

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALPROS 20 mcg/mL infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Etanol anhidrus 788 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için konsantre çözelti

Renksiz, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

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

Alternatif olarak, 50-250 mL'lik çözeltiler halinde hazırlanmış olan 60 mcg Alprostadil (3 ampul içeriği) günde bir kez, 3 saatlik intravenöz infüzyon ile (= 333 ng/dk; infüzyon hızı 0.3-1.4 mL/dk, 50 ml olması halinde infüzyon pompası kullanılarak) uygulanabilir.

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:

ALPROS 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 veya 2 mL ALPROS steril % 0,9 izotonik sodyum klorür ile 50 veya 250 mL'ye seyreltilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği / Karaciğer yetmezliği:

Eğer kreatinin düzeyi 1.5 mL/dL'nin üzerindeyse ve GFR ölçümü 90 mL/dk'dan düşük ise tedaviye 20 mcg 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 50-100 mL/gün'ü geçmemelidir ve bir infüzyon pompası ile uygulanmalıdır.

Akut karaciğer bozukluğu belirtisi veya bilinen ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalara bu ilaç kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

ALPROS çocuklarda ve 18 yaşından küçük ergenlerde kullanılmamalıdır (Bkz. bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemler).

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşından büyük hastalarda, tedavi genel doz şeması kullanılarak yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Alprostadil veya etanole karşı aşırı hassasiyeti olanlarda,
- Hemodinamik aktif kardiyak aritmisi olan hastalarda,
- Yetersiz tedavi edilmiş kalp yetersizliği olan hastalarda,
- Yetersiz tedavi edilmiş koroner kalp hastalığı olan hastalarda,
- Tedavinin başlamasından önceki ilk altı ay içinde miyokard infarktüsü ya da felç geçirenlerde,
- Şiddetli hipotonik koşullarda,
- Klinik veya radyolojik olarak akut pulmoner ödem şüphesi olan veya pulmoner ödem öyküsü ile kalp yetmezliği olan hastalarda,
- Ciddi kronik obstrüktif ventilasyon bozuklukları (KOAH) veya Pulmoner venooklüzif hastalığı (PVOH) olanlarda,
- Yayılmacı akciğer infiltrasyonunda,
- Akut karaciğer bozukluğu (transaminaz veya γ -GT yüksekliği ile seyreden) belirtisi ya da bilinen karaciğer bozukluğu olan hastalarda,
- Öngörülebilir hemorajik komplikasyon vakalarında (yeni gastrik ya da duodenal ülserler, politravma),
- Mitral veya valvüler aortik darlık ve/veya yetmezlikte,
- Postpartum dönemde,
- Pre ve post operatif dönem ve ameliyat sırasında,
- Hamilelik ve laktasyon süresince,
- Kompulsif alkol yoksunluğu olan hastalarda,
- Çocuklarda ve ergenlerde kontrendikedir.

Ayrıca, dekompanse kalp yetmezliği, akciğer veya beyin ödemi, böbrek yetmezliği (oligoanüri), veya hiperhidratasyon gibi infüzyon tedavisi için yaygın olan kontrendikasyonlar geçerlidir.

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, aşağıdaki eşlik eden hastalıkların riskine karşı, ALPROS sıkı tıbbi kontroller altında uygulanmalıdır:

- Ciddi böbrek yetersizliği,
- Yeterince kontrol edilemeyen diyabetik mellitus,
- Ciddi serebrovasküler yetersizlik,
- Trombositoz (trombosit sayısı > 400.000/mcL),
- Periferik polinöropati,
- Safra taşı öyküsü,
- Ventrikül ülseri ya da ülser öyküsü,
- Glokom,
- Epilepsi.

ALPROS 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. Hiperhidratasyon semptomlarından kaçınmak için infüzyon oranı 50-100 mL/günü geçmemelidir. Kardiyovasküler fonksiyonlar (örneğin kan basıncı ve kalp atış oranı), eğer gerekliyse kilo kontrolü, vücut su dengesi, santral venöz basıncı yakından izlenmelidir ya da ekokardiografik izlem yapılmalıdır.

