

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ALPROSTADIL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	0,500 mg/ mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar con 1 mL. Estuche por 10 bulbos de vidrio ámbar con 1 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD, Mumbai, India.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPHARMA PVT. LTD, Mumbai, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-13-041-C01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	27 de marzo de 2013
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Alprostadil	0,500 mg*
*Se adiciona un 5 % de exceso	
Alcohol absoluto c.s.p.	1,0 mL
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

Alprostadil Inyección 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<sub>2</sub> previos al tratamiento; es decir, los pacientes con valores de pO<sub>2</sub> bajos responden mejor y los pacientes con valores de pO<sub>2</sub> de 40 torr o más generalmente tienen poca respuesta.

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

**Contraindicaciones:**

Ninguna

**Precauciones:**

Cerca del 10 al 12 % de los neonatos con defectos congénitos del corazón experimentan apnea cuando son tratados con la inyección de Alprostadil. La apnea se observa más a menudo en los neonatos que pesan menos de 2 kg al nacer y aparece generalmente durante la primera hora de la infusión del fármaco. Por lo tanto, durante el tratamiento se debe monitorear el estado respiratorio y utilizar la inyección de Alprostadil donde se encuentre disponible ayuda de ventilación inmediata.

Estudios patológicos del ductus arteriosus y de las arterias pulmonares de infantes tratados con Prostaglandina E<sub>1</sub> han evidenciado cambios histológicos compatibles con un efecto de debilitamiento sobre estas estructuras. Se desconoce la especificidad o la relevancia clínica de estos resultados.

En perros y neonatos se ha reportado la proliferación cortical de los huesos largos durante infusiones a largo plazo de Alprostadil. La proliferación cortical en infantes experimentó regresión después del retirar el fármaco.

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

Alprostadil Inyección no debe utilizarse en neonatos con síndrome de distress respiratorio (enfermedad de membrana hialina). Debe realizarse un diagnóstico diferencial entre el síndrome de distress respiratorio y la enfermedad cianótica del corazón (flujo sanguíneo pulmonar restringido). Si las instalaciones para el diagnóstico completo no se encuentran disponibles inmediatamente, el diagnóstico debe basarse en la presencia de cianosis (pO<sub>2</sub> menor de 40 torr) y evidencia de flujo sanguíneo pulmonar restringido mediante rayos-X.

**Monitoreo 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 perceptiblemente, la velocidad de infusión debe reducirse inmediatamente.

En infantes con flujo pulmonar sanguíneo restringido, la eficacia del Alprostadil Inyección 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 el pH de la sangre.

**Carcinogenicidad y fertilidad:**

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

Alprostadil (PGE<sub>1</sub>) debe administrarse solamente por personal calificado y en instalaciones en las cuales los pacientes pediátricos puedan recibir o tengan acceso a cuidados intensivos pediátricos.

Precauciones farmacéuticas:

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para partículas materiales y decoloración antes de su administración, siempre y cuando el envase lo permita.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Advertencias:

NOTA: Alprostadil Inyección debe diluirse antes de su administración.

La administración de Alprostadil Inyección 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 Inyección a las dosis recomendadas por más de 120 horas deben ser monitoreados estrechamente para evidencia de hiperplasia antral y obstrucción de la salida gástrica.

La infusión de Alprostadil Inyección 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 Inyección 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 ataques en cerca del 4 %. Las reacciones adversas siguientes se han reportado en menos del 1 % de los pacientes: sangrado cerebral, hiperextensión del cuello, hiperirritabilidad, hipotermia, nerviosismo, 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 taquipnea.

#### 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, sangrado 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 Inyección es la infusión intravenosa continua en una vena grande. Alternativamente, Alprostadil Inyección 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 (torr) han sido 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 en base a 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 que se alcance una respuesta terapéutica (pO<sub>2</sub> 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 mayores.

#### Instrucciones para diluir:

Para preparar las soluciones para infusión diluir 1 mL de Alprostadil Inyección con

Inyección de Cloruro de sodio I.P. o Inyección de Dextrosa I.P. Alprostadil Inyección 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 Inyección 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 frescas de infusión 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/kg de Peso Corporal por Minuto.

Añadir 1 Bulbo (500 mcg) de Alprostadil a :	Concentración aproximada de la solución resultante (mcg/mL)	Velocidad de Infusión (mL/min/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 administrar 0.1 mcg/kg de peso corporal por minuto a un infante con peso de 2.8 kg, utilizando una solución de 1 mL de Alprostadil Inyección (500 mcg/mL), en 100 mL de Salina o Dextrosa: VELOCIDAD DE INFUSIÓN = 0.02 mL/min por kg x 2.8 kg = 0.056 mL/min o 3.36 mL/h.

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

No se han reportado interacciones medicamentosas entre Alprostadil Inyección y la terapia estándar de neonatos con flujo sanguíneo pulmonar restringido o flujo sanguíneo sistémico restringido. La terapia estándar incluye antibióticos, tales como Penicilina y Gentamicina; vasopresores, como Dopamina e Isoproterenol; Glicósidos Cardíacos; y diuréticos, como la Furosemida.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

No existe información sobre la categoría de riesgo en el embarazo. No debe utilizarse.

Madres lactantes: No procede

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

No procede.

**Sobredosis:**

Apnea, bradicardia, pirexia, hipotensión y sonrojo pueden ser signos de sobredosis. 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:**

ATC: C01EA01 Prostaglandinas

Alprostadil (prostaglandina E<sub>1</sub>) se incluye en una familia de lípidos ácidos 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 cardiaco 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 de Alprostadil. 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.

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 β- y ω-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.

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

Ver Farmacodinamia.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2019.