

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prostin Vr 0,5 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mililitro da solução injetável de Prostin Vr contém 0,5 mg de alprostadilo (prostaglandina E₁)

Excipiente com efeito conhecido:

Prostin Vr contém 790 mg de etanol anidro em cada ampola de 1 ml, que é equivalente a 790 mg/ml (79% m/v).

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prostin Vr está indicado na terapêutica paliativa não definitiva da manutenção temporária da funcionalidade do canal arterial, até que se possa proceder à cirurgia corretiva ou paliativa em recém-nascidos com anomalias cardíacas congênitas, e que cuja sobrevivência esteja dependente da funcionalidade do canal arterial. As malformações cardíacas congênitas incluem, embora não estejam limitadas a: atresia mitral, atresia pulmonar, estenose pulmonar, atresia tricúspida, tetralogia de Fallot, interrupção do arco aórtico, coarctação da aorta e transposição dos grandes vasos, associada ou não a outras malformações.

4.2 Posologia e modo de administração

A via de administração preferencial para a administração do alprostadilo é a perfusão intravenosa contínua numa veia de grande calibre.

Como alternativa, o fármaco pode ser administrado por meio de cateter na artéria umbilical, de modo que a extremidade do cateter seja colocada junto da abertura do canal. O aumento de oxigenação sanguínea (pO₂) é semelhante em ambas as vias de administração.

A perfusão inicia-se normalmente com uma dose de 0,05 a 0,1 microgramas de alprostadilo por quilograma de peso corporal, por minuto. Foram obtidos aparentemente bons resultados com doses iniciais mais baixas que as referidas, mas esta experiência revelou alguma ambiguidade. Foi obtida uma maior experiência com valores de 0,1 microgramas/kg/min. Após a obtenção de uma resposta terapêutica (um aumento de pO₂ nos recém-nascidos com circulação pulmonar restrita ou um aumento na pressão sanguínea sistémica e de pH sanguíneo nos recém-nascidos com circulação sistémica restrita), o grau de perfusão deve ser reduzido para o valor mais baixo possível, mas que permita manter a resposta terapêutica adequada.

No caso da dose inicial (0,1 microgramas/kg/minuto) ser inadequada, esta deve ser cuidadosamente aumentada até 0,4 microgramas/kg/minuto. Contudo, normalmente doses mais elevadas não produzem efeitos superiores.

Devido à sua instabilidade, o alprostadilo deve ser conservado no frigorífico a 2-8°C. Devem preparar-se as diluições de alprostadilo diariamente e usá-las no prazo de 24 horas. Não se devem usar diluições com mais de 24 horas.

Devido às baixas concentrações de alprostadilo a utilizar, apresentamos seguidamente um quadro auxiliar das diluições.

Diluir a quantidade de alprostadilo pretendida com soro fisiológico estéril ou com dextrose estéril, para injetáveis. Se o Prostin Vr, solução injetável não diluída estiver em contacto direto com o recipiente de plástico podem ser cedidas das paredes laterais plasticizantes. A solução pode tornar-se turva e o aspeto do recipiente modificar-se. Se tal ocorrer, a solução deve ser rejeitada e o recipiente de plástico deve ser substituído. Este fenómeno parece ser dependente da concentração. Para minimizar a possível turvação, o Prostin Vr deve ser diretamente adicionado à solução de perfusão intravenosa evitando o contacto da solução de perfusão com as paredes do recipiente de plástico. Deve diluir-se para os volumes apropriados ao sistema de aplicação que se vai utilizar.

As seguintes concentrações de alprostadilo (microgramas/ml) são obtidas por adição dos teores de alprostadilo de 100, 250 e 500 microgramas, a diversos volumes de diluente:

Volume total	Microgramas de alprostadilo adicionados		
	100 microgramas (0,2 ml)**	250 microgramas (0,5 ml)**	500 microgramas (1 ml)**
250 ml	0,4	1,0	2,0
100 ml	1,0	2,5	5,0
50 ml	2,0	5,0	10,0
25 ml	4,0	10,0	20,0

** Volume da ampola

$$\text{Taxa de perfusão (ml/h)} = \frac{\text{Dose (microgramas/kg/min)} \times \text{peso do doente (kg)} \times 60 \text{ (min/h)}}{\text{Concentração final a ser utilizada (microgramas/ml)}}$$

EXEMPLO: Para administrar 0,1 microgramas/kg/minuto a um recém-nascido de 2,8 kg de peso e usando uma concentração final de alprostadilo de 5 microgramas/ml:

$$\text{Taxa de perfusão} = \frac{0,1 \text{ microgramas/kg/minuto} \times 2,8 \text{ kg} \times 60 \text{ min/h}}{5 \text{ microgramas/ml}} = 3,36 \text{ ml/h}$$

População pediátrica

Prostin Vr contém uma quantidade de etanol que pode afetar as crianças (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa (alprostadilo) ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O alprostadilo deve ser administrado apenas por pessoal médico bem treinado e em locais com acesso a unidades pediátricas de cuidados intensivos.

