

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ALPROSTADIL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Concentrado para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	500 mcg
<b>Presentación:</b>	Estuche por una ampolleta de vidrio incoloro con 1 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá. SAMARTH LIFE SCIENCES PVT. LTD., Mumbai, India.
<b>Fabricante, país:</b>	Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-11-042-C01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	26 de enero de 2011.
<b>Composición:</b>	
Cada ampolleta contiene:	
Alprostadil	500,0 µg
Alcohol absoluto	c.s.p. 1mL
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de luz.

Alprostadil se indica en la terapia paliativa, no definitiva, para mantener temporalmente la evidencia del ductus arteriosus hasta que pueda realizarse la cirugía correctiva o paliativa en los recién nacidos con defectos congénitos del corazón y que dependan del ductus específico para la supervivencia. Estos defectos congénitos del corazón incluyen atresia pulmonar, estenosis pulmonar, atresia tricúspide, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, estrechez de la aorta o la transposición de los grandes vasos con o sin otros defectos.

En infantes con flujo pulmonar sanguíneo restringido, el aumento en la oxigenación de la sangre es inversamente proporcional a los valores de  $pO_2$  previos al tratamiento; los pacientes con valores de  $pO_2$  de 40 torr o más generalmente tienen poca respuesta.

Alprostadil debe administrarse solamente por personal calificado en instalaciones que posean cuidados intensivos pediátricos.

### **Contraindicaciones:**

No se han reportado hasta el momento.

### **Precauciones:**

Precauciones Generales:

La proliferación cortical de los huesos largos, primeramente observada en perros, también se ha observado en infantes durante infusiones a largo plazo de Alprostadil. La proliferación cortical en infantes experimentó regresión después de discontinuar el fármaco.

En infantes tratados con Alprostadil a las dosis habituales de 10 horas a 12 días y que mueren de causas no relacionadas con la debilidad estructural del ductus, se han observado laceraciones estrechas en secciones histológicas del ductus y de las arterias pulmonares, disminución de la musculatura intermedia y disrupción de la lámina elástica intermedia e interna. También se han observado dilataciones aneurismáticas localizadas y edema de la pared del vaso, comparados con una serie de especímenes patológicos de infantes no tratados con Alprostadil. La incidencia de estas alteraciones estructurales no se ha definido.

Debido a que el alprostadil inhibe la agregación de las plaquetas, Alprostadil debe utilizarse con precaución en neonatos con tendencia al sangrado.

Alprostadil no debe utilizarse en neonatos con síndrome de distress respiratorio. Debe realizarse un diagnóstico diferencial entre el síndrome de distress respiratorio (enfermedad de membrana hialina) y la enfermedad cianótica del corazón (flujo sanguíneo pulmonar restringido). Si las instalaciones para el diagnóstico completo no se encuentran disponibles inmediatamente, la cianosis ( $pO_2$  menor de 40 torr) y la evidencia de flujo sanguíneo pulmonar restringido mediante rayos-X, pueden ser indicadores apropiados de defectos cardiacos congénitos.

**Monitorio Necesario:**

En todos los neonatos debe monitorearse intermitentemente la presión arterial por un catéter arterial umbilical, auscultación o con un transductor Doppler. Si la presión arterial baja significativamente, la velocidad de la infusión debe reducirse.

En infantes con flujo pulmonar sanguíneo restringido, la eficacia del Alprostadil se debe medir monitoreando el aumento de la oxigenación de la sangre.

En infantes con flujo sanguíneo sistémico restringido, la eficacia se debe medir monitoreando el aumento de la presión arterial sistémica y del pH sanguíneo.

**Carcinogenicidad, Mutagénesis y Trastornos de la fertilidad:**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad y de fertilidad a largo plazo. Los ensayos de Ames y de Elusión Alcalina no evidenciaron potencial mutagénico.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

NOTA: Alprostadil debe diluirse antes de su administración.

La administración de Alprostadil a neonatos puede dar lugar a una obstrucción de salida secundaria a hiperplasia antral. Este efecto parece estar relacionado con la duración de la terapia y la dosis acumulativa del fármaco.

Los neonatos que reciben Alprostadil por más de 120 horas deben ser monitoreados estrechamente para evidencia de hiperplasia antral y obstrucción de la salida gástrica.

La infusión de Alprostadil debe realizarse en el menor tiempo y a la dosis más baja que produzca el efecto deseado.

Los riesgos de las infusiones a largo plazo de Alprostadil deben considerarse contra las posibles ventajas que puedan derivarse de su administración en infantes críticamente enfermos.

