

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALPROS 500 mcg/ml infüzyon için konsantré çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Etanol anhidrus 788 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için konsantré çözelti

Renksiz, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Duktus arteriyozus açıklığının korunması durumlarında

ALPROS 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 yapılıncaya kadar sirkülasyonu ve oksijenasyonu devam ettirmek için Duktus arteriyozus (Botalli kanalı) açıklığını devam ettirmektir.

Duktus arteriyozus açıklığının gerekli olduğu doğumsal kalp rahatsızlıkları şunlardır:

- Pulmoner kan akımında kısıtlılık yaratan pulmoner atrezi, pulmoner kapak darlığı, trikuspid atrezimi 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.

Kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda şiddetli kronik kalp yetmezliği durumlarında Alışılmış ilaç tedavilerine rağmen (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörü, aldosteron antagonistleri, betablokörler ve diüretikler) kararlılık yakalanamayan ve aşırı derecede semptomatik olan kalp transplantasyonu adaylarının tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezliği durumlarında, prostaglandin E1 (PGE₁) – acil durum önlemi olarak- şiddetli kronik tedaviye ek tedavi olarak kullanılır. Klasik tedaviye cevap vermeyen hastalara PGE₁'in uygulanması, invazif hemodinamiğin belirgin derecede iyileşmesini sağlamıştır. Bu hastalara, PGE₁'in kronik infüzyon tedavisinin uygulanması, NT-pro-BNP'nin (hayatta kalabilirliğin prognostik belirteci) azalmasında ve şiddetli kronik kalp yetmezliğinin klinik semptomlarının iyileşmesinde etkili olduğu görülmüştür.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Duktus arteriyozus açıklığının korunması durumlarında

Başlangıç dozu 0.05 – 0.1 mikrogram Alprostadil/kg/dakikadır.

Pulmoner fonksiyon bozukluğu olanlarda oksijen ihtiyacının düzeltilmesi ve sistemik kan dolaşımı bozukluğu olanlarda sistemik kan basıncı ve kan pH'sı düzeldikten sonra, infüzyon hızı etkili olabilecek en az doza düşürülmelidir. Bu dozun 0.01-0.025 mikrogram/kg/dk.'ya düşürülmesiyle elde edilebilir.

Duktus arteriyozus Botalli açıklığının kapanmasını önlemek için erken uygulama önerilir.

Tekrar açılma sadece daha yüksek bir dozla (> 0.1 µg/kg/dk) elde edilebilir.

0.05-0.1 µg/kg/dk uygulamasından sonra terapötik etkinin yetersiz olduğu durumlarda doz en fazla 0.4 µg/kg/dk'ya kadar artırılabilir. Yüksek infüzyon hızı sadece nadir durumlarda daha belirgin etki gösterir fakat ciddi yan etkileri de olur.

Genellikle, siyanotik çocuklarda Duktus arteriyosuz Botallinin açılması, başlangıç PGE₁ tedavisinden sonra 30 dakika ila 3 saat içinde beklenebilir. Ancak ortalama olarak kısmi oksijen basıncında 20-30 mm Hg'lik artış görülebilir.

ALPROS 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.

Kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda şiddetli kronik kalp yetmezliği durumlarında Yeni bir klinik çalışmaya dayanarak, düşük başlangıç dozu ve idame dozu olarak 2.5 nanogram/kg/dakika önerilmektedir. Düşük doz nedeniyle, yan etkilerin görülmesi durumunda daha düşük doz uygulanması mümkün değildir. Eğer yan etkiler görülürse, infüzyon durdurulmalıdır.

Eğer yan etkiler 24 saat içinde geçmez ise (özellikle hipotansiyon durumunda), bu yan etkilerin ilaç ile ilgili olmadığı düşünülebilir. Hastalığın ilerlemesi dikkate alınmalıdır. Bu gibi durumlarda, yarar-risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra tedaviye devam edilmelidir.

Eğer hastalar düşük doz uygulamasına yanıt vermiyorsa prensip olarak doz ayarlamaları mümkündür. Klinik çalışmalarda, tolere edilebilen maksimum doz 5-40 nanogram/kg/dk olarak belirlenmiştir. Önemli bir gösterge yeterince düşmemiş pulmoner hipertansiyondur. Tedavinin muhtemel yararlarına karşı, anlamlı yüksek yan etki oluşma riski değerlendirilmelidir.

