

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JECTERA 10 mcg enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Alprostadil.....10 mcg

Rekonstitüe edildiğinde, her bir ml çözelti 10 mikrogram alprostadil içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum sitrat.....94 mcg

Sodyum hidroksit.....y.m.

Çözücü içeren ampul

Benzil alkol.....9,45 mg/ml

Sodyum hidroksit.....y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü
Beyaz, hemen hemen beyaz liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

JECTERA, yetişkin erkek hastalarda nörojenik, vaskülojenik, psikojenik ya da karışık etiyoloji kaynaklı erektil disfonksiyon tedavisinde endikedir.

JECTERA, ayrıca erektil disfonksiyon teşhisinde diğer tanı testlerine yardımcı olabilir.

JECTERA'nın pediatrik kullanım için endikasyonu yoktur.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

JECTERA direkt intrakavernöz enjeksiyon ile uygulanır. Genellikle, yarım inç (1,27 cm), 27-30 gauge iğne ile uygulanması önerilmektedir. JECTERA dozu, doktor gözetiminde, dikkatli titrasyon ile hastaya göre ayarlanmalıdır. İlaç uygulamadan hemen önce sulandırılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

A. Etiyolojik tanıya yardımcı olarak,

1) Nörolojik işlev bozukluğuna dair belirti olmayan durumlarda; 20 mikrogram alprostadil korpus kavernozuma enjekte edilmeli ve penis ovuşturulmalıdır. Takiben ereksiyon bir saatten uzun sürmelidir, priapizm riskini önlemek için hasta klinikten taburcu edilmeden önce detümesans tedavisi uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.9).

Olguların % 80'ninden fazlasında alprostadilin tek 20 mikrogramlık dozuna yanıt vermeleri beklenir. Hasta klinikten taburcu edilmeden önce, ereksiyon tamamen sonlanmış olmalıdır ve penis tamamen gevşek vaziyette olmalıdır.

2) Nörolojik işlev bozukluğuna dair belirti bulunan durumlarda; bu hastaların alprostadilin daha düşük dozlarına yanıt vermesi beklenir. Nörolojik hastalık/travma kaynaklı erektil disfonksiyonu olan hastalarda, tanısal test için uygulanan doz 10 mikrogramı geçmemelidir ve başlangıç dozu olarak 5 mikrogram uygundur. Bir saatten daha uzun süre içerisinde peş peşe ereksiyon oluşursa, priapizm riskini önlemek için hasta klinikten taburcu edilmeden önce detümesans tedavisi uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.9). Hasta klinikten taburcu edilmeden önce, ereksiyon tamamen sonlanmış olmalıdır ve penis tamamen gevşek vaziyette olmalıdır.

B. Tedavi

Spinal kord yaralanmasına bağlı nörojenik kaynaklı erektil disfonksiyonu olan hastalarda alprostadil başlangıç dozu 1,25 mikrogram, ikinci doz 2,5 mikrogram, üçüncü doz 5 mikrogram olarak uygulanır ve sonrasında doz optimal doza ulaşılan kadar 5'er mikrogram arttırılır. Vaskülojenik, psikolojik ya da karışık etiyoloji kaynaklı erektil disfonksiyon tedavisinde başlangıç dozu 2,5 mikrogramdır. Eğer kısmen yanıt alındıysa, ikinci doz 5 mikrogram; eğer yanıt alınmadıysa ikinci doz 7,5 mikrogram olmalıdır. Takiben uygulanacak olan dozlar, optimal doz elde edilene kadar art arda 5-10 mikrogram arttırılarak uygulanmalıdır. Eğer uygulanan doz sonrası herhangi bir yanıt alınmıyorsa, bir sonraki daha yüksek doz 1 saat içinde uygulanabilir. Eğer yanıt alınıyorsa, bir sonraki doz uygulanmadan

önce en az 1 gün beklenmelidir. Önerilen maksimum enjeksiyon sıklığı günde bir kereden fazla ve haftada üç kereden fazla değildir.

