

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALPROSTADİL 500µg/mL infüzyon için konsantré çözelti içeren ampul, 1mL

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ampul,1ml çözelti içinde 500mikrogram alprostadil içerir.

Yardımcı maddeler:

Susuz etanol...788 mg/mL

Diğér yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORMU

İntravenöz infüzyon için konsantré çözelti içeren ampul

Renksiz, berrak, etanol kokulu enjeksiyonluk çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALPROSTADİL doğuştan siyanotik kalp hastalığı bulunan ve duktus açıklığının yaşamsal önem taşıdığı yeni doğan bebeklerin duktus arteriyozus açıklığının devamı için endikedir.

Tedavinin amacı düzeltici ya da hafifletici bir cerrahi operasyon yapılmıcaya kadar sirkülasyonu ve oksijenasyonu devam ettirmek için Duktus arteriyozus (Botalli kanalı) açıklığını devam ettirmektir.

Ductus arteriyozus açıklığının gerekli olduğu doğumsal kalp rahatsızlıkları şunlardır:

- Pulmoner kan akımında kısıtlılık yaratan pulmoner atrezi, pulmoner kapak darlığı, triküspid atrezisi ve Fallot tetralojisi gibi hastalıklar
- Sistemik kan akımında kısıtlılık yaratan aort koarktasyonu, aort kapak darlığı ile birlikte arcus aortada enterüpsiyon ve sol kalp atrezisi gibi hastalıklar.
- İlave defekti olsun ya da olmasın büyük damarların transpozisyonu.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

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

Eğer terapötik etki yetersiz ise ya da ALPROSTADİL'in uygulanmasından kaynaklanan beklenmeyen etkiler meydana gelirse, derhal yetkili doktor bilgilendirilmelidir.

Duktus arteriyosuz açıklığının korunması için; başlangıç dozu 50-100ng /kg/dakikadır. Pulmoner fonksiyon bozukluğu olanlarda oksijen ihtiyacının düzeltilmesi ve sistemik kan dolaşımını bozukluğu olanlarda sistemik kan basıncı ve kan pH'sı düzeldikten sonra, infüzyon hızı etkili olabilecek en az doza düşürülmelidir.

ALPROSTADİL uygulamasında doz, insan hayatı için zararlı olduğu durumlar dışında (örneğin bilinç kaybı, bayılma v.s.) aniden kesilmemeli ya da infüzyon hızı aniden düşürülmemelidir. İnfüzyon hızı sadece doktorun talimatlarına göre ayarlanabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi

Genellikle ALPROSTADİL ameliyattan önce sadece 2-3 gün uygulanır. Ancak bazı özel durumlarda yarar- zarar ilişkisi dikkatli bir şekilde karşılaştırılarak tedavi uzatılabilir (3 haftaya kadar).

Uygulama şekli

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

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması:

İnfüzyon çözeltisi kullanılmadan hemen önce hazırlanmalıdır.

Aseptik koşullarda 1 mL ALPROSTADİL steril %0.9 izotonik sodyum klorür veya % 5 glukoz çözeltisi ile 100 veya 250 mL'ye seyreltilmelidir. Hazırlanan çözelti 500 mikrogram alprostadiil içerir.

50 ng/kg/dak'lık infüzyon hızı için:

İnfüzyon çözeltisinin hacmi (mL)	İnfüzyon çözeltisindeki alprostadiil konsantrasyonu (µg/mL)	İnfüzyon hızı (mL/kg/dak.)
250	2	1.5
100	5	0.6

Konsantre ALPROSTADİL solüsyonu direk plastik yüzeyle temas etmemelidir, seyreltme solüsyonu içine ilaç uygun bir şekilde enjekte edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Eğer kreatinin düzeyi 1.5mL/dL'nin üzerindeyse, tedaviye düşük doz ile başlanmalıdır. Klinik semptomlara bağlı olarak, doz iki üç gün içinde normal doza yükseltebilir.

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

Akut karaciğer bozukluğu (transaminaz veya GGT yüksekliği ile seyreden) belirtisi yada bilinen karaciğer bozukluğu olan hastalara bu ilaç uygulanmaz.

Pediyatrik popülasyon:

ALPROSTADİL sadece yeni doğanlarda kullanılır.

Geriatrik popülasyon:

Sadece yeni doğanlarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Alprostadiil veya etanole karşı aşırı hassasiyeti olanlarda, kullanılmamalıdır.
- Solunum güçlüğü sendromu (respiratuvar distres sendromu) ve
- Persistan duktus arteriyosuz durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ALPROSTADİL, kardiyolojik tanı ve pediatrik yoğun bakım olanakları bulunan pediatri kliniklerinde yeni doğanlar da kullanılmalıdır.

