

## KULLANMA TALİMATI

### ALPROSTADİL 500µg/mL infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul

Damar içine uygulanır.

- **Etkin madde:** Alprostadil 500 mikrogram/mL
- **Yardımcı madde(ler):** Susuz etanol

**Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.**

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak size reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük** doz kullanmayınız.*

### **Bu Kullanma Talimatında:**

1. **ALPROSTADİL nedir ve ne için kullanılır?**
2. **ALPROSTADİL'i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler.**
3. **ALPROSTADİL nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **ALPROSTADİL'in saklanması**

**Başlıkları yer almaktadır.**

#### **1. ALPROSTADİL nedir ve ne için kullanılır?**

ALPROSTADİL'in etken maddesi olan alprostadil, küçük arteriyel kan damarlarını genişleten ve kanın akışkanlık özelliklerini iyileştiren prostaglandin grubuna (PGE<sub>1</sub>) ait endojen bir maddedir.

ALPROSTADİL kutusu içinde, 5 adet renksiz cam ampullerde, 1 ml berrak renksiz konsantre çözelti içinde 500 mikrogram alprostadil bulunur.

ALPROSTADİL, doğuştan kalp hastalığı veya morarmanın (siyanoz) eşlik ettiği kalp sorunları olan yeni doğanlarda pulmoner (akciğer arteri) ve sistemik kan dolaşımı arasındaki geçici açıklığın korunması için (Duktus arteriyozus Botalli) kullanılır. ALPROSTADİL ile tedavi, hastanın hayatını kurtarmak için yapılan zorunlu bir ameliyattan önceki sürenin geçirilmesini sağlar.

Duktus arteriyozus; bebek anne rahmindeyken, yani bebeğin doğmadan önceki dolaşımında çok önemli işlevleri olan kalpten çıkan iki büyük atardamar (aorta denilen ana atardamar ile akciğer atardamarı) arasında bağlantı sağlayan bir damardır. Bu damar doğumdan sonra genellikle ilk 72 saat içinde kapanır. Bu damarın doğumdan sonra açık kalması bir bozukluktur ve bu duktus arteriyozus olarak isimlendirilir. Bu hastalıkta daha yüksek basınçlı ana atardamardan akciğer atardamarına doğru kan geçişi olur ve bunun sonucunda akciğerlere doğru kan akımının artması ortaya çıkar.

Doğuştan kalp hastalıkları:

- Pulmoner kapağın kapalı oluşu (pulmoner atrezi), pulmoner kapak darlığı (pulmoner stenoz), dörtlü belirtili kalp damar anomalisi (Fallot tetralojisi) gibi akciğerlere kan dolaşımının sınırlı olduğu malformasyonlar (doğuştan biçim bozukluğu).
- Aortun belli bölümünde darlık (Aort koarktasyonu), kapak darlığı (valve stenozu) veya kalbin sol tarafının kapalı oluşu ile aortik arkın kesilmesi gibi sınırlı sistemik kan dolaşımının olduğu malformasyonlar
- Diğer etkilerle veya diğer etkiler olmaksızın büyük damarların yerdeğiştirmesi (transpozisyonu)

Alışılmış ilaç tedavilerine rağmen (anjiyotensin dönüştürücü enzim ADE-inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörü, beta-blokör, diüretikler) kararlılık yakalanamayan ve aşırı derecede semptomatik olan kalp nakli adaylarının tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezliği durumlarında, acil durum önlemi olarak alprostadil şiddetli kronik tedaviye ek tedavi olarak kullanılır. Bu hasta grubunda ALPROSTADİL uygulaması kalp ve dolaşım sisteminde iyileşme sağlar. Hayatta kalma olasılığı için bir belirteç olan NT-proBNP değeri azalır ve uygun koşullarda kalp nakli yapılan hastada hayatta kalma olasılığı artar.

## **2. ALPROSTADİL’i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**

### **ALPROSTADİL’i aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ**

- Alprostadile veya alkole (etanol) karşı aşırı hassasiyetiniz varsa kullanmayınız.