Doz artırıldığı zaman, her bir hasta için, 24-72 saat süresince sağ kalp kateteri kullanılarak etkili ve tolere edilebilir doz belirlenmelidir. Tedaviye başlamadan ve her bir doz artışından önce, tam bir kardiyovasküler ölçüm (kalp atım hızı, periferik kan basıncı, pulmoner basınç, santral venöz basınç, pulmoner kapiller oklüzyon basıncı), sağ kardiyak kateter ile termodilüsyon kullanarak yapılmalıdır. Ayrıca, özellikle böbrek fonksiyon (kreatinin) değerleri olmak üzere, laboratuvar değerleri tespit edilmelidir.

Kardiyak indeksin en az % 20 artışı, başarımın hemodinamik parametresi olarak düşünülür.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulama şekli

Duktus arteriyosuz açıklığının korunması durumunda

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

İnfüzyon çözeltisi kullanılmadan hemen önce hazırlanmalıdır.

Uygun seyrelticiler %0.9 serum fizyolojik ve %5 glukoz solüsyonudur.

Kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda şiddetli kronik kalp yetmezliği durumlarında

Uygun otomatik infüzyon pompası kullanılarak uygulanan sürekli santral intravenöz infüzyon için sadece uygun bir çözücü ile seyreltikten sonra kullanılmalıdır. Serum fizyolojik ya da %5 glukoz çözeltisi seyreltme için uygundur.

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması:

Duktus arteriyosuz açıklığının korunması durumlarında

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

50 ng/kg/dk'lık infüzyon hızı için:

Ampulün hacmi de (1 ml) dahil İnfüzyon çözeltisinin hacmi (mL)	İnfüzyon çözeltisinin alprostadil konsantrasyonu (µg/mL)	İnfüzyon hızı (mL/kg/saat)
250	2	1.5
100	5	0.6

Kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda şiddetli kronik kalp yetmezliği durumlarında

Bir kural olarak, 1 mL Alprostadil 100 mL'lik son hacmi elde etmek için aseptik koşullar altında steril izotonik sodyum klorür solüsyonu veya %5 sulu glukoz çözeltisi ile seyreltilir. Bu infüzyon çözeltisi 48 saatlik bir süre içinde verilir.

2.5 ng/kg/dakikalık infüzyon hızı için aşağıdaki değerler geçerlidir:

Ampulün hacmi de (1 ml) dahil İnfüzyon çözeltisinin hacmi (mL)	İnfüzyon çözeltisindeki alprostadil konsantrasyonu (µg/mL)	İnfüzyon hızı (mL/kg/saat)
100	5	0.03

Konsantre, direk plastik yüzey ile temas etmemelidir. ALPROS'un daha önce hazırlanan seyreltme solüsyonu içine, kabın duvarları ile doğrudan temastan kaçınılarak ilave edilmesi tavsiye edilir.

Hazırlandıktan sonra 24 saat geçmiş solüsyonlar atılmalıdır.

Uygulama süresi:

Duktus arteriyosuz açıklığının korunması durumlarında

Genellikle ALPROS ameliyattan önce 2-3 gün uygulanır. Ancak bazı özel durumlarda (kalp nakli öncesi hipoplastik sol kalp sendromu olan yenidoğanlarda veya ameliyatın risklerini azaltmak için uzun süreli büyüme ve olgunlaşma dönemi gerekli olan yeni doğanlarda) yarar - zarar ilişkisi dikkatli bir şekilde karşılaştırılarak tedavi uzatılabilir (3 haftaya kadar) (Bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda şiddetli kronik kalp yetmezliği durumlarında

Tedavi süresi klinik gereksinimlerine bağlıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Çocuklar ve ergenler:

Güvenlilik ve etkinliği ile ilgili veri yetersizliği nedeniyle 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde ALPROS'un kullanılması tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon:

Bu hasta grubunda, belirli bir doz önerisi için yeterli klinik veri bulunmaması nedeniyle ALPROS yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Böbrek/Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda:

Bu hasta grubunda, belirli bir doz önerisi için yeterli klinik veri bulunmaması nedeniyle ALPROS böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Solunum fonksiyon bozukluğu olan hastalarda

Bu hasta grubunda, belirli bir doz önerisi için yeterli klinik veri bulunmaması nedeniyle ALPROS akciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Alprostadil veya etanole karşı aşırı hassasiyeti olanlarda kullanılmamalıdır.