Alprostadilin ilk dozu tıp eğitimi almış personel tarafından uygulanmalıdır. Uygun eğitim ve yönlendirme sonrasında, alprostadil evde uygulanabilir. Eğer kişinin kendisinin uygulaması planlanıyorsa, doktor hastanın becerilerini ve prosedüre uygunluğunu değerlendirmelidir. Doz ayarlaması gerektiğinde, hastanın özellikle de kendi kendine enjeksiyon tedavisine başladığı dönemde düzenli olarak takip edilmesi (ör. her 3 ayda bir) önerilmektedir.

Kendi kendine enjeksiyon tedavisinde evde tedaviye başlamadan önce hasta veya hastanın partnerine, ilacı nasıl hazırlayacağı ve enjeksiyonu nasıl yapacağını eğitimi verilmelidir. Kendi kendine enjeksiyon tedavisinde seçilen doz, hastayı cinsel ilişki esnasında tatmin edecek şekilde ayarlanmalıdır. Ereksiyon süresi bir saati geçmeyecek şekilde dozun ayarlanması önerilmektedir. Eğer bu süre daha uzunsa, doz azaltılmalıdır. Hastalar çoğunlukla 5-20 mikrogram arasındaki dozlar uygulandığında tatmin olmaktadır. Her bir enjeksiyonda 40 mikrogramı aşmamak gerekir. En düşük etkin dozun kullanılması gerekmektedir. Ereksiyon 2 saatten uzun 4 saatten kısa ise doktora danışarak doz ayarlanması yapılabilir. Önerilen maksimum enjeksiyon sıklığı ereksiyonlar arası en az 24 saat olacak şekilde haftada 3 kezdir.

Uygulama şekli:

İntrakavernöz enjeksiyon steril koşullarda gerçekleştirilmelidir. Enjeksiyon bölgesi genellikle penisin proksimal 1/3'lük dorsolateral yönü boyuncadır. Görünen damarlardan kaçınılmalıdır. Penisin her iki tarafına da enjeksiyon yapılır ve enjeksiyon bölgeleri değiştirilerek uygulanmalıdır; enjeksiyon öncesinde, enjeksiyon bölgesi alkollü bez ile temizlenmelidir.

JECTERA'yı ampul içinde bulunan çözücü ile rekonstitüye etmek için:

Flakonun üzerindeki plastik kapak çıkarılır ve lastik tıpa antiseptik ped kullanılarak temizlenir. 22 gauge iğne, enjektöre yerleştirilir. Çözücü içeren ampulden 1 ml çözelti çekilir ve flakona aktarılır. Toz tamamen çözünene kadar çalkalanır. JECTERA solüsyonunun gereken dozundan biraz fazlası yavaşça çekilir, 22 gauge iğne çıkarılır ve yerine 30 gauge iğne takılır. Hacim, enjeksiyon için gereken doza göre ayarlanır. Uygulamayı takiben, flakonun veya enjektörün kullanılmayan kısmı atılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Alprostadilin farmakokinetiği, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda resmi olarak incelenmemiştir. Alprostadilin sistemik klirensi, öncelikle akciğerler vasıtasıyla ilk geçiş metabolizmasında olduğu için, değişmiş renal veya hepatik fonksiyonun alprostadil farmakokinetiği üzerinde büyük bir etkisi olacağı beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik kullanım için uygun değildir.

Geriyatrik popülasyon:

80 yaşın üzerindeki hastalarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Alprostadil;

- Ürünün içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Orak hücre anemisi, multiple miyelom ya da lösemi gibi priapizme yatkınlığı bulunan hastalarda,
- Angulasyon, kavernoza fibrozis ya da Peyronie hastalığı gibi penisinde anatomik deformasyon olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Penil implantı bulunan hastalar alprostadil ile tedavi edilmemelidir.
- Cinsel aktivitenin tavsiye edilmediği ya da kontrendike olduğu erkeklerde alprostadil kullanılmamalıdır (ör. şiddetli kalp hastalığı olan hastalar).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemler:

Doktor kendi kendine uygulama yapacak hasta grubunu dikkatli seçmelidir.