Bu ilaç bebeğinizin duktuz arteriyozus açıklığının korunmasında kullanılacaksa:

Eğer bebeğinizin;

- Solunum güçlüğü sendromu varsa,
- Kan basıncında fazla bir düşüş varsa,
- Geçmeyen duktus arteriyozus durumu varsa bu ilacı doktorunuz kullanmayacaktır.

Şiddetli kronik kalp yetmezliğiniz varsa ve size kalp nakli yapılması düşünülüyorsa:

- Kardiyak aritminiz ve kalp kasındaki dolaşım bozukluğunuz yeterli derecede tedavi edilmemişse,
- Tedaviye başlamadan önce son 6 ay içinde kalp krizi (miyokardial enfarktüs) veya felç geçirmişseniz,
- Klinik veya radyolojik bulgular neticesinde akciğerlerinizde sıvı toplanması olduğundan şüpheleniliyorsa (pulmoner ödem) veya sıvı birikimi başlangıcı belirtileri varsa (akciğerin bir bölümünde konjesyon) ve solunum yolunun kronik yetersizliği (örneğin, kronik bronşit veya bronşiyal astım durumları) sonucu meydana gelen şiddetli kronik obstrüktif ventilasyon bozukluğunuz varsa,
- Akut karaciğer hasarı belirtileri (yükselen karaciğer parametreleri) ya da bilinen şiddetli karaciğer hasarınız varsa,
- Eğer kanama komplikasyonları bekleniyorsa (yeni görülen midede ya da oniki parmak bağırsağında gelişen yaralar (ülser), farklı organ sistemlerinin iki ya da daha fazlasının aynı anda yaralanması (politravma)),
- Emziriyorsanız bu ilacı kullanmayınız.

### **ALPROSTADİL’i aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ**

ALPROSTADİL, yeni doğanda Duktus arteriyozus Botalli açıklığını korumak için sadece kardiyolojik teşhis ve pediatrik yoğun bakım üniteleri olan pediatri kliniklerinde uygulanabilir.

Eğer bebeğinizde doğuştan kalp rahatsızlığı varsa doktorunuz aşağıdaki parametreleri düzenli olarak kontrol edecektir:

- Kandaki oksijen ve karbondioksit gazı dağılımı ölçümü (arteriyel kan gazı  $P_{O_2}$ ,  $P_{CO_2}$ )
- Kan pH'sının ölçümü (arteriyel kan pH'ı)
- Kan basıncı
- Elektrokardiyogram
- Kalp hızı
- Solunum hızı
- Başlangıçta solunumun sürekli izlenmesi (solunum durumu)

Eğer bebeğinizde aortik ark (aortun bir kısmı) bozukluğu varsa doktorunuz ek olarak aşağıdaki parametreleri de kontrol edecektir:

- Kan basıncı (inen aortta veya alt ekstremitelerde)
- Femoral nabzın elle muayenesi (palpasyonu) (kasık atardamarı = femoral arter)
- Böbreklerden atılımın (renal eliminasyonun) ölçümü

ALPROSTADİL'in sabit ve sürekli uygulanması kesinlikle gereklidir. Devam eden infüzyonun kısa süre kesilmesinin dahi, semptomların tekrar görülmesine neden olur.

ALPROSTADİL uygulanırken, bu tedaviye kesintisiz olarak ve uzun bir süre boyunca devam edilmelidir. Bu tedaviyi kabul etmeniz için, yüksek derecede kişisel sorumluluğunuzun olması gereklidir.

ALPROSTADİL'in hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili bilgi olmadığı için, ALPROSTADİL hamilelik süresince annenin klinik durumu ALPROSTADİL ile tedaviyi gerektirmediği sürece kullanılmamalıdır. Kalp yetmezliğinin her aşamasında, etkili ve güvenilir doğum kontrolü yapılmalıdır.

ALPROSTADİL, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır çünkü klinik çalışmalar net bir dozaj önerisi ile ilgili yeterli veri sağlamamaktadır. İlerlemiş böbrek fonksiyonu açısından  $PGE_1$ 'nin olumlu etkileri tarif edilmiş olmasına rağmen, kan damarlarının genişlemesi nedeniyle idrar çıkışında sınırlama oluşabilir.