Duktus arteriyosuz açıklığının korunması durumlarında

- Solunum güçlüğü sendromu (respiratuvar distres sendromu)
- Ciddi hipotansif koşullar,
- Persistan duktus arteriyosuz durumlarında kontrendikedir.

Kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda şiddetli kronik kalp yetmezliği durumlarında

- Kardiyak aritmi ve koroner kalp hastalıklarının yeterli derecede tedavi edilmediği hastalarda,
- Tedaviye başlamadan önceki 6 ay içerisinde miyokardiyal enfarktüs veya felç geçirmiş hastalarda,
- Klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak pulmoner ödem beklenen ya da pulmoner ödemin ilk belirtileri (örneğin pulmoner infiltrasyon) görülen hastalarda ve şiddetli kronik obstrüktif ventilasyon bozuklukları durumunda,
- Akut karaciğer hasarı belirtileri (transaminaz ya da γ -GT aktivite yükselmesi) görülen veya bilinen şiddetli karaciğer hasarı olan hastalarda,
- Kanama komplikasyonları tahmin edilen hastalarda (akut mide veya duodenum ülserleri, politravma) ve
- Laktasyon döneminde kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Duktus arteriyosuz açıklığının korunması durumlarında

ALPROS, kardiyolojik tanı ve pediatrik yoğun bakım olanakları bulunan pediatri kliniklerinde yeni doğanlarda kullanılmalıdır.

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

- Arteriyel kan gazları (P_{O_2} , P_{CO_2})
- Arteriyel kan pH
- Kan basıncı
- EKG
- Nabız
- 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 ekstremitede ölçülmek üzere)
- Femoral nabızın el ile ölçümü
- Renal eliminasyonun ölçümü

Düşük pulmoner kan akışı olan hastalarda, oksijenasyon artışı ölçülen başlangıç pO₂-değerleri ile ters orantılıdır. Düşük başlangıç pO₂-değerleri olan hastalarda (< 40 mmHg) tedaviye yanıt daha iyi olmuştur. Daha yüksek başlangıç pO₂-değerleri (> 40 mmHg) olan hastalarda ise yalnızca sınırlı terapötik yanıt görülebilmektedir.

Klinik çalışmalara göre tedaviye olan yanıt, yeni doğanın ve bebeğin yaşı ile azalır.

Apne, genellikle 2000 g'dan daha düşük ağırlıkta doğan siyanotikli yeni doğanlarda infüzyonun ilk saatlerinde ortaya çıkar. Konjenital kalp defektleri olan hastalarda % 10-12 insidans oranı gözlenmiştir. İntübasyon ve uzun süreli aspirasyon olanakları sağlanmış olmalıdır. Nakilden önce dozun azaltılması tolere edilmediyse, nakilden önce elektif intübasyon düşünülmelidir. İstenen etkiyi elde etmek için ALPROS 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 (Bkz. bölüm 4.8).

2000 g'dan daha düşük ağırlıkta doğan yeni doğanların kardiyovasküler yan etkilere, solunum depresyonuna ve siyanotik bebeklerin solunum depresyonuna eğilimleri vardır. Ayrıca 48 saatten daha uzun olan infüzyon periyotlarında (kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi yan etkileri) ve 7.1 veya daha düşük pH değerlerinde de (merkezi sinir sistemi yan etkileri) benzer eğilimler görülür (Bkz. bölüm 4.8).

ALPROS'un 5 günden fazla uygulanmasıyla yeni doğanlarda antrum içindeki gastrik mukozanın doza bağlı hiperplazisi veya pilor obstrüksiyonu ihtimali dikkatle izlenmelidir. Bu yan etki hastaların % 7'sinde görülmüştür (Bkz. bölüm 4.8).

Klinik çalışmalar, uzun süreli tedavi gören hastaların % 50-60'ında uzun kemiklerde kortikal proliferasyon (hiperostoz), kemik örtüsünde mineralizasyon bozuklukları ve

alkalin fosfataz enziminde artış olduğunu göstermiştir. Bu etkiler ürünün kullanımı kesildikten sonra geri dönüşümlüdür.

Yan etkilerin çoğu 6-12 hafta içinde gerilemiştir. Birkaç vakada yan etkiler 38 hafta boyunca kalıcı olmuştur. Hiperostozun insidansı ve şiddeti, tedavinin süresi ve toplam doz ile ilgilidir, buna rağmen, dozaj ile ilgisi belirlenmemiştir.

