

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROSTAVASİN® 20 mcg i.a/i.v infüzyon için kuru toz içeren ampul

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir ampuldeki 48,2 mg kuru toz, 20 µg alprostadil (alfadex ile 1:1 klatrat kompleksi olarak) içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Susuz laktoz 47.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi için toz

Ampulün dibine yapışık beyaz renkli liyofilizat

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Vazodilatasyon prosedürünün mümkün olmadığı veya başarısız olduğu evre III ve evre IV kronik oklüziv hastalığın tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji /Uygulama sıklığı ve süresi:

##### Evre III'de intravenöz infüzyon tedavisi:

Günümüz bilgileri ışığında, aksi tavsiye edilmedikçe, intravenöz PROSTAVASİN® tedavisi için aşağıdaki doz çizelgesi önerilmektedir:

2 ampul PROSTAVASİN® (40 µg alprostadil) içeriği, 50-250 ml serum fizyolojik solüsyonu (%0.9 NaCl) içerisinde çözülür. Bu çözelti 2 saatte intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Bu doz günde iki kez intravenöz olarak uygulanır.

Alternatif olarak, günde bir kez, 50-250 ml serum fizyolojik solüsyonu (%0.9 NaCl) içerisinde çözülen 3 ampul PROSTAVASİN® (60 µg alprostadil) 3 saatte intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin değerinin >1,5 mg/dL olduğu böbrek yetmezliği) intravenöz tedaviye, günde iki kez, 2 saatte uygulanacak olan 1 ampul

PROSTAVASİN® (2 x 20 µg alprostadil) ile başlanmalıdır. Genel klinik duruma göre, doz; 2-3 gün içerisinde yukarıda belirtilen normal doza çıkarılabilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar ve kardiyak riskleri olan hastalarda infüzyon hacmi günlük 50-100 ml ile sınırlandırılmalı ve infüzyon, infüzyon pompası ile yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

#### Evre III ve evre IV'te intra-arteriyel tedavi:

Günümüz bilgileri ışığında, intra-arteriyel PROSTAVASİN® tedavisi için aşağıdaki doz çizelgesi önerilmektedir:

Bir ampul PROSTAVASİN® (20 µg alprostadile eşdeğer) içeriği, 50 ml serum fizyolojik solüsyonu (%0.9 NaCl) içerisinde çözülür.

Yarım ampul PROSTAVASİN® (10 µg alprostadil) infüzyon pompasıyla 60-120 dakikada intra-arteriyel infüzyon şeklinde verilir. Gerektiğinde, özellikle nekroz varsa, tolere edildiği sürece doz, 1 ampule (20 µg alprostadil) çıkarılabilir. Genel doz günde bir infüzyondur.

Eğer intra-arteriyel infüzyon, tolerabilite ve hastalığın şiddetine bağlı olarak kalıcı kateterden veriliyorsa, dozun, dakikada 0,1-0,6 ng/kg (0,25 - 1,5 ampul PROSTAVASİN® 'e eşdeğer) olacak şekilde, infüzyon pompasıyla 12 saatte verilmesi önerilir.

PROSTAVASİN® ile üç haftalık tedavi sonrası infüzyona devam etmenin klinik fayda sağlayıp sağlamayacağına karar verilmelidir. Terapötik başarı sağlanamadığında tedavi kesilmelidir. Toplam tedavi süresi 4 haftayı aşmamalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

PROSTAVASİN®; intra-arteriyel ve intravenöz infüzyon şeklinde verilir. İnfüzyon çözeltisi uygulamadan hemen önce hazırlanmalıdır.

Serum fizyolojik solüsyonu (%0.9 NaCl) ilave edilince toz hemen çözünür. Çözelti hazırlandığında, başlangıçta, hava kabarcıklarından dolayı hafif bulanık olabilir. Bu hava kabarcıkları kısa sürede kaybolur ve şeffaf bir çözelti oluşur.