#### **ALPROSTADİL'in yiyecek ve içeceklerle kullanılması**

Geçerli değildir.

## **Hamilelik**

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

ALPROSTADİL'in hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili bilgi olmadığı için, ALPROSTADİL hamilelik süresince annenin klinik durumu ALPROSTADİL ile tedaviyi gerektirmediği sürece kullanılmamalıdır. Kalp yetmezliğinin her aşamasında, etkili ve güvenilir doğum kontrolü yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 2).

*Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

## **Emzirme**

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

Emzirme döneminde ALPROSTADİL kullanımı ile ilgili yeterli veri olmadığı için, ALPROSTADİL kullanımından önce emzirmeyi bırakmalısınız (Bkz. Bölüm 2).

## **Üreme yeteneği**

ALPROSTADİL tedavisinin fertilité üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri mevcut değildir.

## **Araç ve makine kullanımı**

Ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda ALPROSTADİL'in araç ve makine kullanımı üzerine etkileri araştırılmamıştır. Zaten kronik kalp yetmezliğinin mevcut durumu veya onun tedavisi, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde olumsuz etki oluşturur.

## **ALPROSTADİL'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler**

ALPROSTADİL 788 mg/ml alkol (etanol) içerir yani; Duktus arteriyozus Botalli açıklığının tedavisi için belirtilen maksimum tek dozda, kg/saat başına 1 ml bira veya 0.4 ml şarap veya kronik kalp yetmezliği için belirtilen maksimum tek dozda, kg/24 saat başına 2.3 ml bira veya 1ml şarap demektir. Bu miktar, alkolizmden muzdarip olan hastalar için zararlıdır. Alkol içeriği hamile veya emziren kadınlarda, çocuklarda ve karaciğer hastalığı bulunan hastalar gibi yüksek-risk gruplarında dikkate alınmalıdır.

### **Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı**

ALPROSTADİL aşağıdaki ilaçlarla aynı zamanda kullanıldığında bu ilaçların etkilerini attırır:

- Tansiyon düşürücü ilaçlar (antihipertansiyon ilaçları),
- Damar tıkanıklığı oluşumunu önleyen veya tıkanıklığı çözen ilaçlar,
- Kan damarlarını genişletici ilaçlar (eğer ALPROSTADİL'in bu ilaçlarla birlikte uygulanması gerekiyorsa, kalp damar sisteminin fonksiyonları yoğun bir şekilde hastanede gözlemlenecektir).

Damar daraltıcı ilaçlar (metaraminol, epinefrin, fenilefrin), ALPROSTADİL'in damar genişletici etkisini azaltabilir.

*Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.*

### **3. ALPROSTADİL nasıl kullanılır?**

#### **Uygun kullanım ve doz /uygulama sıklığı için talimatlar:**

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

#### Duktus arteriyozus açıklığının korunması için:

Başlangıç dozu 50-100 ng PGE<sub>1</sub>/kg/dakikadır.

Eğer bebeğinizde kan akışının akciğerlere gitmesine engel bir durum varsa, doktorunuz kandaki oksijen miktarını artırmaya çalışacaktır. Eğer bebeğinizde kan akışının vücudun geri kalanına gitmesine engel bir durum varsa, doktorunuz kan basıncını artırmaya ve kanın asitliğini azaltmaya çalışacaktır ve infüzyon hızı etkili olan en düşük doza düşürülecektir. Bu, dozun 0.01-0.025 mikrogram/kg/dk'ya düşürülmesiyle elde edilebilir.

Tekrar açılma sadece daha yüksek bir dozla (> 0.1 µg/kg/dk) elde edilebilir. Bu nedenle duktus arteriyozus açıklığının kapanmasını önlemek için erken uygulama önerilir.

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. Ancak, yüksek infüzyon hızı sadece nadir durumlarda daha belirgin etki gösterir, bu durumda da ciddi yan etkileri olabilir.