Alprostadilin intrakavernözal uygulanmasını takiben uzatılmış ereksiyon ve/veya priapizm meydana gelebilir. Riski en aza indirmek için, en düşük etkin doz seçilmelidir. Hastalar, 4 saat gibi uzun bir süre boyunca devam eden ereksiyon söz konusu olursa doktora bildirmeleri ya da acil tıbbi yardımı aramaları konusunda uyarılmalıdır. Priapizmin tedavisi 6 saatten fazla geciktirilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.9) ve tıbbi uygulamalara uygun olarak yapılmalıdır.

Ağrılı ereksiyon gözlenme olasılığı angulasyon, fimozis, kavernoza fibrozis, Peyronie hastalığı ya da plağı olan hastalarda daha yüksektir. İntrakavernöz alprostadil uygulamasını takiben angulasyon, kavernoza fibrozis, fibrotik nodüller ve Peyronie hastalığı dahil penil fibrozis oluşumu gözlenebilir. Fibrozis oluşumu, kullanım süresinin uzatılması ile artabilir. Penil fibrozis ya da Peyronie hastalığı belirtilerinin tespit edilebilmesi için hastaların düzenli olarak dikkatli penis muayenesi ile takip edilmesi önerilmektedir. Penil angulasyon, kavernoza fibrozis ya da Peyronie hastalığı gelişen hastalarda alprostadil tedavisinin sonlandırılması gerekir.

Varfarin ya da heparin gibi antikoagulanlar kullanan hastalarda intrakavernöz enjeksiyon sonrasında kanama artışı gözlenebilir.

Eretil disfonksiyonun temelinde yatan, tedavi edilebilir sağlık sorunları teşhis edilmeli ve alprostadil tedavisine başlanmadan önce tedavi edilmelidir.

İntrakavernöz alprostadil uygulaması, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunmayı sağlamaz. Alprostadil kullanan bireyler, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) dahil cinsel yolla bulaşan hastalıklardan koruyucu önlemler ile ilgili bilgilendirilmelidir. Bazı hastalarda, alprostadil enjeksiyonu, enjeksiyon bölgesinde az miktarda kanamaya neden olabilir. Bu durum kan yoluyla bulaşan hastalıklarla enfekte olmuş hastalarda, partnerlerine de hastalığın bulaşma riskini arttırabilir.

Alprostadil kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Alprostadil, daha önce geçici iskemik ataklar yaşayan ya da değişken kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Alprostadil, eretil disfonksiyon tedavisinde kullanılan başka bir ilaç ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Alprostadilin kötüye kullanımı ihtimali göz önünde bulundurularak psikiyatrik bozukluk ya da bağımlılık geçmişi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Cinsel uyarılma ve cinsel ilişki, koroner kalp rahatsızlığı, konjestif kalp yetmezliği ve akciğer hastalığı olanlarda, kardiyak ve pulmoner olaylara yol açabilir. Bu hastalar alprostadil kullandıklarında cinsel faaliyetlerde çok dikkatli olmalıdır.

Rekonstitüye solüsyonlar tek kullanımlıktır, hemen kullanılmalı ve saklanmamalıdır. Enjektör ve artan solüsyon uygun biçimde imha edilmelidir.

Gerekli durumlarda partnerin eğitilmesi: ör. morbid obez hastada

JECTERA'nın uygulanmasında çok ince iğne kullanır. İnce olan bütün iğnelerde olduğu gibi, iğnenin kırılma ihtimali mevcuttur. Eğer iğne eğilmiş ise iğne kullanılmamalı ve düzeltilmeye çalışılmamalıdır. İğne şırıngadan çıkartılarak atılmalı ve şırıngaya yeni, kullanılmamış steril bir iğne takılmalıdır.