Ayrıca, uzun süreli tedavi ile duktus arteriyozus Botalli lezyonu, pulmoner arter veya aort (ödem, rüptür ve/veya anevrizma ile duvarın zayıflaması) ve de tedaviye dirençli diyare histolojik olarak gözlenmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Bu etkilerin doza bağlı olduğu gösterilmiştir.

Bazen siyanotik kalp hastalığı ile karıştırılan solunum güçlüğü sendromu olan yeni doğanlarda, PGE₁ uygulamasından kesinlikle kaçınılmalıdır. Tüm vakalarda, solunum güçlüğü sendromu ve siyanotik kalp hastalığı ayırıcı tanı ile tespit edilmelidir. Eğer hızlı ve tam bir teşhis mümkün değilse, siyanoz (pO₂ < 40 Torr) kullanılarak klinik tanı ve düşük pulmoner kan akışı ile radyolojik tanı konulmalıdır.

Kanama eğilimi olan yeni doğanlar dikkatle izlenmelidir. Platelet agregasyonu önemli ölçüde azaldığı için PGE₁ dikkatle kullanılmalıdır.

Tedavi süresince, arteriyel kan basıncı düzenli aralıklarla yakından izlenmelidir (umbilikal –göbek bağı- arter kateteri, stetoskop ile dinlenerek veya bir Doppler transdüseriyle). Kan basıncı anlamlı olarak düştüğü zaman, infüzyon hızı hemen düşürülmelidir.

ALPROS ile tedavi sırasında ikincil enfeksiyonun yüksek insidansı nedeniyle, profilaktik antibiyotik tedavisi önerilir.

Yan etkilerin çoğu doza bağlıdır. Apne, kızarıklık, ateş, hipereksitabilite, bradikardi ve/veya hipotansiyon aşırı protaglandinin etkileridir ve dozun düşürülmesi gerekir.

Kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda şiddetli kronik kalp yetmezliği durumlarında ALPROS uygulaması, sadece kalp transplantasyonu yapılacak hastaların tedavisinde gerekli deneyime sahip ve 48-72 saat boyunca invazif hemodinamik izleme imkanı ve

hastalara kronik ambulator infüzyon terapisi konusunda bireysel eğitim verme imkanı olan tıp merkezlerinde yapılabilir.

PGE₁ ile total dolaşımında en uygun hemodinamik etkiyi sağlamak için, eş zamanlı hemodinamik izleme ile pozitif vücut sıvı dengesi garanti edilmiş olmalıdır.

Optimum bireysel idame dozunun sürekli uygulanmasından 12 saat sonra yeniden bir hemodinamik değerlendirme yapılmalıdır. Bu aşamada, kardiyak indeksin bazal değere göre (PGE₁ uygulamasından önce) % 20 akut yükselmesinin devamı ve gerekli ise pulmoner vasküler direncin en az 4 Wood'a düşmesi yeterli hemodinamik iyileşme olarak görülür. Wood biriminin hesaplanması:

$$\frac{\text{Pulmoner ortalama arteriyel basınç} - \text{Kapiler oklüzyon basıncı}}{\text{Kardiyak output}}$$

ALPROS'un eş zamanlı subjektif toleransı durumunda, kronik infüzyon tedavisi doğrulanmış olur. Bu amaçla, otomatik taşınabilir pompaya bağlanmış olan kalıcı santral venöz kateter yerleştirilir.

ALPROS ile ayakta kronik infüzyon tedavisi alan hastalar, kalp yetmezliği açısından ilk ay boyunca her hafta ve sonrasında ayda bir sağlık merkezinde izlenmelidir. Tedaviye evde başladıktan sonraki ilk zamanda bir ev hemşiresine başvurulmalıdır.

ALPROS'un bu tip uzun süreli uygulamaları, hasta ile doktorun iyi derecede iş birliğini gerektirir; örneğin infüzyon çözeltisinin aseptik hazırlanması, hastanın kendi kendine uyguladığı infüzyonlarda dikkatli olması, kateterin dikkatli kullanılması gibi. Doktorun hastaya yeterli uyarıyı yapması ve yeterli pratiği yaptırması kesinlikle gereklidir. Özellikle infüzyon çözeltisinin aseptik olarak hazırlanmasının pratiği yapılmalıdır. Ayrıca, hasta merkezi venöz kateterin enfeksiyonunun semptomları konusunda bilgilendirilmelidir. Buna ek olarak hastaya acil klinik tedavinin gerekli olabileceği bilgisi de verilmelidir.

