

ALPROSTADIL 20mcg/mL – 1mL

APRESENTAÇÃO

Ampola incolor

Solução injetável estéril

Uso intravenoso ou intra-arterial

USO RESTRITO A HOSPITAIS

COMPOSIÇÃO

Alprostadil

Veículo qsp (álcool absoluto, água destilada)

INDICAÇÃO

O alprostadil é indicado no tratamento de doença arterial oclusiva crônica (deficiência de circulação nos membros inferiores) nos estágios III e IV, (classificação de Fontaine). O estágio I corresponde a pacientes assintomáticos, o estágio II a claudicação intermitente arterial. O estágio III descreve pacientes com DOAP (doença obstrutiva arterial periférica) severa com dor em repouso e o estágio IV descreve pacientes com lesões tróficas (úlceras ou gangrena).

A administração endovenosa para portadores de doença arterial oclusiva crônica estágio IV não é recomendada.

Atua promovendo a dilatação dos vasos acometidos por obstruções severas, melhorando as condições circulatórias e a oxigenação dos tecidos.

É indicado para terapia paliativa, não definitiva, de manutenção da patência do ductus arteriosus até que a cirurgia paliativa ou corretiva seja efetuada em neonatos que apresentem malformação cardíaca e que dependem de um ductus patente para sobreviver. Tais malformações cardíacas incluem: atresia pulmonar, estenose pulmonar, atresia tricúspide, tetralogia de Fallot, interrupção do arco aórtico, coarctação da aorta ou transposição dos grandes vasos com ou sem outras anomalias.

Este medicamento somente deve ser utilizado por profissionais habilitados com experiência no tratamento de doenças vasculares.

MECANISMO DE AÇÃO

O Alprostadil (Prostaglandina E1) é um composto que faz parte de uma família de ácidos graxos de ocorrência natural e que possuem diversos efeitos farmacológicos. Vasodilatação, inibição da agregação plaquetária e estímulos da musculatura lisa intestinal e uterina estão entre alguns destes efeitos mais notáveis. Doses intravenosas de 1 a 10mcg de Alprostadil por quilograma de peso corporal reduzem a pressão sanguínea em mamíferos através do decréscimo da resistência periférica. O reflexo aumenta na saída cardíaca e a taxa acompanha a redução na pressão arterial.

A musculatura lisa do ductus arteriosus é especialmente sensível ao Alprostadil, e estudos in vitro com secções tissulares de ductus arteriosus de cordeiro apresentaram relaxamento marcante na presença do fármaco.

Adicionalmente, a administração de alprostadil reabriu os ductus fechados de ratos, coelhos e cordeiros recém-nascidos. Estas observações levaram à investigação do alprostadil em crianças com

malformações congênitas que restringiam o fluxo sanguíneo pulmonar ou sistêmico e que dependiam de um ductus arteriosus patente para a adequada oxigenação sanguínea e redução da perfusão corpórea.

Portanto, atua promovendo a dilatação dos vasos acometidos por obstruções severas, melhorando as condições circulatórias e a oxigenação dos tecidos.

Propriedades farmacocinéticas:

O alprostadil deve ser infundido continuamente, pois é rapidamente metabolizado. Cerca de 80% do alprostadil circulatório pode ser metabolizado em um passo através dos pulmões, primeiramente pela beta e ômega-oxidação. Os metabólitos são excretados primeiramente pelos rins, e a excreção está essencialmente completa em 24 horas após administração. Não foi encontrado fármaco inalterado na urina, e não há evidência de retenção tissular do alprostadil ou de seus metabólitos.

CONTRAINDICAÇÃO

Hipersensibilidade ao alprostadil ou outros componentes da fórmula.

Não deve ser administrado em:

- Pacientes com insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas ou doença cardíaca coronariana inadequadamente tratadas;
- Pacientes que tenham tido um infarto agudo do miocárdio;
- Pacientes com suspeita de edema ou infiltração pulmonar ou com distúrbio obstrutivo crônico severo de ventilação.
- Pacientes com doença hepática.
- Pacientes portadores de úlceras gastrintestinais agudas, devido ao risco de hemorragias.

O Alprostadil não deve ser administrado em gestantes ou mulheres em fase de lactação.

ADVERTÊNCIAS / PRECAUÇÕES

ATENÇÃO: Apneia ocorre em cerca de 10 a 12% dos neonatos com doenças cardíacas congênitas que se encontram em tratamento com o alprostadil. A apneia é observada mais frequentemente em neonatos com menos de 2 kg no momento do nascimento e usualmente surge durante a primeira hora de infusão. Deste modo, deve-se monitorar o estado respiratório durante o tratamento, e o alprostadil injetável deve apenas ser utilizado onde assistência respiratória for disponível.