JECTERA'nın çözücüsü benzil alkol içermektedir. Benzil alkol aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir ve bu “nefes darlığı sendromu” da dahil olmak üzere ciddi advers etkiler ve pediyatrik hastalarda ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Toksisitenin oluşabileceği minimum benzil alkol miktarı bilinmemektedir. Benzil alkolün toksisite riski, verilen miktara ve kimyasalın detoksifikasyon kapasitesine bağlıdır. Erken ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin toksisite geliştirme olasılıkları daha yüksek olabilir.

Liyofilize toz ve çözücüden oluşan bu tıbbi ürün;

- 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.
- Her ml'sinde 9,45 mg benzil alkol ihtiva eder. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alprostadil ile diğer erektil disfonksiyon tedavileri (ör. sildenafil) ya da ereksiyonu tetikleyen diğer ilaçların (ör. papaverin) kombinasyonunun etkileri üzerinde çalışılmamıştır. Bu gibi maddeler, ereksiyon süresini uzatma ihtimali göz önünde bulundurularak alprostadil ile birlikte kullanılmamalıdır.

Sempatomitetikler, alprostadilin etkisini azaltabilir. Alprostadil, antihipertansif ilaçların, vazodilatör ajanların, antikoagülanların (ör. heparin, varfarin) ve trombosit agregasyon inhibitörlerin etkilerini arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

JECTERA, kadınların kullanımı için endike değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar partnerinin tedavisi süresince etkili doğum kontrolü yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

JECTERA, kadınlarda kullanım için endike değildir.

JECTERA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

JECTERA içeriğinde bulunan alprostadil (PGE_1) spermde yer alan doğal miktardaki PGE_1 'i artırabilir. Erkek partnerler, vajinal tahrişi ve erken doğum yapma riskini önlemek için ilişki sırasında prezervatif kullanmalıdır.

Laktasyon dönemi

JECTERA, kadınlarda kullanım için endike değildir.

JECTERA'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvan sütüyle atılıp atılmadığına dair veri mevcut değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yüksek doz alprostadilin (deri altına 0,5-2 mg/kg) erkek sıçanların üreme potansiyeli üzerinde advers etkisi olmasına rağmen düşük dozlarda (0,05-0,2 mg/kg) advers etkisi yoktur. İnsanlarda önerilen intrapenil dozun 200 katı sıçanlara uygulandığında alprostadil spermatogenezi etkilememiştir.

Aşağıdaki mutajenite testleri ile bakteriyel mutasyon, alkalın elüsyon, sıçan mikronükleus, kardeş kromatid değişimi, CHO/HGPRT memeli hücresi ileri gen mutasyonu ve planlanmamış DNA sentezi (UDS) mutajenez için potansiyel olmadığı ortaya koymuştur.

1 yıllık irritans çalışması haftada iki kere intrakavernöz olarak ya alet ya da 3 veya 8,25 mcg alprostadil/enjeksiyon ile enjekte edilen üç gruptaki 5 erkek Cynomolgus maymunu ile gerçekleştirilmiştir. Her bir 6 maymunun ek iki grubuna haftalık olarak iki kez alet veya 8,25 mcg/enjeksiyonla enjekte edilmiş; 44, 48 ve 52. hafta boyunca birden fazla doz almışlardır. Her bir gruptaki üç maymun, 4 haftalık bir iyileşme için muhafaza edilmiştir. Alprostadil ile direkt ilişkili olabilen, ilaca bağlı penil iritasyon veya akabinde doku lezyonlarına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Kontrol ve tedavi edilen maymunlar için not edilen irritans, enjeksiyon prosedürünün bir sonucu olarak kabul edilmiş ve kaydedilen herhangi bir lezyonun reversibl olduğu gösterilmiştir. 4 haftalık iyileşme periyodunun sonunda, penisdeki histolojik değişiklikler gerilemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Alprostadilin araç ve makine kullanımını etkilemesi beklenmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Alprostadil intrakavernöz enjeksiyonu sonrası en sık görülen advers etki penis ağrısıdır. Hastaların % 30'unda en az bir kere penis ağrısı rapor edilmiştir; fakat bu ağrının sadece % 11'i enjeksiyon uygulaması ile ilgilidir. Olguların büyük çoğunluğunda, ağrı hafif ya da orta şiddettedir. Hastaların % 3'ü bu ağrı nedeniyle tedaviyi sonlandırmıştır.