Apne, 2000 g' dan daha düşük ağırlıkta doğan siyanotikli yeni doğanlarda infüzyonun ilk saatlerinde ortaya çıkabilir. İntübasyon ve uzun süreli aspirasyon olanakları sağlanmış olmalıdır.

İstenen etkiyi elde etmek için ALPROSTADİL mümkün olan en düşük dozla ve mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Uzun süreli tedavinin risk derecesi, ciddi hastalığı olan yeni doğanlarda sağlanacak yarara karşı dikkatli bir şekilde karşılaştırılmalıdır.

ALPROSTADİL kanama eğilimi olan yeni doğanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Bazen siyanotik kalp hastalığı ile karıştırılan solunum güçlüğü (hiyalin membran hastalığı) sendromlu yeni doğanlar da ALPROSTADİL'in kullanılmasından kesinlikle kaçınılmalıdır

Eğer tam teşhis imkanları mevcut değilse, siyanöz (400 mm Hg'den daha az pO₂) ve X-ray'de kısıtlı pulmoner kan akım görünümü doğuştan kalp bozukluklarının iyi göstergeleridir.

Doğuştan kalp bozuklukları olan çocuklarda aşağıdaki parametreler düzenli olarak takip edilmelidir:

- Arteriyel kan gazı (P_{O2}, P_{CO2})
- Arteriyel kan pH
- Kan basıncı
- EKG
- Kalp hızı(kalp atım sayısı)
- Solunum hızı(dakikadaki solunum sayısı)
- Solunum durumu (başlangıçta sürekli izlenmelidir)

Aortik ark anomalisi olan çocuklarda ek olarak aşağıdaki parametreler izlenmelidir:

- Kan basıncı (inen aortada ya da alt ekstremitelerde ölçülmek üzere).
- Femoral nabızın el ile ölçümü

- idrar miktarının ölçümü.

Tüm bebeklerde, infüzyon başladığı zaman başlangıçta arteriyel basınç (umbilikal -göbek bağı- arter kateteri, steteskop ile dinlenerek veya bir Doppler transdüseriyle) ve ateş yükselmesi aralıklı olarak izlenir. Arteriyel kan basıncı anlamlı olarak düşünce, infüzyon hızı hemen azaltılmalıdır.

Özellikle uzamış uygulamalarda duktus arteriyozusun ve pulmoner arterin duvarında bir zayıflama bildirilmiştir.

ALPROSTADİL'in 5 günden fazla uygulanmasıyla yeni doğanlarda antrum içindeki gastrik mukozanın doza bağlı hiperplazisi veya pilor obstrüksiyonu ihtimali dikkatle izlenmelidir.

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 ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

ALPROSTADİL'in pulmoner veya sistematik kan akımı sınırlanmış yeni doğan bebekteki standart tedavi esnasında (Standart tedavi: penisilin ve gentamisin gibi antibiyotikleri, dopamin ve isoproterenol gibi vazopressörleri, furosemit gibi kardiyak glikozit ve diüretikleri içermektedir) kullanılan ilaçlarla etkileşimi rapor edilmemiştir.

ALPROSTADİL, aşağıda verilen ilaçların etkilerini güçlendirir:

- Antihipertansif ilaçların
- PGE₁'in antikoagülan etkisi, oral antikoagülanların, heparinin, trombosit agregasyon inhibitörlerinin ve fibrinolitik ilaçların etkisini kuvvetlendirebilir.
- Vazodilatasyon etkilerinin artma olasılığına bağlı olarak diğer vazodilatörler, yalnızca kardiyovasküler fonksiyonların yoğun bakımı altında uygulanmalıdır.

α -sempatomimetikler (metaraminol, epinefrin, fenilefrin), PGE₁'in vazodilatasyon etkisini azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Sadece yeni doğanlarda kullanıldığından geçerli değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Sadece yeni doğanlarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir

4.6. Gebelik ve laktasyon

Sadece yeni doğanlarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

Üreme Yeteneği/ Fertilite

Sadece yeni doğanlarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sadece yeni doğanlarda kullanılması nedeniyle 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 (siyanotik veya 2 kg. dan düşük ağırlıklı çocuklar, bu yan etkiler infüzyonun 48 saatten fazla sürdüğü durumlarda ve pH'ın 7,1 veya daha düşük olduğu durumlarda görülmüştür) ile birlikte solunum sıkıntısı, duktusun, akciğer veya aort arterinin harabiyeti