Benzer şekilde, periferik ödemli ya da fonksiyonel böbrek yetersizliği olan hastalarda da (serum kreatinin değeri > 1,5 mg/100mL) mutlaka izlenmelidir.

Aşırı dozun belirtilerinin tedavisi semptomatik olmalıdır; Ancak maddenin hızlı metabolize

olması nedeniyle tedavi genellikle gerekli değildir. Hasta sadece stabil kardiyovasküler koşullarda taburcu edilmelidir.

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. Diğer tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması gerekiyorsa, ayrı bir intravenöz yol üzerinden verilmelidir. Bu mümkün değilse ilaçların kimyasal, farmasötik uyumluluğu uygulanmadan önce saptanmalıdır.

ALPROS'un her dozunda (1 mL'sinde) 788 mg etanol (alkol) vardır; yani 3 ampulün uygulanan maksimum tek dozundaki alkol miktarı, 60 mL kadar bira veya 25 mL kadar şaraba eşdeğerdir.

Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir.

Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da sara (epilepsi) gibi yüksek risk grubundaki hastalarda dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ALPROS, aşağıdaki ilaçların etkilerini artırır:

- Antihipertansif ilaçlar,
- Trombosit agregasyon inhibitörleri ve fibrinolitik ilaçlar,
- Vazodilatatör ajanlar (eğer vazodilatörlerle birlikte uygulanması gerekiyorsa, vazodilatör etkilerin artma olasılığı nedeniyle kardiyovasküler fonksiyonlar yoğun bir şekilde gözlenmelidir).
- Koroner Kalp Hastalığı (CHD) tedavisi için kullanılan ajanların etkileri artabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Alprostadiil için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

ALPROS gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

ALPROS laktasyon döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

ALPROS tedavi sırasında doğurganlık üzerinde etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ALPROS'un araç ve makine kullanımı üzerine az ya da orta düzeyde etkileri vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler ALPROS ile tedavide meydana gelebilir.

Sıklık sıralaması şu şekildedir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Laboratuvar parametrelerinde geri dönüşümlü değişiklikler, CRP (C-Reaktif Protein) artışı.

Seyrek: Lökosit sayısında değişiklik, trombosit artışı, trombositopeni.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı.

Yaygın olmayan: Vertigo, güçsüzlük hissi, yorgunluk.

Seyrek: Oryantasyon bozukluğu, serebral nöbetler.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kan basıncında değişiklikler (özellikle hipotansiyon), taşikardi, göğüs ağrısı,

çarpıntı.

Seyrek: Taşiaritmi, kalp yetmezliği belirtileri.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Apne

Seyrek: Akut pulmoner ödem, bradipne, hiperkapni.

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal, abdominal ağrı, anoreksi).

Çok seyrek: Antrumdaki gastrik mukozanın hiperplazisi, pilor obstrüksiyonu.

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri (transaminazlar).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık, ödem, sıcak basması.

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (kurdeşen, pruritus, ateş, sıcaklık hissi, üşüme hissi ve titreme, terlemeyi içeren reaksiyonlar).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem problemleri.

Çok seyrek: Geri dönüşümlü hiperostoz (2-4 haftadan fazla tedaviden sonra).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde sıcaklık, şişlik, lokalize ödem veya infüzyon uygulanan venin kızarması (filebit), parestezi. Bu etkiler çoğunlukla geri dönüşümlüdür ve dozun azaltılması ile iyileşir.

Seyrek: Kateter ucunda tromboz ve lokal kanama.

Çok seyrek: Anafilaktik / anafilaktoid reaksiyonlar.