**Efectos indeseables:**

**Sistema Nervioso Central:**

Se ha reportado apnea en cerca del 12 % de los neonatos tratados.

Otras reacciones adversas reportadas han sido fiebre en cerca del 14 % de los pacientes y convulsiones en cerca del 4 %.

Las reacciones adversas siguientes se han reportado en menos del 1 % de los pacientes: sangramiento cerebral, hiperextensión del cuello, hiperirritabilidad, hipotermia, temblores, letargo y rigidez.

#### Sistema Cardiovascular:

Las reacciones adversas más comunes reportadas han sido sonrojo en cerca del 10 % de los pacientes (más común después de una dosis intraarterial), bradicardia en cerca del 7 %, hipotensión en cerca del 4 %, taquicardia en cerca del 3 %, paro cardíaco en cerca del 1 % y edema en cerca del 1 %.

Las reacciones siguientes se han reportado en menos del 1 % de los pacientes: fallo cardíaco congestivo, hiperemia, bloqueo cardíaco de segundo grado, espasmo del infundíbulo ventricular derecho, taquicardia supraventricular y fibrilación ventricular.

#### Sistema Respiratorio:

Las siguientes reacciones se han reportado en menos del 1 % de los pacientes: bradipnea, sibilante bronquial, hipercapnia, depresión respiratoria, distress respiratorio y taquicardia.

#### Sistema Gastrointestinal:

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas han sido diarrea en cerca del 2 % de los pacientes.

Las reacciones siguientes se han reportado en menos del 1 % de los pacientes: regurgitación gástrica e hiperbilirrubinemia.

#### Sistema Hematológico:

Los eventos hematológicos reportados más frecuentemente han sido coagulación intravascular diseminada en cerca del 1 % de los pacientes.

Los eventos siguientes se han reportado en menos del 1 % de los pacientes: anemia, sangramiento y trombocitopenia.

#### Sistema Excretor:

Anuria y hematuria se han reportado en menos del 1 % de los pacientes.

#### Sistema Esquelético:

Se ha reportado proliferación cortical de los huesos largos.

#### Misceláneos:

Se ha reportado sepsis en cerca del 2 % de los pacientes. Se ha reportado peritonitis en menos del 1 % de los pacientes.

Hipocaliemia se ha reportado en cerca del 1 %, hipoglucemia e hipercaliemia se han reportado en menos del 1 % de los pacientes.

#### **Posología y modo de administración:**

La vía de administración preferida para Alprostadil es la infusión intravenosa continua en una vena grande.

Alternativamente, Alprostadil se puede administrar a través de la arteria umbilical mediante un catéter colocado en la abertura ductal.

Los incrementos en la pO<sub>2</sub> sanguínea fueron similares en los neonatos que recibieron el fármaco por las dos vías de administración.

La infusión se debe iniciar con 0.05 a 0.1 mcg de Alprostadil por kg de peso corporal por minuto.

La dosis inicial de 0.1 mcg de peso corporal por minuto es la recomendada, basada en ensayos clínicos; sin embargo, se ha reportado una respuesta clínica adecuada utilizando una dosis inicial de 0.05 mcg por kg de peso corporal por minuto.

Después de alcanzar una respuesta terapéutica ( $pO_2$  incrementada en infantes con flujo sanguíneo pulmonar restringido o incremento en presión sanguínea sistémica y del pH de la sangre en infantes con flujo sanguíneo sistémico restringido), se debe reducir la velocidad de infusión para proporcionar la dosificación más baja posible que mantenga la respuesta. Esto puede lograrse reduciendo la dosificación de 0.1 a 0.05 a 0.025 a 0.01 mcg por kg de peso corporal por minuto. Si la respuesta de 0.05 mcg por kg de peso corporal por minuto es inadecuada, la dosis puede incrementarse hasta 0.4 mcg por kg de peso corporal por minuto aunque, generalmente, las velocidades de infusión mayores no producen efectos.

Instrucciones para diluir:

Para preparar las soluciones para infusión diluir 1 ml de Alprostadil con Inyección de Cloruro de sodio o Inyección de Dextrosa. Alprostadil sin diluir puede interactuar con las paredes plásticas de las cámaras volumétricas de infusión provocando cambios en la apariencia de la cámara y originando una solución turbia. Si esto ocurriera debe reemplazarse la solución y la cámara volumétrica de infusión.

Cuando se utiliza una cámara volumétrica de infusión, debe añadirse primeramente en la cámara la cantidad apropiada de la solución intravenosa para infusión. Después se añade a la misma la solución de Alprostadil sin diluir, evitando el contacto directo de la solución sin diluir con las paredes de la cámara volumétrica de infusión.