## **Uygulama yolu ve metodu**

### Duktus arteriyozus açıklığının korunması için:

ALPROPSTADİL, tercihen uygun otomatik infüzyon pompası kullanılarak toplardamar içine sürekli infüzyon yolu ile uygulanır. ALPROSTADİL uygulanmadan hemen önce seyreltilmelidir. Uygun seyrelticiler %0.9 serum fizyolojik ve %5 glukoz solüsyonudur.

### Kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda şiddetli kronik kalp yetmezliği için:

Uygun çözeltiler ile seyreltikten sürekli santral venöz infüzyon için uygun otomatik infüzyon pompaları kullanılarak uygulanır. ALPROSTADİL seyreltilmeden plastik kaplarda saklanmamalıdır. Uygun seyrelticiler %0.9 serum fizyolojik ve %5 glukoz solüsyonudur.

### *Seyreltme*

Bir kural olarak, 1 mL Alprostadil 100 mL'lik son hacim elde edilecek şekilde, aseptik koşullar altında steril izotonik sodyum klorür solüsyonu veya %5 sulu glukoz çözeltisi ile seyreltilir. Bu infüzyon çözeltisi 48 saat 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

ALPROSTADİL seyreltilmeden plastik kaplarda saklanmamalıdır. Konsantre ilaç plastik yüzey ile direkt temas ettiğinde plastikleşici maddenin çözünmesine sebep olabilir; solüsyonun bulanıklaşmasına ve kabın renk değişikliğine yol açabilir. Bu durumdaki ilaç ve kabı atılmalıdır. Bu olgunun, konsantrasyona bağımlı olduğu görülmektedir. Bunu önlemek için, konsantre ilacın daha önce hazırlanan seyreltme solüsyonu içine, kabın duvarları ile doğrudan temastan kaçınılması tavsiye edilir.

Hazırlandıktan sonra 24 saat geçmiş solüsyonlar atılmalıdır.

## **Tedavinin süresi**

### Duktus arteriyozus açıklığının korunması için:

Genellikle ameliyatın planladığı tarihten sadece 2-3 gün önce uygulanmalıdır. Bununla birlikte bir hekim tarafından risk ve yararları dikkatle değerlendirildikten sonra tedavi istisnai durumlarda uzatılabilir (en fazla 3 hafta kadar).

Kalp transplantasyonu yapılacak hastalarda şiddetli kronik kalp yetmezliği için:

Tedavi süresi klinik gereksinimlerine bağlıdır.

**Değişik yaş grupları:**

**Çocuklar ve ergenlerde kullanım:**

Güvenlilik ve etkinliği ile ilgili yeterli veri bulunmaması nedeniyle çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde ALPROSTADİL'in kullanılması tavsiye edilmez.

**Yaşlılarda kullanım:**

Bu hasta grubunda kesin bir doz önerisi için yeterli klinik veri olmadığından ALPROSTADİL, yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

**Özel kullanım durumları:**

**Böbrek yetmezliği:**

Bu hasta grubunda kesin bir doz önerisi için yeterli klinik veri olmadığından ALPROSTADİL, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Bu hasta grubunda kesin bir doz önerisi için yeterli klinik veri olmadığından ALPROSTADİL, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

**Solunum Yetmezliği:**

Bu hasta grubunda kesin bir doz önerisi için yeterli klinik veri olmadığından ALPROSTADİL, akciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

*Eğer ALPROSTADİL'in etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izlemınız var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.*

**Kullanmanız gerekenden daha fazla ALPROSTADİL kullandıysanız:**

Yenidoğanlarda ve bebeklerde:

Solunum durması, yavaş kalp atımı, ateş, düşük kan basıncı ve cilt döküntüleri doz aşımının belirtileri olabilir.

Eğer solunum durması ve yavaş kalp atımı oluşursa infüzyon kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır.



Tedaviye devam edildiği durumlarda çok dikkat edilmesi önerilir. Ateş ve düşük kan basıncı görülen vakalarda semptomlar kaybolana kadar infüzyon hızı azaltılmalıdır.