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 aşımı durumlarında yan etkilerin artmasından başka, vazodilatör etki nedeniyle hipotansiyon ve refleks taşikardi de görülebilir. Solukluk, terleme, bulantı ve kusmanın dahil olduğu vazovagal senkop belirtileri görülebilir.

Eğer doz aşımı semptomları görülürse, ALPROS'un dozu azaltılmalıdır veya tedavi kesilmelidir. Hipotansiyon olması durumunda, hasta yatar konuma getirilmelidir ve bacakları havaya kaldırılmalıdır. Doz aşımı semptomlarının tedavisi semptomatiktir. Ancak maddenin hızlı metabolize olması nedeniyle tedavi genellikle gerekli değildir. Belirtiler devam ederse, kardiyolojik inceleme yapılmalıdır. Teşhis konursa, gerekli durumda semptomimetikler uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Prostaglandinler

ATC Kodu: C01E A01

Etki mekanizması:

Alprostadil prostaglandin E₁ türevi (PGE₁) bir maddedir.

Prostaglandin E₁ prekapiler kapakçık ve arteriol gevşemesi yoluyla iskemik ekstremitede sistemik kan dolaşımını uyarır. Eritrositlerin esnekliğini artırarak ve onların agregasyonunu inhibe ederek kanın akış özelliklerini iyileştirir. Trombositlerin aktivasyonu; agregasyonun inhibisyonundan, şekil deformasyonundan ve intraplatelet maddelerin sekresyonundan dolayı etkili bir şekilde engellenir. Eş zamanlı olarak, fibrinolitik aktivite, plazminojen aktivasyonunun

uyarılması sonucu artar. PGE1, kolesterol sentezini doza bağılı bir şekilde inhibe eder ve LDL reseptör aktivitesini düşürür. Kolesterolün hücre içi alımı azalır. PGE, glukoz ve oksijen teminini artırır ve bu substratların iskemik dokularda daha iyi kullanımına neden olur. Periferik arteriyel oklüzyon hastalığının da (PAOD), alprostadil 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:

Alprostadil 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 alprostadil 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 metobolize edilir (başlıca beta (β) ve omega (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:

Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak 1.6 saattir. Metabolitlerin eliminasyonu başlıca böbrekler

yoluyla olur (% 64-73/24 saat). % 15 dışkı yoluyla elimine edilir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Alprostadil ile yapılan mutajenite çalışmaları mutajenite riski olmadığını göstermiştir. Kronik toksisite ve mutajenite çalışma sonuçlarına ve uygulamanın tedavi süresine dayanarak özel bir karsinojenite çalışması yapılmamıştır. Alprostadilin teratojenik etkisi olduğunu gösteren bir belirti yoktur. Doğan bebeklerin postnatal gelişimi ve fertilitate üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol anhidrus

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında buzdolabında ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

Seyreltilmiş solüsyonun raf ömrü buzdolabında (2-8°C arasında) ve ışıktan koruyarak saklanması koşuluyla 24 saattir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün ilk açılıştan ve sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanıma hazır çözeltinin kullanımdaki saklama koşulları ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır. Dondurmayınız, donmuş ürünü çözerek kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği

Her bir kutuda; 5 adet,1 mL çözelti içeren 2 mL’lik beyaz OPC’li – beyaz halkalı amber renkli tip I 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 Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

1-2 ampul (=1-2 mL) veya 3 ampul (3 mL) ALPROS, aseptik koşullarda, berrak ve renksiz 50-250 mL’lik çözelti elde etmek için izotonik sodyum-klorür çözeltisi ile seyreltilir. Hazırlanan özelti 20-40 (veya 60) mikrogram Alprostadiil içerir. İnfüzyon özeltisi kullanılmadan hemen önce hazırlanmalıdır. 24 saatten daha eski çözelti atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Mahmutbey Mah. Kuđu Sok. No:18

Bağcılar / İSTANBUL

Telefon : (0212) 410 39 50

Faks : (0212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

2016/452

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 24.05.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