Ayrıca, hasta, ALPROS'un istikrarlı ve sürekli uygulanmasının kesinlikle gerekli olduğu ve devam eden infüzyonun kısa süre kesilmesinin dahi, semptomların tekrar görülmesine neden olacağı konusunda bilgilendirilmelidir. ALPROS uygulanırken, bu tedaviye kesintisiz olarak ve uzun bir süre boyunca devam edileceği anlatılmalıdır. Hastanın bu

tedaviye yeterli derecede bireysel sorumluluğu göstereceğine razı olması ve bu şartı kabul etmesi, ALPROS uygulaması için birincil koşul olarak kabul edilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, klinik çalışmalar kesin doz önerisi ile ilgili yeterli bilgi vermediği için ALPROS bu hasta grubunda dikkatli kullanılmalıdır. PGE₁'in gelişmiş böbrek fonksiyonları ile ilgili olumlu etkileri olmasına rağmen, aşırı post şarj (afterload) diürezin bozulmasına neden olabilir.

ALPROS 788 mg/ml etanol (alkol) içerir yani; duktus arteriyozus Botalli açıklığının tedavisi için belirtilen maksimum tek dozundaki alkol miktarı, 1 ml bira veya 0.4 ml şarap kg/saat veya kronik kalp yetmezliği için belirtilen maksimum tek dozundaki alkol miktarı 2.3 ml bira veya 1 ml şarap kg/24 saat demektir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

PGE₁ ile tedavi sırasında, antihipertansif ajanların etkileri artabilir.

PGE₁'in antikoagülan etkisi, oral antikoagülanların, heparinin, trombosit agregasyon inhibitörlerinin ve trombolitik ilaçların etkisini kuvvetlendirebilir.

Vazodilatatör etkilerinde artma olasılığı nedeniyle diğer vazodilatörler yalnızca kardiyovasküler fonksiyonların yoğun gözetimi altında uygulanmalıdır.

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. Kalp yetmezliğinin tüm aşamalarında, etkili ve güvenilir bir doğum kontrolü, tıbbi nedenlerle kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

ALPROS gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarda ALPROS kullanımına ilişkin yeterli veri olmadığından, ALPROS ile tedavi sırasında emzirme kesilmelidir (Bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneđi/ Fertilité

ALPROS tedavi sırasında doğurganlık üzerinde etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sürme yeteneği ve makine kullanımı üzerindeki olası etkileri ile ilgili çalışmalar, ciddi kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yapılmıştır. Zaten kronik kalp yetmezliğinin mevcut durumu veya onun tedavisi araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde olumsuz etki oluşturur.

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).

Apne, kızarma, ateş, bradikardi ve hipotansiyon gibi çok yaygın ve yaygın görülen yan etkiler doza bağımlı etkilerdir (Bkz. bölüm 4.4).

Ağır konjenital kalp defekti olan çocuklarda, aşağıdaki yan etkiler gözlenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Yaygın intravasküler koagülasyon.

Yaygın olmayan: Anemi, hiperemi, trombositopeni, kanamalar, CRP (C-reaktif proteini) artışı.

Seyrek: Lökosit sayısında değişiklik, trombosit artışı.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Uzun süreli tedavi durumunda alkalın fosfataz artışı.

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Ateş, hipertemi.

Yaygın: Serebral nöbetler, spazmodik kas seğirmesi, baş ağrısı.

Yaygın olmayan: Boynun hiperekstansiyonu, hipereksitabilite, sinirlilik, letarji, vertigo, parestezi.

Seyrek: Oryantasyon bozukluğu.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Hipotoni, bradikardi, taşikardi, kardiyak arrest.

Yaygın olmayan: Şok, konjestif kalp yetmezliği, ikinci derece kalp bloğu, supraventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, kardiyak ödem, göğüs ağrısı, düzensiz kalp atışı, vertigo.

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Kızarma.

Yaygın: Hipotoni.

Bilinmiyor: Uzun süreli tedavi ile Duktus arteriyozus Botalli, pulmoner arter veya aort lezyonu (ödem, rüptür oluşumu ve/veya anevrizma ile duvarın zayıflaması) (Bkz. bölüm 4.4).