Cilt döküntüleri, doğru yerleştirilemeyen arteriyel kateterden kaynaklanmaktadır ve kateter ucunun yerinin değiştirilmesi ile bu durum ortadan kalkabilir.

#### Yetişkinlerde:

İstenmeyen etkiler yetişkinlerde daha sık görülebilir. Özellikle kan basıncında düşüş ve hızlanmış refleks kalp hızı (yüksek nabız) damar genişletici etki nedeniyle oluşur.

Böyle belirtiler görülürse hemen doktorunuza danışmalısınız.

*ALPROSTADİL'den kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.*

#### **ALPROSTADİL'i kullanmayı unutursanız**

Kalp ve dolaşım fonksiyonunuz kötüye gidebilir. Bu durumda hemen doktorunuza başvurunuz.

*Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.*

#### **ALPROSTADİL ile tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek etkiler**

Kalp ve dolaşım fonksiyonunuz kötüye gidebilir. Bu durumda hemen doktorunuza başvurunuz.

Bu ürünün kullanımı ile ilgili başka bir sorunuz varsa doktorunuz veya eczacınıza danışınız.

#### **4. Olası yan etkiler nelerdir?**

Tüm ilaçlar gibi ALPROSTADİL'in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Eğer herhangi bir yan etki ciddileşirse ya da bu kullanma talimatında yer almayan bir yan etki meydana gelirse, doktorunuza veya eczacınıza başvurunuz.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın : 10 hastanın en az 1'inde görülebilir.

Yaygın : 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.

Yaygın olmayan : 100 hastanın birinden az, fakat 1000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Seyrek : 1000 hastanın birinden az görülebilir.

Çok seyrek : 10 000 hastanın birinden az görülebilir.

Bilinmiyor : Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Solunum durması, kızarma, ateş, yavaş kalp atımı ve düşük kan basıncı gibi çok yaygın ve yaygın görülen yan etkiler doza bağımlı etkilerdir.

Ağır konjenital kalp defekti olan çocuklarda aşağıdaki yan etkiler gözlenmiştir:

**Çok yaygın görülen yan etkiler:**

- Uzun süreli tedavi durumunda alkalik fosfataz (iskelet sistemi, karaciğer ve safra kanallarında bulunan bir enzim) artışı,
- Ateş, vücudun aşırı ısınması,
- Kızarma,
- Solunum yetmezliği (doza bağlı),
- Uzun kemiklerde kemik formasyonunda artış, uzun süreli tedavide kaplama kemiklerinde (beyin ve yüz kemikleri) kemik mineralizasyon hastalıkları,
- Ateş.

**Yaygın görülen yan etkiler:**

- Aşırı güçlü kan pıhtılaşması, bu durumda pıhtılaşma faktörleri tüketilir ve sonunda kanama eğilimi ile sonuçlanır (yaygın intravasküler koagülasyon),
- Serebral nöbetler (beyin orjinli), konvülsif kas seğirmesi, baş ağrısı,
- Anormal derecede düşük kas tonusu -kasın harekete karşı gösterdiği direnç- (hipotoni), kalp atım hızında yavaşlama ya da hızlanma, kalp durması,
- Düşük kan basıncı,
- İshal, uzun süreli tedavide mide çıkışındaki gastrik mukozada incelme ya da mide çıkışının kapanması (doza bağlı),
- Kızarma, şişlik,
- Kan zehirlenmesi (sepsis).

**Yaygın olmayan yan etkiler:**

- Kansızlık (anemi), kan damarlarının aşırı kanla dolması (perfüzyon), pıhtı hücrelerinde azalma, kanamalar, ateşli (enflamatuvar) hastalık belirteci olan C-reaktif proteininde artış,
- Kandaki karbondioksit konsantrasyonunda artış, kanda potasyum miktarının azalması veya artması, kanda kalsiyum miktarının azalması, kan şekerinin düşmesi, keton cisimlerinde

(yağların parçalanması sırasında ara ürün olarak üretilen, aseton ve asetaldehit gibi bazı maddeler) artış (diyabetikli annenin yeni doğanına uygulandığında),

