaç uygulama haznesi içinde tavsiye edildiği şekilde nihai konsantrasyonuna seyreltilen ESTENOL, seyreltmenin ardından oda sıcaklığında (25°C) hemen ya da aşağıdaki tablo 1’de belirtilen kullanım koşullarına göre 2°C - 8°C’de 8 güne kadar saklandıktan sonra uygulanabilir. Seyreltilmiş çözeltiyi doğrudan güneş ışığına maruz bırakmayınız.

Tablo 1: İlaç uygulama haznesinde saklanan tamamen seyreltilmiş çözeltilerin oda sıcaklığında (25°C) maksimum uygulama süresi (saat)

Nihai konsantrasyon aralığı	Hemen uygulama*	2-8°C’de 8 güne kadar saklandığında
≥ 3.000 ng/ml ve <15.000 ng/ml	48 saat	24 saat
≥ 15.000 ng/ml	48 saat	48 saat

Tamamen seyreltilmiş çözeltiyi doğrudan güneş ışığına maruz bırakmayınız.



6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutu içerisinde, 1 adet liyofilize toz içeren flakon, 2 adet çözücü içeren flakon ve 1 adet filtre ünitesi bulunmaktadır.

Liyofilize toz içeren flakon: 1,5 mg liyofilize toz içeren, 15 ml kapasiteli, 1 adet, tip I, renksiz, cam flakon

Çözücü içeren flakon: Her biri 50 ml çözücü içeren 50 ml kapasiteli 2 adet, COC flakon

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

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

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

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

Çözücü (pH 11,7-12,3) ile hazırlanan epoprostenol çözeltisi, PET veya PETG içeren herhangi bir hazırlanan ilaç veya uygulama materyali ile kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.2). Firma içi test ve yayınlanmış literatürdeki mevcut verilere dayanarak, uyumlu olması muhtemel olan hazırlanan ilaç veya uygulama materyali aşağıdakileri içerir:

- Modifiye akrilik
- Akrilonitril bütadien stiren (ABS)
- Siklik olefin polimeri
- Poliamid
- Polietersülfon
- Polietilen
- Poliizopren
- Poliolefin
- Polipropilen



- Politetrafloroetilen (PTFE)
- Poliüretan
- Polivinil klorür (PVC) (bis (2-etilheksil) ftalat [DEHP] ile plastikleştirilmiştir)
- Poliviniliden florür (PVDF)
- Silikon

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

Sulandırma, seyreltme ve infüzyon hızının hesaplanması:

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

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Başlangıçta parenteral kullanım çözücü içeren bir kutu kullanılmalıdır. Kronik ESTENOL terapisi boyunca çözeltinin son konsantrasyonu 0,5 mg veya 1,5 mg liyofilize ESTENOL eklenerek artırılabilir.

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

Sulandırma işlemi:

1. Sulandırma için yalnızca temin edilen çözücüyü kullanınız.
2. Yaklaşık 10 mL çözücüyü steril bir şırıngaya çekiniz, 1,5 mg liyofilize ESTENOL toz içeren flakona enjekte ediniz ve toz çözülene kadar hafifçe sallayınız.
3. Oluşan ESTENOL çözeltisini şırıngaya çekiniz, geri kalan çözücü hacminin içine yeniden enjekte ediniz ve iyice karıştırınız.

Bu çözelti konsantre çözelti olarak ifade edilir.

1,5 mg ESTENOL içeren liyofilize toz 50 ml çözücü ile sulandırıldığı zaman nihai konsantrasyon 30.000 nanogram/mL'dir.

Kullanımdan önce ek seyreltme yapılması için yalnızca bu konsantre çözelti kullanılmalıdır.

Seyreltme:



ESTENOL pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde konsantre çözelti olarak veya seyreltilmiş formda kullanılabilir. Hazırlanmış ESTENOL’ü daha da seyreltmek gerektiğinde yalnızca temin edilen çözücü kullanılmalıdır. ESTENOL’ün pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılacağı durumlarda, sodyum klorür %0,9 a/h çözeltisi kullanılmamalıdır. ESTENOL pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılacağı zaman diğer parenteral çözeltiler veya ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır.

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

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

Filtre yalnızca bir kez kullanılmalı ve daha sonra atılmalıdır.

İnfüzyon hızının hesaplanması:

İnfüzyon hızı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{İnfüzyon hızı (mL/dk)} = \frac{\text{Doz (ng/kg/dk)} \times \text{vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Çözeltinin konsantrasyonu (ng/mL)}}$$

$$\text{İnfüzyon hızı (mL/sa)} = \text{İnfüzyon hızı (mL/dk)} \times 60$$

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

5.000 ng/ml’lik bir konsantrasyon için dozlama örneği										
Doz (ng/kg/dakika)	Vücut ağırlığı (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
2				1	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
4		1	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
6		1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5	5,8	6,5	7,2
8	1	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
10	1,2	2,4	3,6	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12
12	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13	14,4
14	1,7	3,4	5	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8



16	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
ml/sa akış oranı										

15.000 ng/ml’lik bir konsantrasyon için dozlama örneği									
Doz (ng/kg/dakika)	Vücut ağırlığı (kg)								
	30	40	50	60	70	80	90	100	
4	0,5	0,6	0,8	1	1,1	1,3	1,4	1,6	
6	0,7	1	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4	
8	1	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2	
10	1,2	1,6	2	2,4	2,8	3,2	3,6	4	
12	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8	
14	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5	5,6	
16	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4	
ml/sa akış oranı									

30.000 ng/ml’lik bir konsantrasyon için dozlama örneği									
Doz (ng/kg/dakika)	Vücut ağırlığı (kg)								
	30	40	50	60	70	80	90	100	
6	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	1	1,1	1,2	
8	0,5	0,6	0,8	1	1,1	1,3	1,4	1,6	
10	0,6	0,8	1	1,2	1,4	1,6	1,8	2	
12	0,7	1	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4	
14	0,8	1,1	1,4	1,7	2	2,2	2,5	2,8	
16	1	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2	
18	1,1	1,4	1,8	2,2	2,5	2,9	3,2	3,6	
20	1,2	1,6	2	2,4	2,8	3,2	3,6	4	
ml/sa akış oranı									

Kullanılmayan sulandırılmış çözelti ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’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

2024/548

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