Diluir hasta los volúmenes apropiados para el sistema de administración por bomba disponible. Preparar soluciones de infusión frescas cada 24 horas. Desechar cualquier solución que tenga más de 24 horas de preparada.

Diluciones de la Muestra y Velocidades de infusión para Suministrar una Dosis de 0.1 mcg por kilogramo de Peso Corporal por Minuto.

Añadir 1 Ampolleta (500 mcg) de Alprostadil a:	Concentración aproximada de la solución resultante (mcg/ml)	Velocidad de Infusión (ml/min por kg de peso corporal)
250 ml	2	0.05
100 ml	5	0.02
50 ml	10	0.01
25 ml	20	0.005

Ejemplo: Para suministrar 0.1 mcg/kg de peso corporal por minuto a un infante con peso de 2.8 kg, utilizando una solución de 1 ampolleta de Alprostadil en 100 ml de salina o dextrosa:  $0.02 \text{ ml/minuto por kg} \times 2.8 \text{ kg} = 0.056 \text{ ml/minuto}$  o  $3.36 \text{ ml/h}$ .

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han reportado interacciones medicamentosas entre Alprostadil y la terapia estándar en neonatos con flujo sanguíneo pulmonar o flujo sanguíneo sistémico restringidos.

La terapia estándar incluye antibióticos, tales como penicilina y gentamicina; vasopresores, como dopamina e isoproterenol; glucósidos cardíacos; y diuréticos, tales como furosemida.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Alprostadil no debe administrarse a mujeres embarazadas o durante el período de lactancia

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

Apnea, bradicardia, pirexia, hipotensión y sonrojo pueden ser signos de sobredosis del fármaco. Si ocurre bradicardia y apnea, discontinuar la infusión y aplicar el tratamiento médico apropiado. Debe tenerse precaución al reiniciar la infusión. Si ocurren pirexia o hipotensión, reducir la velocidad de la infusión hasta que los síntomas disminuyan. El sonrojo generalmente es el resultado de una colocación incorrecta del catéter intraarterial, por lo que debe colocarse de forma adecuada.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: C01EA01

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardíaca, Otros preparados para el corazón, Prostaglandinas.

Alprostadil (prostaglandina E1) se incluye en una familia de lípidos acídicos naturales con varios efectos farmacológicos. La vasodilatación, la inhibición de la agregación de las plaquetas y la estimulación del músculo liso intestinal y uterino se encuentran entre los efectos más notables. Dosis intravenosas de 1 a 10 mcg de alprostadil por kg de peso corporal reducen la presión sanguínea en los mamíferos por disminución de la resistencia periférica. Los incrementos reflejos en el volumen cardíaco y ritmo acompañan la reducción de la presión sanguínea. El músculo liso del *ductus arteriosus* es especialmente sensible al alprostadil y tiras del *ductus* de corderos se relajan marcadamente en presencia del fármaco. Además, la administración de alprostadil reabrió el *ductus* cerrado de ratas, conejos y corderos recién nacidos. Estas observaciones condujeron a la investigación del alprostadil en infantes con defectos congénitos que restringían el flujo sanguíneo pulmonar o sistémico y que dependían de un *ductus arteriosus* específico para la oxigenación adecuada de la sangre y una perfusión corporal baja.

En infantes con flujo sanguíneo pulmonar restringido, cerca del 50 % respondieron a la infusión de alprostadil con un aumento al menos de 10 torr en el pO<sub>2</sub> sanguíneo (aumento medio de cerca de 14 torr y aumento medio en la saturación de oxígeno cercano al 23 %). De forma general, los pacientes que respondieron mejor tenían un pO<sub>2</sub> sanguíneo bajo antes de tratamiento y tenían 4 días de edad o menos.

En los infantes con flujo sanguíneo sistémico restringido, el alprostadil aumentó a menudo el pH en los que tenían acidosis, presión arterial sistémica incrementada y disminución de la relación de la presión pulmonar arterial a la presión aórtica.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La infusión de alprostadil debe ser continua porque se metaboliza muy rápidamente. Cerca del 80 % del alprostadil circulante se puede metabolizar en un paso a través de los pulmones, principalmente  $\beta$  y  $\omega$ -oxidación. Los metabolitos son excretados fundamentalmente por los riñones y la excreción es casi completa dentro de las 24 horas después de su administración,

No se ha encontrado alprostadil sin cambios en la orina y no existe evidencia de que el alprostadil o sus metabolitos se retengan en los tejidos.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de enero de 2022.