- Boynun aşırı gerilmesi, duyarlılık, sinirlilik, uyuşukluk (letarji), baş dönmesi, ellerde ve ayaklarda parestezi (karıncalanma),
- Şok, kalbin yeterli miktarda kan pompalayamaması (konjestif kalp yetmezliği), kalp atım bozukluğu (kardiyak aritmi), kalp yetmezliği nedeniyle akciğerlerde sıvı birikimi, göğüs ağrısı, kalp çarpıntısı, baş dönmesi,
- Akciğerlerde ani sıvı birikimi, yavaş ya da hızlı solunum, hırıltılı solunum, nefes darlığı,
- Mide ekşimesinin ve nekrotizan enterokolitin (barsak mukozasında tahriş ile ince ve kalın barsaktaki enflamatuvar bir hastalık) en yaygın semptomları ile mide asidinin anormal derecede reflüsü sonucu özefagusta oluşan enflamatuvar hastalık,
- Yükselmiş karaciğer enzim değerleri (bilirubin ve transaminaz),
- Eklem ağrısı,
- Böbrek yetmezliği, idrar üretiminin büyük ölçüde azalması ya da tamamen durması, idrarın kan içermesi,
- Enfeksiyonlar, vücut sıcaklığının aşırı derecede düşmesi (hipotermi), kurdeşen, tolerans gelişimi (taşıflaksi), ısınma, şişme, ağrı, uygulama yerinde lokalize ödem, infüzyon uygulanan damarın kızarması, damar ağrısı, kan damarlarında iltihaplanma. Bu etkiler çoğunlukla geri dönüşümlüdür ve dozun azaltılması ile iyileşir.

#### **Seyrek görülen yan etkiler:**

- Beyaz kan hücreleri (lökosit) sayısında değişiklik, pıhtı hücrelerinde artış,
- Oryantasyon bozukluğu,
- Alerjik reaksiyonlar (döküntü, kaşıntı, ateş, sıcaklık hissi, titreme, terleme),
- Kateter ucunda kan pıhtıları (tromboz) ve lokal kanama.

#### **Çok seyrek görülen yan etkiler:**

- Düşük kan basıncı, baş dönmesi ve bulantı ile ilişkili aşırı duyarlılık (alerjik) reaksiyonlar.

#### **Görülme sıklığı bilinmeyen yan etkiler:**

- Uzun süreli tedavi durumunda Duktus arteriyozus Botalli, pulmoner arter veya aortta hasar (sıvı birikimi ile duvar zayıflaması, kan damarlarında yırtılma ve/veya genişleme).

2 kg'dan daha düşük ağırlıkta doğan yeni doğanlarda (kardiyovasküler yan etkiler, solunum yavaşlaması) ve vücuda yeterli temiz kan pompalanamayan (siyanotik) bebeklerde solunum yavaşlaması gibi bazı yan etkilere yatkınlık vardır. Ayrıca 48 saatten daha uzun süre infüzyon olarak ilaç uygulandığında da benzer eğilimler (kalp ve dolaşım sistemi ve merkezi sinir sistemi yan etkileri ve aşırı asitlenme -pH 7.1 ya da daha düşük-) görülür (Bkz. Bölüm 2).

### **Uzun Süreli Tedavi**

Uzun süreli tedavide hastaların % 50-60'ında uzun kemiklerin formasyonunda artış (hiperostoz), kemik örtüsünde mineralizasyon bozuklukları (beyin ve yüz kemikleri) ve laboratuvar değerlerinde (alkalin fosfataz) artış görülür. Bu etkiler geri dönüşümlüdür. Ürünün kullanımına son verildikten sonra iyileşir.

Ayrıca, uzun süreli tedavi ile Duktus arteriyozus Botalli, pulmoner arter veya aort (ödem, rüptür ve/veya anevrizma ile duvarın zayıflaması) lezyonu ve tedaviye dirençli diyare histolojik olarak gözlenmiştir.