Alprostadil uygulamasından sonra hastaların % 4'ünde uzamış ereksiyon (4-6 saat süren ereksiyon olarak tanımlanır) rapor edilmiştir. Priapizm sıklığı (6 saat ya da daha uzun süren ağrılı-ereksiyon olarak tanımlanır) % 0,4'tür. Olguların büyük çoğunluğunda spontan detumesans gelişmiştir.

Angulasyon, fibrotik nodüller ve Peyronie hastalığı dahil penil fibrozis bütün klinik hastaların % 3'ünde rapor edilmiştir, fakat kullanım süresi yaklaşık 18 ay olan bir kendi kendine enjeksiyon çalışmasında penil fibrozis oranı yaklaşık % 8 olarak daha yüksek bulunmuştur.

Enjeksiyon bölgesinde hematoma ve ekimoz oluşumu, alprostadilin etkisinden ziyade enjeksiyon tekniğinden kaynaklı olarak, sırasıyla hastaların % 3 ve % 2'sinde gözlenmektedir. Penil ödem ya da kızarıklık, alprostadil ile tedavi edilen hastaların % 1'inde rapor edilmiştir.

Klinik deneyler ve pazarlama sonrası bildirilen advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda verilmiştir, sıklıklar şu şekilde sıralanmıştır; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonu, soğuk algınlığı

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: İzole trombositopeni vakaları

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite (dermatit, alerjik, ürtiker, anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipoestezi, hiperestezi, presenkop, baş ağrısı

Seyrek: Baş dönmesi, sersemlik

Bilinmiyor: Amnezi, serebrovasküler olay

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Midriyaz

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Supraventriküler ekstrasistol

Seyrek: Dolaşım bozukluğu (ör. kısa süreli hipotansiyon)

Bilinmiyor: Miyokardiyal iskemisi, miyokardiyal infarktüs

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hematom

Yaygın olmayan: Damar hastalıkları, hipotansiyon, periferik vasküler hastalık, vazodilatasyon, venöz kanama, venöz fonksiyon bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Eritem, hiperhidroz, döküntü, pruritus (kaşıntı), skrotal eritem
Seyrek: Ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas spazmı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Dizüri, hematuri, polaküri, idrar sıkışması, üretral kanama

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Penil ağrı (penis ağrısı)

Yaygın: Ereksiyonda artış, Peyronie hastalığı, penis bozukluğu, fibrotik değişiklikler (fibrotik nodül, enjeksiyon yerinde korpus kavernozumda plak)

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon, ejakülasyon disfonksiyon, balanit, ağrılı ereksiyon, fimozis, priapizm, testiküler ağrı, skrotal hastalık, skrotal eritem, skrotal ağrı, spermatosel, skrotal ödem, testiküler hastalık, testiküler şişkinlik, testiküler ödem, testiküler kitle, pelvik ağrı.