NOTA: O Alprostadil injetável deve ser diluído antes do uso.

A administração de alprostadil injetável em neonatos pode resultar em obstrução da saída gástrica devido a hiperplasia antral. Este efeito parece estar relacionado à duração da terapia e a doses cumulativas do fármaco. Neonatos que recebem alprostadil injetável nas doses recomendadas por mais de 120 horas devem ser cuidadosamente monitorados para evidência de hiperplasia antral e obstrução da saída gástrica.

O alprostadil injetável deve ser infundido pelo menor tempo possível e na dose mais baixa possível para produzir os efeitos desejados. Os riscos de terapia longa com alprostadil injetável devem ser avaliados em relação aos benefícios possíveis auferidos por neonatos em estado crítico com referência à sua administração

Monitoração necessária:

Em todos os neonatos, a pressão arterial deve ser monitorada intermitentemente pelo cateter de artéria umbilical. auscultação ou transdutor Doppler. *Se a pressão arterial cair significativamente, diminuir imediatamente a taxa de infusão.*

Em crianças com fluxo sanguíneo pulmonar restrito, a medida da eficácia da infusão de alprostadil deve ser efetuada pela monitorização da melhoria da oxigenação sanguínea. Em neonatos com fluxo sanguíneo sistêmico reduzido, medir a eficácia pelo monitoramento da pressão sanguínea sistêmica e do pH do sangue.

Pacientes que apresentem propensão à insuficiência cardíaca ou doença cardíaca coronariana devem ser mantidos sob vigilância hospitalar durante um dia após o tratamento com Alprostadil.

Recomenda-se monitorizações frequentes das funções cardiovasculares do paciente.

Pacientes com edema periférico e disfunção renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dl) devem ser monitorados da mesma forma.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações medicamentosas entre o alprostadil injetável e as terapias padrão utilizadas em neonatologia em neonatos com fluxo sanguíneo restrito pulmonar ou sistêmico. A terapia padrão inclui antibióticos, como penicilina e gentamicina; vasopressores, como dopamina e isoproterenol; glicosídeos cardioativos e diuréticos como furosemda.

– Anticoagulantes, principalmente a heparina; inibidores de agregação de plaquetas; trombolíticos: Estes medicamentos podem causar interferências com a coagulação do sangue, o uso concomitante com Alprostadil pode aumentar o risco de hemorragia.

– Simpatomiméticos, alfa adrenérgicos, em especial de metaraminol, epinefrina e fenilefrina: Estes medicamentos podem reverter o efeito de vasodilatação de Alprostadil.

– Vasodilatadores, outros: Uso concomitante com Alprostadil pode aumentar o risco de efeitos secundários associados a vasodilatação tais como hipotensão.

REAÇÕES ADVERSAS

Sistema Nervoso Central: Apnéia foi relatada em cerca de 12% dos neonatos. Outras reações adversas observadas foram: febre em cerca de 14% dos pacientes tratados e colapsos em cerca de 4%.

As seguintes reações foram relatadas em menos de 1% dos pacientes: sangramento cerebral, hiperextensão do pescoço, hiperirritabilidade, hipotermia, tremores, letargia e hiperatividade. Cefaleia, estados de confusão e convulsões de origem cerebral podem ocorrer.

Sistema Cardiovascular: As reações adversas mais comumente relatadas incluem rubor em cerca de 10% dos casos (mais comum após dose intra-arterial), bradicardia em cerca de 7%, hipotensão em cerca de 4%, taquicardia em cerca de 3%, insuficiência cardíaca em cerca de 1% e edema em cerca de 1%. As seguintes reações foram relatadas em menos de 1% dos pacientes: insuficiência cardíaca congestiva, hiperemia, bloqueio cardíaco de segundo grau, choque, espasmo do infundíbulo do ventrículo direito, taquicardia supraventricular e fibrilação ventricular.

Sistema Respiratório: As seguintes reações foram relatadas em menos de 1% dos pacientes: bradipneia, espasmo brônquico, hipercapnia, depressão respiratória, insuficiência respiratória e taquipneia.

Sistema Gastrointestinal: As reações mais comuns relatadas foram diarreia, náuseas e vômitos em cerca de 2% dos pacientes. As seguintes reações ocorreram em menos de 1% dos pacientes: regurgitação gástrica e hiperbilirrubinemia.