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Apne (doza bağlı)

Yaygın olmayan: Pulmoner ödem, bradipne, takipne, hırıltılı solunum, solunum depresyonu içeren dispne.

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın: İshal, uzun süreli tedavide gastrik mukozanın doza bağlı görünen hiperplazisi; pilor obstrüksiyonu (doza bağlı).

Yaygın olmayan: Reflü, peritonit, nekrotik enterokolit.

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Yükselmiş bilirubin, transaminazlar.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık, ödem.

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (raş, pruritus, ateş, sıcaklık hissi, titreme, terlemeyi kapsayan).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Hiperostoz; uzun süreli tedavide kemik örtüsünün mineralizasyonun bozulması.

Yaygın olmayan: Eklem ağrısı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, anüri, hematüri

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesinin durumu

Çok yaygın: Ateş.

Yaygın: Sepsis.

Yaygın olmayan: Enfeksiyonlar, hipotermi, ürtiker, taşiflaksi, ısınma, şişme, ağrı, uygulama yerinde lokalize ödem, infüzyon uygulanan damarın kızarması, flebit, vazalji, anjeit.

Bu etkiler çoğunlukla geri dönüşümlüdür ve dozun azaltılması ile iyileşir. Seyrek: Kateter ucunda tromboz ve lokal kanama.

Çok seyrek: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar. 2000 g'dan daha düşük ağırlıkta doğan yeni doğanlarda bazı yan etkilere (kardiyovasküler yan etkiler, solunum depresyonu), siyanotik bebeklerde solunum depresyonuna bir yatkınlık vardır. Ayrıca 48 saatten daha uzun olan infüzyon periyotlarında (kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi yan etkileri) ve 7.1 veya daha düşük pH değerlerinde de benzer eğilimler görülür (merkezi sinir sistemi yan etkileri).

Uzun Süreli Tedavi

Uzun süreli tedavide hastaların % 50-60'ında uzun kemiklerin kortikal proliferasyonu (hiperostoz), kemik örtüsünde mineralizasyon bozuklukları ve alkalın fosfataz enziminde artış görülür. Bu etkiler geri dönüşümlüdür. Ürünün kullanımına son verildikten sonra iyileşir. Ayrıca, uzun süreli tedavi ile Duktus arteriyozus Botalli, pulmoner arter veya aort lezyonu (ödem, rüptür ve/veya anevrizma ile duvarın zayıflaması) ve tedaviye dirençli diyare histolojik olarak gözlenmiştir. Uzun süreli tedavide, izole vakalarda, antrumdaki gastrik mukozanın doza bağlı hiperplazisi veya pilorun obstrüksiyonu görülebilir. Bu yan

etkilerin oluşumu tüm hastaların % 7'sinde gözlemlenmiştir.

Kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda şiddetli kronik kalp yetmezliği durumlarında aşağıdaki yan etkiler gözlenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositofili, lökosit sayısında değişiklik, CRP artışı (C-reaktif proteini).

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, ateş.

Bilinmiyor: Parestezi, vertigo, oryantasyon bozukluğu.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi.

Bilinmiyor: Kalp yetmezliği, taşiaritmi, kalp çarpıntısı, göğüs ağrısı, vertigo.

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipotansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Akut pulmoner ödem.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kusma.

Yaygın: İshal, karın ağrısı.

Bilinmiyor: Bulantı, anoreksi.

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Kolesistit, transaminaz artışı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Kızarıklık.

Yaygın: Eritem.

Bilinmiyor: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar, pruritus.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Eklem ve kas ağrısı.

Bilinmiyor: Eklem sorunları, uzun süreli tedavide kemik örtüsünün mineralizasyonun bozulması.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Serum kreatinin artışı.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Aşırı huzursuzluk, ateş, halsizlik.

Yaygın: Üşüme hissi ve titreme ile belirgin nöbet, merkezi venöz hattın enfeksiyonu

Bilinmiyor: Sepsis, sıcaklık hissi, terleme, yorgunluk.

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

Yenidoğanlarda ve infantlarda:

Semptomlar

Apne, bradikardi, yüksek ateş, hipotansiyon ve kızarma doz aşımının belirtileri olabilir.

Tedavi

Eğer solunum durması ve yavaş kalp atımı olursa infüzyon kesilir ve uygun tıbbi tedavi başlatılır. Tedaviye devam edildiği durumlarda çok dikkat edilmesi önerilir. Yüksek 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.