Seyrek: Kavernöz fibrotik değişiklikler (4 yıla kadar süren uzun süreli uygulamalarda)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde hematoma, ekimoz, enjeksiyon sırasında ve sonrasında yanma hissi

Yaygın olmayan: Kanama, enjeksiyon bölgesinde kanama, inflamasyon, enjeksiyon bölgesinde inflamasyon, enjeksiyon bölgesi ödemleri, enjeksiyon bölgesinde şişme, enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesi tahriş, asteni, enjeksiyon bölgesinde anestezi, ödem, periferik ödem, enjeksiyon bölgesinde pruritus

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kan kreatininde artış, kan basıncında düşüş, kalp atımında artış,

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

Alprostadilin farmakotoksik belirtileri bütün hayvan türlerinde benzerdir ve depresyon, yumuşak dışkı ya da ishal ve hızlı nefes alıp vermeyi kapsamaktadır. Hayvanlarda, en düşük akut LD₅₀ 12 mg/kg’dır, bu değer insanlar için önerilen maksimum doz olan 60 mg/kg’ın 12.000 katıdır.

İnsanlarda, uzamış ereksiyonun ve/veya priapizmin, alprostadil dahil vazoaktif maddelerin intrakavernöz uygulanmasından sonra oluştuğu bilinmektedir. Hastalar, 4 saat ya da daha uzun süreli ereksiyon durumu oluştuğunda doktora bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Alprostadilin klinik çalışmalarında doz aşımı gözlenmemiştir. Eğer intrakavernöz alprostadil doz aşımı olursa, sistemik etkiler bitene kadar ve/veya penil yumuşama gerçekleşene kadar hasta tıbbi gözetim altında tutulmalıdır. Sistemik belirtilerin semptomatik tedavisi uygun olabilir.

Priapizm (uzamış ereksiyon) tedavisi 6 saatten fazla geciktirilmemelidir. İlk tedavi penis aspirasyonu olmalıdır. Steril teknikler kullanılarak, korpus kavernozum içinde 19-21 gauge kelebek iğne yerleştirilir ve 20-50 ml kan çekilir. Bu uygulama penisi yumuşatabilir. Eğer gerekirse, toplamda yaklaşık 100 ml kan çekilene kadar aynı işlem penisin diğer tarafına uygulanabilir. Eğer hala başarısız olunursa, intrakavernöz alfa-adrenerjik ilaç uygulaması önerilir. Priapizm tedavisinde vazokonstriktörün intrapenil uygulaması kontrendike olmamasına rağmen, bu uygulama gerçekleştirilirken dikkatli olunmalıdır. Kan basıncı ve nabız işlem süresince gözlenmelidir. Koroner kalp hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu, serebral iskemisi ve monoamin oksidaz inhibitörü alan hastalarda çok daha dikkatli olunmalıdır. Tıbbi merkez hipertansif krizleri yönetebilecek şekilde donanımlı olmalıdır. 200 mikrogram/ml fenilefrin solüsyonu hazırlanmalı ve 0,5-1 ml solüsyon her 5-10 dakikada bir enjekte edilmelidir. Alternatif olarak, 20 mikrogram/ml adrenalin solüsyonu da kullanılabilir. Eğer gerekirse, bu işlemleri takiben aynı kelebek iğne ile daha fazla kan çekilebilir. Fenilefrinin maksimum dozu 1 mg, adrenalinin ise 100 mikrogram (5 ml solüsyon) olmalıdır.

Alternatif olarak metaraminol kullanılabilir fakat daha önce rapor edilmiş ölümcül hipertansif krizler göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer hala priapizm giderilemediyse, şant operasyonu da dahil acil cerrahi müdahale gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Ürolojikler, erektil disfonksiyonlarda kullanılan ilaçlar