Evre IV periferik arterial oklüziv hastalığında intravenöz kullanım önerilmemektedir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Kalp yetmezliğine yaşla ilgili olarak eğilimi olan hastalar veya koroner kalp hastalığı olan hastalar:**

Kalp yetmezliğine yaşla ilgili olarak eğilimi olan hastalar veya koroner kalp hastalığı olan hastalar izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

**Periferal ödemi olan hastalar:**

Periferal ödemi olan hastalar izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalar yakından izlenmelidir (örn: sıvı dengesi ve böbrek fonksiyon testleri) (bkz. bölüm 4.4).

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin değerinin >1,5 mg/dL olduğu böbrek yetmezliği) intravenöz tedaviye, günde iki kez, 2 saatte uygulanacak olan 1 ampul PROSTAVASİN® (2 x 20 µg alprostadil) ile başlanmalıdır. Genel klinik duruma göre, doz; 2-3 gün içerisinde yukarıda belirtilen normal doza çıkarılabilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar ve kardiyak riskleri olan hastalarda infüzyon hacmi günlük 50-100 ml ile sınırlandırılmalı ve infüzyon, infüzyon pompası ile yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması kontendikedir (bkz. bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon:**

Alprostadilin pediyatrik yaş grubunda kullanılması tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.4).

**Geriyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

PROSTAVASİN® aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Alprostadil veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine hassasiyeti olanlarda
- Aşağıda belirtilen kardiyak problemleri olan hastalarda
  - New York Kalp Derneği (NYHA) sınıflamasına göre sınıf III ve IV kalp yetmezliği,
  - yeterli tedavi edilmemiş kalp yetmezliği,
  - hemodinamik olarak belirgin aritmi,
  - yeterli tedavi edilmemiş kardiyak aritmi,
  - mitral ve/veya aort kapağı stenozu ve/veya yetersizliği,
  - kontrol altına alınamamış koroner kalp hastalığı,
  - son 6 ay içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü
- Klinik veya radyolojik olarak akut/kronik pulmoner ödem şüphesi olan veya pulmoner ödem ya da akciğer infiltrasyonu hikayesi olan hastalarda
- Şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) veya pulmoner venooklüsif hastalığı olanlarda

- Akut hepatik yetmezlik bulgularına sahip (yükselmiş transaminazlar veya GGT) veya bilinen şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalar da dahil olmak üzere bilinen karaciğer hastalığı olan hastalarda
- Böbrek disfonksiyonu (oligoanüri) olan hastalarda
- Akut erosif veya kanayan gastrik ve/veya duodenal ülseri olan ve çoklu yaralanması (politravma) olan hastalar gibi kanama eğilimi olan hastalarda
- Son 6 ay içerisinde serebrovasküler olay hikayesi olan hastalarda
- Şiddetli hipotansiyonu olan hastalarda
- Hamilelik süresi ve emzirme dönemi boyunca
- İnfüzyon tedavisine karşı genel kontrendikasyonu olan kişilerde (konjestif kalp yetmezliği, pulmoner veya serebral ödem ve hiperhidrasyon gibi)

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PROSTAVASİN® alan hastalar her doz boyunca yakından izlenmelidir. Özellikle; kalp yetmezliğine yaşla ilgili olarak eğilimi olan hastalar veya koroner kalp hastalığı olan hastalar PROSTAVASİN® ile tedavi boyunca ve tedavi sonrası bir gün hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Sık sık, kan basıncı, kalp hızı ve sıvı dengesini de içeren kardiyovasküler fonksiyon kontrolleri yapılmalıdır. Gerektiğinde kilo kontrolleri, santral venöz basınç ölçümleri veya ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır. Hiperhidrasyon semptomlarından kaçınmak için alprostadilin infüzyon volümü 50-100 mL/gün'ü aşmamalı ve infüzyon süresi olarak da bölüm 4.2'de belirtilen infüzyon sürelerine kesinlikle uyulmalıdır. Hasta taburcu edilmeden önce stabil kardiyovasküler durum sağlanmalıdır.

Benzer izlem periferik ödemi olan hastalar için de gereklidir.