Uzun süreli tedavide mide çıkışındaki gastrik mukozada incelme ya da mide çıkışında kapanma meydana gelebilir. Bu yan etki, hastaların %7'sinde gözlenmiştir.

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

#### **Çok yaygın görülen yan etkiler:**

- Baş ağrısı, ateş,
- Kusma,
- Kızarıklık,
- Eklem ve kas ağrısı,
- Aşırı huzursuzluk, ateş, kırgınlık.

#### **Yaygın görülen yan etkiler:**

- Kalp atışında artış,
- Kan basıncında düşüş,
- İshal, karın ağrısı,
- İltihaplı deri kızarıklıkları,
- Böbrek değerlerinde bozulma (serum kreatinin değerinde artış),
- Üşüme hissi, merkezi venöz hattın enfeksiyonu

### **Görülme sıklığı bilinmeyen yan etkiler:**

- Pıhtı hücrelerinde artış, beyaz kan hücrelerinin sayısında değişiklik, C-reaktif proteininde (ateşli hastalık belirteci) artış,
- Kollarda uyuşma ve karıncalanma (parestezi), baş dönmesi, sersemlik,
- Kalp yetmezliği, hızlı kalp atışı ile kalp atım bozukluğu, kalp çarpıntısı, göğüs ağrısı, baş dönmesi,
- Akciğerlerde akut sıvı birikmesi (ödem),
- Bulantı, iştah kaybı,
- Safra kesesi iltihabı, karaciğer değerlerinde (transaminaz) artış,
- Aşırı duyarlılık (alerjik) reaksiyonlar, kaşıntı,
- Eklem sorunları, uzun süreli tedavide kol ve bacaklardaki uzun kemiklerde formasyon artışı (hiperostoz),
- Kan zehirlenmesi (sepsis), sıcaklık hissi, terleme, yorgunluk.

*Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.*

### **Yan etkilerin raporlanması**

Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) sitesinde yer alan “İlaç Yan Etki Bildirimi” ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

### **5. ALPROSTADİL’in saklanması**

*ALPROSTADİL’i çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.*

Buzdolabında (2°C – 8°C) saklayınız.

Kapalı ampullerin raf ömrü 36 aydır.

Serum fizyolojik veya glukoz solüsyonu ile seyreltilmiş olan ilaç buzdolabında ve ışıktan koruyarak saklandığı zaman raf ömrü 24 saattir.

**Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.**

*Ambalajındaki son kullanma tarihinden sonra ALPROSTADİL'i kullanmayınız / son kullanma tarihinden önce kullanınız.*

Eğer çözeltide bulanıklık veya kabın renginde değişiklik fark ederseniz ALPROSTADİL'i kullanmayınız.

***Ruhsat sahibi:***

VEM İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Cinnah Cad. Yeşilyurt Sok. No: 3/2

Çankaya / Ankara

Telefon : (0312) 427 435 57-58

Faks : (0312) 427 43 59

***Üretim yeri:***

PINT Pharma Ges.m.H

1210 Viyana / AVUSTURYA

*Bu kullanma talimatı .../.../.... tarihinde onaylanmıştır.*

## AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK SAĞLIK PERSONELİ İÇİNDİR

PGE<sub>1</sub> ile total dolaşımda 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 (PGE<sub>1</sub> 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:

Pulmoner ortalama arteriyel basınç – Kapiler oklüzyon basıncı

Kardiyak output

### ***Doz aşımı tedavisi:***

Doz aşımı durumlarında, ALPROSTADİL dozu azaltılmadı ya da tedavi sonlandırılmalıdır. Doz aşımı semptomlarının tedavisi semptomatiktir; ancak maddenin hızlı metabolize olması nedeniyle, genellikle tedavi gerekli değildir.

### ***Seyreltme için talimatlar***

#### Duktus arteriyosuz açıklığının korunması durumunda

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 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. ALPROSTADİL'in daha önce hazırlanan seyreltme solüsyonu içine, kabın duvarları ile doğrudan temastan kaçınılarak ilave edilmesi tavsiye edilir.

Hazırlandıktan sonra 24 saat geçmiş solüsyonlar atılmalıdır.