Yetişkinlerde:

Semptomlar

İstenmeyen etkiler yetişkinlerde daha sık görülür. Özellikle kan basıncında düşüş ve refleks taşikardi damar genişletici etki nedeniyle oluşur. Eğer doz aşımı semptomları görülürse, ALPROS dozu düşürülmeli veya infüzyon tedavisi sonlandırılmalıdır.

Tedavi

Doz aşımı tedavisi semptomatiktir. Ancak maddenin hızlı metabolize olması nedeniyle tedavi genellikle gerekli değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyovasküler sistem, prostaglandinler

ATC Kodu: C01E A01

Etki mekanizması:

Alprostadil, prostaglandin E₁ (PGE₁) türevi bir maddedir.

En önemli farmakolojik etkileri; vazodilatasyon, trombosit agregasyonu ve aktivasyonunda inhibisyonudur.

Duktus arteriyosuz açıklığının korunması durumlarında

Duktus arteriyozusun düz kas üzerine olan etkisine bağlı olarak, Alprostadil doğumdan hemen sonra olan duktusun fizyolojik kapanmasını önler veya bu kapanırlığı tersine çevirir. Kan akış bozukluğu olan yeni doğanlarda bu kapanıklık artmış pulmoner veya sistemik dolaşım anlamına gelir. Konjenital kalp bozukluğunun artmış pulmoner vasküler dirençle ilişkili olduğu yeni doğanlarda, pulmoner vasküler dirençte azalma olduğu ve pulmoner dolaşımı geliştirdiği düşünülür. Alprostadil, konjenital siyanotik kalp hastalıklarında, dokulara artmış oksijen sağlanmasına yardımcı olur.

Alprostadil distal aort perfüzyonunun korunmasını sağlar, böylece pulmoner arterden aorta duktuz arteriyozustan kan akımını sağlar. Aortik ark kesintisi olan bebeklerde veya ciddi aort koarktasyonu olanlarda alprostadil, duktus arteriyosuz yoluyla pulmoner arterden aortaya kan akışını sağlayarak distal aortun kanlanmasını sağlar. Aort koarktasyonu olan

bebeklerde (infant) alprostadi, aort tıkanıklığı; ya aort duvarındaki kanal dokusunu gevşeterek ya da kanal büyümesinin sonucu olarak aort çapını artırarak azaltır. Böyle aort arkı 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.

Kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda şiddetli kronik kalp yetmezliği durumlarında

Kritik hastalar için, ALPROS'un en önemli farmakolojik etkisi hemodinamiği iyileştirmesidir. Bu iyileşme aşağıdakilerle görülür:

- İnotropik etki olmadan atım hacminde ve kardiyak indekste artış,
- Organik perfüzyonda, çoğunlukla renal perfüzyonda artış,
- Sistemik vasküler dirençte azalma ve reversibl pulmoner hipertansiyonda regülasyon.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Yeni doğanlar ile yapılan çalışma mevcut değildir.

Emilim:

Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç direk kana karışır.

Dağılım:

Alprostadi, vücutta hızla yayılır (merkezi sinir sistemi dışında).

Metabolizma:

ALPROS, *in vivo*'da çok kararsızdır (plasma yarılanma ömrü yaklaşık olarak 30 saniyedir).

Ana metaboliti 15-keto-13,14-dihidro-PGE₁, biyolojik olarak aktif olan 13,14dihidro-PGE₁'e metabolize olur.

Sistemik dolaşımdaki Alprostadi'in yaklaşık %80 kadarı akciğerler yoluyla ilk geçişte metabolize olur (başlıca beta- ve omega-oksidasyon ile).

Eliminasyon:

Metabolitler büyük ölçüde (%88) böbrekler aracılığıyla idrarla 24 saat içerisinde atılır. Kalan %12 ise dışkı yoluyla atılır.

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 fertilité üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol anhidrus

6.2. Geçimsizlikler

İnfüzyon için uygun seyrelticiler % 0.9 serum fizyolojik ve % 5 glukoz solüsyonudur. Diğer infüzyon çözeltileri ile geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır. ALPROS bunların dışında hiç bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 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 buzdolabında (2-8 °C'de) ve ışıktan koruyarak saklanması koşuluyla 24 saattir.

Dondurmayınız, donmuş ürünü çözerek kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Her bir kutuda; 5 adet, 1 ml çözelti içeren 2 ml'lik 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 yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

2016/451

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 24.05.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