

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1-BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALPROSTADİL 20µg/mL infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul, 1mL

2-KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

“Her bir ampul, 1mL çözelti içinde 20 mikrogram alprostadil içerir

Yardımcı maddeler:

Susuz etanol...788 mg/mL

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul

Renksiz, berrak, etanol kokulu enjeksiyonluk çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tıkayıcı periferik arter hastalığında (Fontan sınıflandırmasına göre Evre III ve IV) diğer tedavilerin başarısız ya da imkansız olduğu durumlarda son tedavi seçeneği olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ALPROSTADİL, sadece hastanelerde deneyimli doktorlar ya da deneyimli doktorların gözetiminde çalışan hemşireler tarafından uygulanabilir.

40 µg alprostadil (2 ampul içeriği) 50- 250 mL' ye seyreltilir ve en az 2 saat içinde sürekli intravenöz infüzyon yoluyla (333ng/dakika; infüzyon hızı: 0.4 -2mL/dakika, 50 ml olması halinde mikro damlalar halinde) uygulanır.

Bu doz günde bir kez uygulanır, şiddetli klinik semptomların mevcudiyetinde doz günde en fazla iki defaya çıkarılabilir.

Üç haftalık kullanımdan sonra hastanın tedaviden yararlanıp yararlanmadığına karar verilir. Bu süre boyunca tedaviye olumlu cevap alınmamışsa tedaviye son verilir. Tedavi süresi toplam olarak 4 haftayı aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

ALPROSTADİL uygun bir çözücü ile seyreltikten sonra, bir otomatik infüzyon pompası kullanılarak sürekli sürekli santral venöz infüzyonuyla uygulanır

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması:

İnfüzyon çözeltisi kullanılmadan hemen önce hazırlanmalıdır.

Aseptik koşullarda 1 veya 2 mL ALPROSTADİL steril %0.9 izotonik sodyum klorür veya % 5 glukoz çözeltisi ile 50 veya 250 mL'ye seyreltilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği/Karaciğer yetmezliği:

Eğer kreatinin düzeyi 1.5mL/dL'nin üzerindeyse, tedaviye 20 µg alprostadil (1 ampul) içeren 50-250 mL infüzyon solüsyonu ile başlanmalıdır ve günde iki defa en az 2 saatlik periyotla uygulanmalıdır. Klinik semptomlara bağlı olarak doz 2-3 gün içinde normal doza yükseltilebilir.

Renal yetmezlik ya da kardiyak problemi olan hastalarda infüzyon miktarı 50-100mL/gün'ü geçmemelidir ve ven içine damla damla (mikrodamla) verilecek şekilde uygulanmalıdır.

Transaminaz veya GGT (gamma-glutamyltranspeptidase) yüksekliği ile seyreden akut karaciğer bozukluğu belirtisi veya bilinen karaciğer bozukluğu olan hastalara bu ilaç uygulanmaz.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Alprostadil veya etanole karşı aşırı hassasiyeti olanlarda,
- Yeterli tedavi edilmemiş kardiyak aritmi, kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı olanlarda,
- Tedavinin başlamasından önceki ilk altı ay içinde miyokard infarktüsü ya da felç geçirenlerde,
- Klinik ya da radyolojik olarak akciğer ödemi şüphesi bulunan ya da akciğer ödeminin ilk belirtilerini görülen hastalarda (pulmoner infiltrasyon gibi) ve ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda
- Akut karaciğer bozukluğu (transaminaz veya GGT yüksekliği ile seyreden) belirtisi yada bilinen karaciğer bozukluğu olan hastalarda,
- Önceden tahmin edilen hemorajik komplikasyon vakalarında (gastrit başlangıcı yada yeni duodenal ülser, çoklu travma),
- Dekompanse kalp yetmezliği, akciğer ya da beyin ödemi, fonksiyonel böbrek bozuklukları (oligoanüri) ve durumlarında kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler fonksiyonları sürekli takip edebilecek düzeyde donatılmış yerde ve uygun aletleri el altında bulunduran, anjiyoloji (örneğin kan ve lenf damarları) alanında deneyimli hekim tarafından uygulanmalıdır.

Her ne kadar henüz olumsuz etkiler üzerinde deneysel bilgiler bulunmamaktaysa da, ALPROSTADİL, ciddi böbrek yetersizliği, yeterli kontrol edilemeyen diyabetik mellitus, ciddi serebrovasküler yetersizlik, trombositoz (trombosit sayısı $< 400,000/\mu\text{L}$), periferik polinöropati, safra taşı öyküsü, ventrikül ülseri ya da ülser öyküsü, glokom ve epilepsi risklerine karşı sıkı tıbbi kontroller altında uygulanmalıdır.