Renal bozukluğu (serum kreatinin >1.5 mg/dL veya GFR <90 mL/dk) olan hastalar yakından takip edilmelidir (örn: sıvı dengesi ve böbrek fonksiyon testleri).

Alprostadil sadece, periferik arteriyel tıkaçıcı hastalığının tedavisinde deneyimli ve kardiyovasküler fonksiyonların izlenmesine aşina ve yeterli olanaklara sahip olan doktorlar tarafından uygulanmalıdır. Alprostadil bolus enjeksiyon (puşe) şeklinde uygulanmamalıdır.

Eğer PROSTAVASİN® antihipertansif ajanlar, vazodilatörler ve koroner kalp hastalığının tedavisi için kullanılan ilaçlarla eş zamanlı olarak uygulanırsa yakın bir kardiyovasküler izlem yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Alprostadilin pediatrik yaş grubunda kullanılması tavsiye edilmez.

PROSTAVASİN® laktoz içerir; ancak kullanım yolu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Alprostadil, beraber alınması sonrasında aşağıdaki ilaçların etkilerini artırır:

- Antihipertansif ajanlar
- Vazodilatörler (alprostadilin vazodilatör özellikleri olmasından dolayı aynı zamanda diğer vazodilatörleri de alan hastalarda dikkat edilmelidir)
- Koroner kalp hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar

PROSTAVASİN®'in koagülasyonu geciktiren ürünlerle (antikoagülanlar, trombosit agregasyon inhibitörleri) aynı zamanda alınması, artmış bir kanama eğilimine yol açabilir. Alprostadil *in-vitro* olarak zayıf bir trombosit agregasyonu inhibitörü olduğundan, beraberinde antikoagülan alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Alprostadil herhangi bir kan basıncı düşürücü ilacın (örn. antihipertansif ilaçlar, vazodilatör ilaçlar) etkisini artırabildiği için bu ilaçları alan hastalarda yakın kan basıncı takibi yapılmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Veri bulunmamaktadır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6).

##### **Gebelik dönemi:**

PROSTAVASİN®'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. 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. PROSTAVASİN® gerekli olmadıkça gebelik

döneminde kullanılmamalıdır. Yüksek dozlarda alprostadil uygulanmasının uterusun premature kasılmalarına sebep olduğu bilindiğinden ve muhtemelen düşüğe neden olabileceği için, hamilelik boyunca PROSTAVASİN® uygulanması kesinlikle kontrendikedir.

#### **Laktasyon dönemi:**

Alprostadilin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yeterli bilgi yoktur. Emzirme dönemindeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. PROSTAVASİN® emziren anneler tarafından kullanılmamalıdır.

#### **Üreme yeteneği / Fertilite:**

Pre-klinik fertilite çalışmaları yapılmış ve alprostadilin önerilen klinik dozlarında fertilite üzerine bir etkisi beklenmemektedir.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları alprostadil veya alfadexin herhangi bir teratojenik etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Üreme veya yavruda doğum sonrası büyüme üzerine etkisi yoktur. İnsanlarda hamilelik ve laktasyon sırasında PROSTAVASİN® kullanımının güvenilirliği ile ilgili deneyim yoktur.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Alprostadilin sistolik kan basıncını düşürebileceğinden araç ve makine kullanma becerisi üzerine orta düzeyde bir etkisi olabilir. Hastalar bu ihtimal konusunda uyarılmalı ve eğer araç veya makine kullanacaksa dikkat etmesi gerektiği söylenmelidir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkilerin açıklamasında aşağıdaki sıklık oranları esas alınmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Trombositopeni, lökopeni, lökositoz

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Allerjik reaksiyonlar (döküntü gibi cilt hipersensitivitesi, eklem rahatsızlığı, febril reaksiyonlar, terleme, titreme)

Çok seyrek: Anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Başağrısı, hastalıklı ekstremitelerde duyu bozukluğu

Yaygın olmayan: Konfüzyonel durumlar

Seyrek: Serebral kaynaklı konvülsiyon

Bilinmiyor: Serebrovasküler olay

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kan basıncında düşme, taşikardi, anjina pektoris