Sistema Hematológico: O evento hematológico mais comum relatado foi coagulação intravascular disseminada em cerca de 1% dos pacientes. Os seguintes eventos foram relatados em menos de 1% dos pacientes: anemia, sangramento, trombocitopenia, leucopenia e leucocitose.

Sistema Excretor: Anúria e hematúria foram relatados em menos de 1% dos pacientes.

Sistema Esquelético: Foi relatada proliferação cortical dos ossos longos.

Pele e Tecido subcutâneo: dor, eritema e edema frequentemente ocorrem no membro recebendo a infusão durante a administração intra-arterial. Sintomas similares também ocorrem com a administração intravenosa. Esses efeitos são devidos à droga ou à punção, desaparecem quando a dose é reduzida ou quando a infusão é interrompida. Podem ocorrer, raramente, reações alérgicas: hipersensibilidade cutânea como rash, desconforto em articulações, reações febris, transpiração, calafrios e anafilaxia/ reações anafiláticas.

Miscelânea: Sepses foi relatada em cerca de 2% dos pacientes. Peritonite foi relatada em menos de 1% dos pacientes. Hipocalemia foi relatada em cerca de 1% e hipoglicemia e hipercalemia foram relatadas em menos de 1% dos pacientes.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento necessita sempre de um profissional de saúde habilitado para sua aplicação conforme as orientações dadas pelo médico.

Depois de abertas, as ampolas de alprostadil devem ser utilizadas imediatamente no preparo das soluções de infusão. Preparar soluções novas a cada 24 horas. **DESCARTAR QUALQUER SOLUÇÃO COM MAIS DE 24 HORAS.**

Neonatologia: Iniciar a infusão com 0,05 a 0,1mcg de alprostadil por kg de peso corporal por minuto. Uma dose inicial de 0,1mcg/kg/minuto é a dose inicial recomendada baseada em estudos clínicos; todavia, a resposta clínica adequada foi relatada utilizando-se 0,05mcg/kg/minuto. Após uma resposta terapêutica ser obtida (aumento da pO₂ em neonatos com fluxo sanguíneo pulmonar restrito ou pressão sanguínea sistêmica e pH do sangue em crianças com fluxo sanguíneo sistêmico restrito), reduzir a taxa de infusão para fornecer a dose mais baixa possível que mantenha a resposta. Isto pode ser obtido através da redução da dose de 0,1 a 0,05 a 0,025 a 0,01 mcg/kg/minuto. Se a resposta a 0,05 mcg/kg/minuto for inadequada, a dose pode ser elevada até 0,4 mcg/kg/minuto, embora, geralmente, taxas de infusão mais elevadas não produzam efeitos maiores.

Terapia intra-arterial: 10mcg de alprostadil, diluído em solução fisiológica, em 60 a 120 minutos, em bomba de infusão. Na infusão através de cateter de demora, recomenda-se uma dosagem de 0,1 a 0,6 mcg/kg/min, administrada com bomba de infusão por 12 horas.

Terapia intravenosa: 40mcg de alprostadil, diluído em solução fisiológica, por 2 horas.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em sua embalagem original.

O alprostadil deve ser armazenada sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Observar o prazo de uso, que é de 06 meses após a data de fabricação.

Depois de abertas, as ampolas de alprostadil devem ser utilizadas imediatamente no preparo das soluções de infusão. **DESCARTAR QUALQUER SOLUÇÃO COM MAIS DE 24 HORAS.**

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

SUPERDOSE

Apneia, bradicardia, febre, hipotensão e rubor podem ser sintomas de superdosagem. Se apneia ou bradicardia ocorrerem, descontinuar a infusão, e providenciar tratamento médico apropriado. Deve-se ter cuidado na reinstalação da infusão. Se febre ou hipotensão ocorrerem, reduzir a taxa de infusão até que estes sintomas desapareçam. Rubor é geralmente resultado de colocação incorreta do cateter intra-arterial, nestes casos, reposicionar o cateter.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunton, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed
2. Martindale (The Complete drug reference). Alprostadil, 36ed. p. 2183

FABRICANTE

Citopharma Manipulação de Medicamentos Especiais LTDA.

Rua: Padre Rolim, nº 531 - Bairro: Santa Efigênia – Belo Horizonte / MG.

Cep: 30.130-090 CNPJ nº 01.640.262/0001-83

Fone: (31) 3115-6000; Fax: (31) 3115-6002.

Farm. Resp.: Lucas de Melo Gonçalves Pereira - CRF/MG: 41.394

SAC: (31) 3115-6000

sac@citopharma.com.br