ALPROSTADİL ile tedavi süresince ve fonksiyonel kalp yetersizliği için hipertansiyonu önleyici ilaçlarla tedavi edilen hastalarda tedavi bittikten sonraki bir gün boyunca da kardiyovasküler parametreler yakından izlenmelidir. Hiperhidrasyon semptomlarından kaçınmak için infüzyon oranı 50-100mL/günü geçmemelidir. Kardiyovasküler fonksiyonlar (örneğin kan basıncı ve kalp atış oranı), eğer gerekliyse kilo kontrolü, vücut su dengesi, santral venöz basıncı yakından izlenmelidir yada ekokardiografik izlem yapılmalıdır. Benzer

şekilde, periferik ödemli ya da fonksiyonel böbrek yetersizliği olan hastalarda da (serum kreatinin değeri > 1.5mg/100mL) mutlaka izlenmelidir.

İnfüzyon solüsyonuna başka hiç bir ilaç katılmamalıdır (bakınız bölüm 4.2. ve 6.6). Eğer solüsyonla beraber diğer tıbbi ilaçlarında uygulanması gerekiyorsa, bunlar belirli bir zaman aralığında ayrıca verilmelidir. Eğer bu mümkün değilse ilaçların kimyasal, farmasötik uyumluluğu uygulanmadan önce saptanmalıdır.

ALPROSTADİL'in her dozunda (1 mL'sinde) 788 mg etanol (alkol) vardır, bu da her dozda 16 mL bira ya da 6.6mL şaraba eşdeğerdir. 2 mL ALPROSTADİL dozu kullanılırsa 32 ml bira ya da 13.2 ml şaraba eşdeğerdir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ALPROSTADİL aşağıdaki ilaçların etkilerini attırır:

- Antihipertansif ilaçlar,
- Trombosit agregasyon inhibitörleri ve fibrinolitik ilaçlar,
- Vazodilatör ajanlar (eğer vazodilatörlerle birlikte uygulanması gerekiyorsa, kardiyovasküler fonksiyonlar yoğun bir şekilde gözlenmelidir).

α -sempatomimetikler (metaraminol, epinefrin, fenilefrin), ALPROSTADİL'in vazodilatasyon etkisini azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon :

ALPROSTADİL'in uygulanmasıyla ilgili deneysel veri bulunmamaktadır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Klinik veri mevcut değildir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. ALPROSTADİL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Alprostadi'l'in insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yeterli bilgi yoktur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ALPROSTADİL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ALPROSTADİL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme Yeteneği/ Fertilite

Veri yoktur

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler ALPROSTADİL ile tedavide meydana gelebilir.

Sıklık sıralaması şu şekildedir: 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)

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi, trombositopeni, kanamalar, kan pıhtılaşma bozuklukları (yaygın intravasküler koagülasyon)

Metabolizma hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkarpne, hiperkalemi veya hipokalemi, hipoglisemi, ketotik hiperglisemi (diyabetikli annenin yeni doğanına uygulandığında)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Ateş

Yaygın olmayan: Boynun hiperekstesyonu, hipereksitabilite, sinirlilik, letarji

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Taşikardi, bradikardi

Yaygın olmayan: Şok, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak arrest, ikinci derece kalp bloğu, supraventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon,

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, kızarma

Yaygın olmayan: Ödem, hiperemi

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Apne

Yaygın olmayan: Yavaş soluma, hızlı soluma, hırıltılı nefes, solunum depresyonu

Gastrointestinal sistem bozuklukları

Yaygın: İshal

Yaygın olmayan: Nekrotik enterokolit

Çok seyrek: Gastrik mukozanın doza bağlı görünen hiperplazisi; pilor obstrüksiyonu

Karaciğer- safra kesesi hastalıkları

Yaygın olmayan: Yükselmiş bilirubin değerleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kramp nöbetleri veya spazmodik kas seyirmesi

Yaygın olmayan: Dermatit, pruritus, raş, terlemede artış

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperostoz (uzun süreli tedavide), mineralizasyonun bozulması (tedavinin sonlandırılması ile ortadan kalkar)

Ürogenital sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, anuri, hematüri

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesinin durumu

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı

Yaygın olmayan: Enfeksiyonlar, hipotermi, ürtiker.

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımında yan etkilerin artışından başka damarların genişlemesi sonucunda hipertansiyon tansiyon yüksekliği ve buna bağlı taşikardi oluşabilir. Doz aşımı semptomları ortaya çıktığında, ALPROSTADİL 'in dozu düşürülmeli veya tedavi kesilmelidir.

Doz aşımı semptomları tedavisi belli olsa da, genellikle ALPROSTADİL'in hızlı metabolize olmasından dolayı gereksizdir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Prostaglandinler

ATC kodu: C01E A01

Etki mekanizması:

Alprostadil prostaglandin E₁ türevi (PGE₁) bir maddedir.

Alprostadil, prekapiler kapakçık gevşemesi yoluyla sistemik kan dolaşımını uyarır.