Seyrek: Aritmi, tam bir kalp yetmezliğine yol açabilecek akut pulmoner ödemin olduğu kardiyak dekompanseasyon

Bilinmiyor: Miyokard infarktüsü

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: Pulmoner ödem

Bilinmiyor: Dispne

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: İshal, bulantı, kusma

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Seyrek: Karaciğer enzim anormallikleri

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Kızarıklık, ödem, flushing

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Artiküler semptomlar

Çok seyrek: Dört haftadan fazla tedavi sonrası uzun tubüler kemiklerin geri dönüşümlü hiperostoza

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Çok yaygın: Ağrı, intra-arteriyel uygulama sonrası infüzyon yapılan ekstremitelerde eritem ve ödem

Yaygın: İntravenöz uygulamada da benzer semptomlar, ilaveten infüzyon yapılan vendede kızarıklık

İntra-arteriyel uygulama sonrası:

Sıcaklık hissi, şişme hissi, lokal ödem, parestezi

Yaygın olmayan: Aşırı terleme, titreme, ateş

İntravenöz uygulama sonrası:

Sıcaklık hissi, şişme hissi, lokal ödem, parestezi

Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesinde flebit, kateter ucunun olduğu yerde tromboz, lokal kanama

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinin yükselmesi (transaminazlar), yüksek ateş, CRP (C-reaktif protein)'de değişiklikler (tedavinin sona ermesinden sonra hızlı bir şekilde normale döner)

### **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**

PROSTAVASİN® 'in yüksek dozda alımı durumunda vazodilatör etkisinden dolayı taşikardi ile birlikte kan basıncında düşme meydana gelebilir.

Başka semptomlar da gözlenebilir: Soluklukla birlikte vazovagal senkop, terleme, bulantı ve kusma, miyokard iskemisi ve kalp yetmezliği.

İnfüzyon yapılan damar boyunca ağrı, ödem ve kızarma gibi lokal semptomlar görülebilir.

Doz aşımı semptomları meydana gelirse, infüzyon hemen azaltılmalı ya da durdurulmalıdır. Hipotansiyon durumunda, hasta yatar duruma getirilmeli ve bacakları yüksekte tutulmalıdır. Eğer semptomlar devam ederse, kardiyak muayene/testler yapılmalıdır. Gerekğinde semptomimetik ajanlar kullanılabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Periferik vazodilatörler, prostaglandinler

ATC Kodu: C01EA 01

PROSTAVASİN®'in etkin maddesi olan alprostadil, bir vazodilatördür ve arterleri ve prekapiller sfinkterleri gevşeterek kan akımını artırır. Alprostadil mikrosirkülasyonu artırır. Alprostadil kanın reolojik özelliklerini artırır. Gönüllülerde ve hastalarda intravenöz infüzyonu sonrası alprostadilin eritrosit fleksibilitesini arttırdığı ve *ex-vivo* eritrosit agregasyonunu inhibe ettiği görülmüştür.

Alprostadil, *in-vitro*, hayvanlarda ve insanlarda platelet aktivasyonunun aktif bir inhibitörüdür. İnhibisyon, agregasyon-destekleyici tromboksan oluşumunun yanında platelet şekil değişikliğini, agregasyonu, granül içeriğinin sekresyonunu kapsar. Hayvan deneylerinde, alprostadil, *in-vivo* trombus oluşumunu azaltmıştır.

Alprostadil, *in-vitro* düşük nanomolar konsantrasyonlarda, vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) stimule proliferasyonunu inhibe eder. Terapötik dozlarda, alprostadil tavşanlarda VSMC'lerin deneysel olarak arttırılmış mitotik aktivitelerini zayıflatır ve insanlarda periferik damarlarda aktive olmuş VSMC'lerin sayılarını azaltır.

Bunun yanında alprostadil izole insan monositlerinde kolesterol sentezini konsantrasyona bağlı olarak inhibe eder. Alprostadilin tavşanlarda aterosklerotik lezyonlu vasküler duvarda, kolesterol alımını azalttığı, insan, domuz ve sıçanların karaciğerinde LDL-reseptör aktivitelerini arttırdığı gözlenmiştir.