Cerca de 10-12% dos recém-nascidos com anomalias cardíacas congénitas, quando tratados com alprostadilo, podem entrar em apneia. A apneia é mais frequente nos recém-nascidos, especialmente os que apresentam à nascença um peso inferior a 2,0 kg, e normalmente aparece durante a primeira hora de perfusão do fármaco. Assim, o alprostadilo só deve ser usado em serviços que disponham de assistência ventilatória imediata.

Prostin Vr deve ser perfundido no intervalo de tempo mais curto e na menor dose que permita manter a resposta terapêutica adequada. Quando administrado a crianças em estado crítico, deve ser avaliado o risco de uma administração de alprostadilo durante um período de tempo prolongado em relação aos possíveis benefícios que daí possam advir da sua administração.

Estudos patológicos dos canais arteriais e artérias pulmonares das crianças tratadas com prostaglandina E₁, revelaram alterações histológicas relacionadas com o efeito debilitante nestas estruturas. A relevância clínica ou específica destes resultados não é conhecida.

A proliferação cortical dos ossos longos tem sido referida em recém-nascidos, durante uma perfusão prolongada de alprostadilo (PEG1). A proliferação cortical nas crianças regrediu após a suspensão do tratamento.

Uma vez que a prostaglandina E₁ é um potente inibidor da agregação plaquetária, o alprostadilo deve ser utilizado com precaução em recém-nascidos (e bebês) com tendências hemorrágicas.

O alprostadilo não deve ser usado nos recém-nascidos (ou bebês) com síndrome de insuficiência respiratória (doença da membrana hialina). Deve fazer-se sempre um diagnóstico diferencial entre a síndrome de insuficiência respiratória e a doença cardíaca cianótica (fluxo sanguíneo pulmonar diminuído). No caso de não se poder fazer um diagnóstico completo, este deve ser baseado na presença de cianose (pO₂ inferior a 40 mmHg) e por evidência radiográfica de circulação sanguínea pulmonar restrita.

A pressão arterial deve ser intermitentemente monitorizada por cateterização da artéria umbilical, por auscultação, ou com um transdutor de Doppler. Se a pressão arterial baixar significativamente, a taxa de perfusão deve diminuir imediatamente.

Foi relatado enfraquecimento da parede do canal arterial e da artéria pulmonar, particularmente durante a administração prolongada.

A administração de alprostadilo a recém-nascidos (ou bebês) pode originar uma obstrução secundária do canal gástrico a uma hiperplasia antral. Este efeito parece estar relacionado com a duração da terapêutica e dose cumulativa do fármaco. Os recém-nascidos (ou bebês) que estão a receber alprostadilo nas doses recomendadas por mais de 120 horas devem ser cuidadosamente monitorizados para evidenciar a hiperplasia antral e a obstrução do canal gástrico.

Em recém-nascidos (ou bebês) com fluxo sanguíneo pulmonar diminuído, o aumento da oxigenação sanguínea é inversamente proporcional aos valores anteriores de pO₂; ou seja, doentes com valores pO₂ baixos (inferiores a 40 mmHg) respondem melhor, e os doentes com valores elevados de pO₂ (superiores a 40 mmHg) têm normalmente uma resposta mínima. Em recém-nascidos (ou bebês) com fluxo sanguíneo pulmonar diminuído, a determinação da eficácia do

alprostadilo é feita por monitorização do aumento de oxigenação sanguínea. Em recém-nascidos (ou bebês) com fluxo sanguíneo sistémico diminuído a determinação da eficácia é feita por monitorização do aumento da pressão sanguínea sistémica e o pH do sangue.

Informação sobre o excipiente

Cada ampola de 1 ml de Prostin Vr contém 790 mg de etanol anidro (ver secção 2), que é equivalente a menos de 20 ml de cerveja ou 8 ml de vinho.