ATC kodu: G04BE01

Alprostadilin [Prostaglandin E₁ (PGE₁)] çeşitli memeli doku ve sıvılarında endojen olarak bulunduğu tespit edilmiştir. İnsan seminal sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunur. Esansiyel bir yağ asidi olan dihomogammalinolenik asitten kaynaklanır. Çok çeşitli farmakolojik profile sahiptir, bunlar arasında vazodilasyon, trombosit agregasyon inhibitörü, mide sekresyon inhibitörü ve de bağırsak ve uterus düz kas stimülasyonu bulunmaktadır. Erektil disfonksiyon tedavisinde alprostadilin farmakolojik etkisinin penil dokudaki alfa₁-adrenerjik etkinin inhibisyonu ve kavernoza düz kasları gevşetici etkisi aracılığı ile olduğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sulandırıldıktan sonra, alprostadil (PGE₁) α -siklodekstrin klatratından ayrılır. Semptomatik gönüllülerde intrakavernöz enjeksiyondan önce ölçülen sistemik ortalama endojen PGE₁ venöz plazma konsantrasyonları yaklaşık 1 pg/mL'dir. 20 mcg alprostadil enjeksiyonundan sonra, PGE₁ venöz plazma konsantrasyonları, yaklaşık 10-20 pg/ml konsantrasyonlara kadar hızla artmaktadır. PGE₁ plazma konsantrasyonları, 2 saat içinde başlangıç seviyesine yakın konsantrasyonlara döner.

Dağılım:

Plazmada bulunan PGE₁'in yaklaşık % 90'ı protein ile bağlanır.

Biyotransformasyon:

C15-hidroksi grubunun enzimatik oksidasyonu ve C13,14 çift bağının indirgenmesi, birincil metabolitler olan 15keto-PGE₁, PGE₀ (13,14 dihidro PGE₁) ve 15-ketoPGE₀ üretir. İnsan

plazmasında sadece PGE₀ ve 15keto-PGE₀ saptanmıştır. Ana bileşiğe göre daha az farmakolojik olarak aktif olan 15-keto metabolitlerinin aksine, PGE₀ çoğu açıdan PGE₁'e benzer bir potense sahiptir.

Semptomatik gönüllülerde intrakavernöz enjeksiyon öncesinde ölçülen ortalama endojen PGE₀ venöz plazma konsantrasyonları yaklaşık 1 pg/mL'dir. 20 mcg alprostadil enjeksiyonundan sonra, PGE₀ plazma konsantrasyonları, 20 dakika içinde yaklaşık 5 pg/ml konsantrasyona yükselir ve ardından başlangıç seviyesine yakın konsantrasyonlara geri dönlür. PGE₀'ın terminal yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır.

Eliminasyon:

Birincil metabolitlerin beta ve omega oksidasyonu ile bozunmasından sonra, daha fazla polar metabolitler esas olarak idrar (%88) ve dışkılarla (%12) atılır ve PGE₁'in veya metabolitlerinin doku tutulumuna dair herhangi bir kanıt yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

KÜB'ün diğer bölümlerine ek olarak herhangi bir klinik öncesi güvenlik verisi yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Liyofilize toz içeren flakon;

- Laktoz monohidrat (sığır sütünden üretilir)
- Sodyum sitrat
- Alfa-siklo dekstrin
- Sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit
- Enjeksiyonluk su

Çözücüyü içeren ampul;

- Benzil alkol
- Sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit
- Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Alprostadil başka ilaçlarla birlikte ya da karıştırılarak kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Çözücü ile çözündürülerek hazırlanmış çözeltiler hemen kullanılmalıdır. Kullanılmayan kısım atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korumak amacıyla orijinal ambalajında saklayınız. Rekonstitüye solüsyonlar tek kullanımlıktır, hemen kullanılmalı ve kullanılmayan kısım imha edilmelidir.

Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Liyofilize toz: 5 ml kapasiteli Tip I renksiz cam flakon

Çözücü: 2 ml kapasiteli Tip I renksiz cam ampul

Ambalaj içerisinde liyofilize toz içeren flakon ve çözücü içeren ampule ilave olarak, 1 mL hacminde boş enjektör, 22G ve 30G kalınlıkta iki adet steril iğne ve iki adet alkol emdirilmiş pamuk yer almaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve 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

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde

No:10B/49 Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2018/696

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.12.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