Alprostadilin, glukoz ve oksijen serbestleşmesini ve iskemik dokularda kullanımını arttırarak hücrel metabolizmada iyileşme sağladığı görülmüştür.

Alprostadil toksik metabolitlerin sekresyonunu azaltarak nötrofil aktivasyonunu *in-vivo* ve *in-vitro* inhibe eder. Bu şekilde inflamasyonla veya muhtemelen iskemi nedeniyle oluşan doku hasarının patolojisindeki tek anahtar mekanizma giderilmiş olur.

İnsanlarda terapötik uygulama, fibrinolizin stimülasyonuna ve endojen fibrinoliz parametrelerinin (plazminojen, plazmin, doku plazminojen aktivatör aktivitesi) artmasına sebep olur.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

İnfüzyon solüsyonu hazırlanınca alprostadil (PGE<sub>1</sub>) ve alfadex ( $\alpha$ -siklodekstrin) kompleksi bileşenlerine ayrılır. İki bileşenin farmakokinetikleri liyofilizattaki kompleksinkinden bağımsızdır.

### Emilim:

PROSTAVASİN® damar içine uygulanmaktadır.

### Dağılım:

Alprostadil 60 µg/2 saat'lik intravenöz infüzyon sonrası, alprostadil plasebo fazının (2,4 pg/mL)

üzerinde, 6 pg/mL maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü;  $\alpha$ -fazı için 0,2 dakika (tahmini değer) ve  $\beta$ -fazı için 8 dakikadır. Böylece kararlı durum konsantrasyonuna infüzyonun başlamasından hemen sonra ulaşılır.

#### Biyotransformasyon ve Eliminasyon:

Alprostadil başlıca akciğerde metabolize olur (bir geçiş sırasında %80-90). Primer metabolitleri; 15-keto-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>0</sub> (13,14-dihidro-PGE<sub>1</sub>) ve 15-keto-PGE<sub>0</sub> oluşur ve bunlar da daha sonra başlıca  $\beta$ -oksidasyon ve  $\Omega$ -oksidasyonla ileri metabolize olur. Metabolitler; %88 idrar ve %12 feçes ile atılır. Eliminasyon 72 saatte tamamlanır. Primer metabolitlerden 15-keto-PGE<sub>0</sub> sadece *in-vitro* akciğer homojenatlarında tespit edilebilir. Gönüllülerde alprostadil 60  $\mu$ g/2 saat'lik uygulaması sonrası, PGE<sub>0</sub>;  $\alpha$ -fazı için 2 dakika ve  $\beta$ -fazı için 33 dakika olan eliminasyon yarı ömrü ile, plasebo fazının (1.7 pg/mL) üzerinde, 11.8 pg/mL maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. T<sub>max</sub>'a 119 dakika sonra ulaşılır. 15-keto-PGE<sub>0</sub> için karşılık gelen değerler: C<sub>max</sub> 151 pg/mL (plasebo 8 pg/mL), t<sub>1/2 $\alpha$</sub>  yaklaşık 2 dakika, t<sub>1/2 $\beta$</sub>  20 dakika ve T<sub>max</sub> 106 dakika.

Alprostadil plazmada %93 oranında makromoleküler bileşenlere bağlanır. Hayvan deneylerinde alfadexin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 7 dakikadır. Alfadexin değişmeden böbreklerden atılır.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olamayan Durum:

PGE<sub>1</sub> plazma konsantrasyonundaki artış, uygulanan dozla orantılıdır (infüzyon hızları: 30  $\mu$ g/2 saat, 60  $\mu$ g/2 saat, 120  $\mu$ g/2 saat).

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Toksikoloji:**

##### **Akut toksisite:**

Tek bir intravenöz veya intra-arteriyel bolus enjeksiyondan sonra, fare ve sıçanlarda yaklaşık LD<sub>50</sub> (medyan letal doz) 20 mg alprostadil/kg'dır. Köpeklerdeki yaklaşık LD<sub>50</sub> 15 mg alprostadil/kg'dır. Bu sonuçlar geniş bir terapötik aralıktadır. Toksisitenin belirgin işaretleri bradipne, yüz kızarması ve diyaredir.