Gatrinintestinal 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

Solunum durması, yavaş kalp atışları, ateş, düşük kan basıncı ve cilt lekeleri yüksek dozun belirtileri olabilir. Eğer solunum durması ve yavaş kalp atımı olursa infüzyon kesilir ve uygun tıbbi tedavi başlatılır. Tedaviye devam edildiği durumlarda çok dikkat edilmesi önerilir. Ateş ve düşük kan basıncı görülen vakalarda semptomlar kaybolana kadar infüzyon hızı azaltılmalıdır. Kızarıklık, doğru yerleştirilemeyen arteriyel kateterden kaynaklanmaktadır ve kateter ucunun yerinin değiştirilmesi ile bu durum ortadan kalkabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kardiyovasküler sistem, prostaglandinler

ATC kodu: C01E A01

Etki mekanizması:

Alprostadil, prostaglandin E₁ (PGE₁) türevi bir maddedir.

En önemli farmakolojik etkileri; vazodilatasyon, trombosit agregasyonu ve trombosit aktivasyonunu inhibisyonudur. Vazodilatasyon etkisinin sonucunda kan basıncı ve periferik vasküler direnç düşer.

Duktus arteriyozusun düz kas üzerine olan etkisine bağlı olarakta, alprostadil doğumdan hemen sonra olan duktusun fizyolojik kapanmasını önler veya bu kapanırlığı tersine çevirir. Konjenital kalp bozukluğu sonucu yeni doğanlarda oluşan pulmoner vasküler dirençte bir azalmanın da olduğu kabul edilir.

Alprostadil, konjenital siyanotik kalp hastalıklarında dokulara artmış oksijen sunumuna yardımcı olur. Aortik ark kesintisi olan bebekler de veya ciddi aort koarktasyonu olanlarda alprostadil, duktus arteriyosuz yoluyla pulmoner arterden aorta kan akışını sağlayarak distal aortun kanlanmasını sağlar. Aort koarktasyonu olan bebeklerde (infant) alprostadil, aort

tıkanıklığını; ya aort duvarındaki kanal dokusunu gevşeterek yada kanal büyümesinin sonucu olarak aort çapını artırarak azaltır. Böyle aort ark'ı anomalileri olan bebeklerde vücudun alt kısmının sistemik dolaşımı artar, bu da dokulara artmış oksijen tedariki ve daha iyi renal kan akışı demektir.

İnfüzyon başladıktan sonra maksimum etkinliğe; aort koarktasyonu olan bebeklerde genellikle, yaklaşık 3 saat sonra (15 dakika – 11 saat), aort ark'ı kesintisi olan çocuklarda yaklaşık 1.5 saatte (15 dakika - 4 saat) ve siyanotik kalp bozukluğu olan çocuklarda 30 dakikada ulaşılır.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Alprostadil çok çabuk metabolize olduğundan sürekli infüzyon yolu ile uygulanır.

Emilim:

Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç direkt kana karışır.

Dağılım:

PGE₁, santral sinir sistemi dışında vücudun her yerine kolaylıkla dağılır ve ilk dozun ardından ya da sürekli intravenöz infüzyon esnasında hızla metabolize edilir. Alprostadil'in plazma seviyesi radyo-immunolojik teknik kullanılarak ölçülmüştür. Alprostadil esas olarak plazma albuminine (%81) ve daha az olarak α 1-globulin IV – 4 fraksiyonuna bağlanır.

Eritrositlere ya da beyaz kan hücrelerine önemli derecede bağlandığı gözlenmemiştir.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda PGE₁ yaklaşık 30 saniye gibi son derece kısa yarı ömrü ile süratla metabolize olur, Alprostadil'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:

Metabolitler büyük ölçüde (%88 kadar) böbrekler aracılığıyla idrarla 24 saat içerisinde atılır. kalan %12 ise dışkı yoluyla atılır. Değişmemiş alprostadil idrarda bulunmaz ve intravenöz yolla kullanılan alprostadil veya metabolitlerinin dokuda tutulduğu yönünde herhangi bir bulgu yoktur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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

İnfüzyon için uygun seyrelticiler %0.9 serum fizyolojik ve %5 glukoz solüsyonudur. Diğer infüzyon çözeltileri ile geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır.

ALPROSTADİL bunların dışında hiç bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2-8 °C de) muhafaza edilmeli ve nakledilmelidir. 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 niteliği 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

Adı: VEM İLAÇ San. ve Tic. LTd. Şti.

Adresi: Yeşilyurt sokak - 3/2 Çankaya – ANKARA

Telefon no: (0312) 427 435 57-58

Fax no: (0312) 427 43 59

E-mail: info@vemilac.com

8. RUHSAT NUMARASI

129 / 32

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.11.2009

Son yenileme tarihi: --

10. KÜB’ün YENİLENME TARİHİ