Eritrositlerin esnekliğini artırarak ve onların agregasyonunu inhibe ederek kanın akış özelliklerini iyileştirir.

Trombositlerin aktivasyonu; agregasyonun inhibisyonundan, şekil deformasyonundan ve bu hücrelerin granüllerinden maddelerin sekresyonundan dolayı etkili bir şekilde engellenir. Eş zamanlı olarak, fibrinolitik aktivite, plazminojen aktivasyonunun uyarılması sonucu olarak artırılır. Alprostadil, kolesterolün hücresel tutulumunu azaltarak, kolesterol sentezini doza bağlı bir şekilde inhibe eder ve LDL reseptör aktivitesini düşürür.

Alprostadil, glukoz ve oksijen teminini artırır ve iskemik dokularda bu substratların düzelmiş kullanımına neden olur.

Alprostadiil'in mitotik etkinliği ve döz kas hücrelerinin ploriferasyonunu azalttığı da gösterilmiştir.

Alprostadiil, granüositlerin ve makrofajların aktivasyonunu, toksik metabolitlerin daha sonraki sekresyonu da dahil inhibe eder.

Doku hasarının temelini oluşturan, potansiyel olarak iskemik koşulları altında da oluşan enflamatuvar süreçlerde meydana gelen, ciddi patofizyolojik mekanizma böylece etkisiz hale getirilir.

Periferik arteriyel oklüzyon hastalığının da (PAOD), alprostadiil infüzyonu, dinlenme esnasındaki ağrının tamamen rahatlaması veya azalması ile ve iskemik ülserasyonun kısmen veya tamamen iyileşmesi ile sonuçlanır. Bu tedavi ile ulaşılabilen PAOD'nin olumlu aşaması, tedavi bitirildikten sonra bile korunur.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç direkt kana karışır.

Dağılım:

Alprostadiil plazmaya, özellikle albumine %81 oranında bağlanır daha düşük oranda (%55) α 1-globulin IV-4 fraksiyonuna bağlanır. Eritrositlere ya da beyaz kan hücrelerine önemli derecede bağlandığı gözlenmemiştir.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda alprostadiil yaklaşık 30 saniye gibi son derece kısa yarı ömrü ile süratla metabolize olur, alprostadiil'in yaklaşık %80 kadarı ilacın periferik etkisine karşı filtre gibi davranan akciğer damar yatağında metabolize edilir (başlıca β ve ω - oksidasyon ile). Ana metabolit 15-keto-13,14-dihidro- PGE₁; 15-OH grubunun enzimatik oksidasyonu ve çifte bağın 13,14' e indirgenmesi ile elde edilir. Enzimatik transformasyon dalak, akciğer ve böbreklerde 15 keto redüktaz enzimi aracılığıyla biyolojik olarak aktif olan metabolit 13,14-dihidro PGE₁(PGE 0) oluşturmak için devam eder. Bunun sonucunda PGE₁'in periferik plazma seviyesi sadece çok küçük miktarda artar. Buna rağmen ana metabolit (15-keto-13,14-dihidro- PGE₁) seviyeleri (yarı ömür: yaklaşık olarak 8 dakika) dikkate değer ölçüde artar.

Eliminasyon:

Alprostadil metabolitleri birincil olarak böbrekler yolu ile atılır. Uygulanan dozun yaklaşık %90'ı idrar ile birlikte yaklaşık 24 saat içerisinde atılır. Geriye kalan doz feçes ile atılır. Alprostadilin ya da metabolitlerinin, intravenöz uygulamayı takiben dokularda tutulumu ile ilgili herhangi bir kanıt yoktur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Birkaç genotoksik denemeler insanlarda mutojenik potansiyelin önceden tahmin edilemez olduğunu göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Susuz etanol

6.2. Geçimsizlikler

İntravenöz infüzyonunu hazırlamak için uygun seyreltme çözeltileri %0.9 serum fizyolojik veya %5 glukoz solüsyonudur. Diğer infüzyon çözeltileri ile olan geçimliliği denenmemiştir. ALPROSTADİL bu seyreltme çözeltilerinin dışında diğer bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 -8 °C de (buzdolabında) saklayınız ve naklediniz. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

Seyreltilmiş solüsyonun raf ömrü buz dolabında (2-8 °C de) ve ışıktan koruyarak saklanması koşuluyla 24 saattir.

Dondurmayınız, donmuş ürünü çözerek kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği

Her bir kutuda; plastik tabla içinde, katlanır karton separatör içinde 5 adet,1ml çözelti içeren tip I kahverengi cam ampul bulunur.

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

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. LTd. Şti.

Yeşilyurt sokak - 3/2 ankaya – Ankara /TÜRKİYE

Tel: (0312) 427 435 57-58

Fax: (0312) 427 43 59

8.RUHSAT NUMARASI(LARI)

129 / 31

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.11.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