##### **Kronik toksisite:**

Çalışmalar, 6 ay boyunca sıçanlarda ve köpeklerde yürütülmüştür (intra-arteriyel, intravenöz ve/veya intraperitoneal uygulama).

Sıçanlara 90 gün boyunca her gün i.v. bolus enjeksiyon, günlük alprostadil dozu referans alındığında, 60  $\mu$ g/kg'nin altında, "en düşük toksik doz" (sistemik) ile sonuçlanmıştır. Altı ay boyunca günde bir defa intraperitoneal uygulama sonrası, toksik belirtilerin görülmediği doz, 50 ile 100  $\mu$ g alprostadil günlük doz aralığıdır.

Yüksek toksik doz seviyelerinde (örn: günlük alprostadil dozu referans alındığında, 6000 µg/kg) etkilenen organlar testisler ve böbreklerdir.

Köpeklerde, 30 gün süreyle, günde 6 saatlik intra-arteriyel infüzyon sonrası, toksik belirtilerin görülmediği doz, 3.6 ile 36 µg alprostadil/kg/gün arasındadır.

Köpeklerde, 6 ay süreyle, günde 2 saatlik intravenöz infüzyon sonrası, toksik belirtilerin görülmediği doz, 15 ile 45 µg alprostadil/kg/gün arasındadır.

Günde 45 µg/kg ve üzeri dozların testisler üzerindeki etkiler (sıklıkla fokal atrofi) dışlanamaz.

Bu ilacın talimatlara uygun kullanımı; geniş bir terapötik aralık sağlar ve testisler üzerindeki etkileri olası değildir.

Mutajenite ve Karsinojenite:

Yeterli mutajenite çalışmaları, alprostadil veya alfadexin mutajenik etkilerinin olmadığını ortaya koymuştur. Kronik toksisite ve mutajenite çalışmalarının sonuçlarına dayanarak ve terapötik kullanım süresi dikkate alındığında, ihtiyaç duyulmadığından spesifik karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Alfadex

Susuz laktoz

### **6.2 Geçimsizlikler**

Isı, nem ve ışığa maruziyet sonrası 11. pozisyondaki OH grubunun ayrılmasıyla prostaglandin A<sub>1</sub> oluşabilir.

### **6.3 Raf ömrü**

48 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

İnfüzyon çözeltileri kullanımdan hemen önce taze olarak hazırlanmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, serum fizyolojik solüsyonu (%0.9 NaCl) ile çözüldükten sonra kullanılacağı zamana kadar, saklama süresi ve saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve bu süre normalde 2-8 °C arasında 24 saatten uzun olmamalıdır.

## **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği**

15 ampullük ve 30 ampullük ambalajlarda, renksiz 5 ml cam ampulde (Tip I cam), infüzyon çözeltisi için 48,2 mg toz.

Ampul, dibinde yaklaşık 3 mm kalınlığında kompakt bir tabaka oluşturacak şekilde beyaz toz içerir. Bu tabakada bazen çatlaklar görülebilir ve tabaka bazen hafifçe parçalanabilir. Ampul zarar görürse normalde kuru olan içerik nemlenir ve yapışkan hale gelir ve hacim kaybı olur. Bu durumda, zarar görmüş ampulü kullanmayın.

## **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.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

UCB Pharma GmbH – Monheim, Almanya lisansı ile;

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.ř.

Necipbey Cad. No. 88

55020 - SAMSUN

Tel : (0362) 431 60 45 (Fabrika)

(0362 ) 431 60 46 (Fabrika)

Fax : (0362) 431 96 72 (Fabrika)

## **8. RUHSAT NUMARASI**

26.09.2014 – 2014/768

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 26.09.2014

Son yenileme tarihi:

## **10. KÜB’ün YENİLENME TARİHİ:**