Um exemplo de exposição ao etanol com base numa taxa de infusão de 0,1 µg/kg/min aplicada durante 24 h (ver secção 4.2) é o seguinte:

A administração de 0,576 ml deste medicamento a uma criança com 1 mês de idade e que pese 2 kg iria resultar numa exposição de 227,52 mg/kg de etanol, o que pode causar um aumento na concentração de álcool no sangue de cerca de 37,9 mg/100 ml.

Para comparação, num adulto que beba um copo de vinho ou 500 ml de cerveja, a concentração de álcool no sangue será provavelmente cerca de 50 mg/100 ml.

É provável que o teor de etanol nesta preparação afete as crianças. Estes efeitos podem incluir sonolência e alterações no comportamento.

Como este medicamento é administrado de forma lenta durante 24 horas, os efeitos do etanol podem ser reduzidos (ver secção 4.2).

A administração concomitante com medicamentos que contenham p. ex. propilenoglicol ou etanol pode levar à acumulação de etanol e induzir efeitos adversos, particularmente em crianças pequenas com baixa ou imatura capacidade metabólica.

O teor em etanol deste medicamento deve ser considerado cuidadosamente nos seguintes grupos de doentes, que podem ter um risco superior de efeitos indesejáveis relacionados com o etanol:

- Doentes com doença hepática
- Doentes com epilepsia

A quantidade de etanol presente neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se conhecem interações medicamentosas entre o alprostadilo e a terapêutica padrão utilizada em recém-nascidos (ou bebês) com malformações cardíacas congénitas.

A terapêutica padrão inclui antibióticos, como é o caso da penicilina ou gentamicina; vasopressores como a dopamina ou isoproterenol; glicósidos cardíacos e diuréticos como a furosemida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não aplicável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentemente observadas com a perfusão de alprostadilo nos recém-nascidos (e bebés) com malformação cardíaca congénita ducto-dependente tratados com alprostadilo, estão relacionadas com os efeitos farmacológicos deste fármaco.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e relatados durante o tratamento com alprostadilo (436 recém-nascidos tratados) com as seguintes frequências:
Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipocaliemia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Convulsões
Cardiopatias	Frequentes	Bradycardia, hipotensão, taquicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Apneia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia
	Pouco frequentes	Obstrução gástrica, hipertrofia da mucosa gástrica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Exostoses
Vasculopatias	Pouco frequentes	Fragilidade vascular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia passageira
	Frequentes	Vasodilatação cutânea (rubor)*

* É a única reação adversa diretamente relacionada com a via de administração, sendo mais frequente quando se usa a via intra-arterial.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Apneia, bradicardia, pirexia, hipotensão e rubor podem ser sinais de sobredosagem. Se ocorrer apneia ou bradicardia, a perfusão deve ser interrompida, instituindo-se tratamento médico apropriado. Devem tomar-se precauções se o tratamento for reiniciado. Se ocorrer pirexia ou hipertensão, o grau de perfusão deve reduzir-se até estes sintomas desaparecerem. O rubor deve-se normalmente a uma colocação incorreta do cateter intra-arterial e corrige-se normalmente com a recolocação da ponta do cateter.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.3.1.4 – Sangue, Anticoagulantes e antitrombóticos, Anticoagulantes, Antiagregantes plaquetários, código ATC: C01EA01

O alprostadilo (prostaglandina E₁) pertence a uma família de lípidos ácidos, derivados do ácido araquidónico, os quais exercem vários efeitos farmacológicos, nomeadamente a nível vasomotor, metabólico e efeito celular na circulação pulmonar e coronária. Os efeitos mais notáveis incluem vasodilatação, inibição da agregação plaquetária e estimulação da musculatura lisa intestinal e uterina. Doses de 1 a 10 microgramas de alprostadilo por kg de peso corporal, diminuem a pressão sanguínea nos mamíferos através da diminuição da resistência periférica.

A musculatura lisa do canal arterial é especialmente sensível ao alprostadilo verificando-se que há também um relaxamento acentuado de porções de canal arterial de ovelha. Para além disso, a administração de alprostadilo reabre o canal fechado em ratos, coelhos e ovelhas recém-nascidos.

Estas observações estimularam a investigação dos efeitos do alprostadilo em crianças com malformações congénitas que limitavam a circulação pulmonar ou sistémica e que necessitavam do canal arterial livre para uma oxigenação sanguínea adequada.

Cerca de 50% das crianças com circulação pulmonar limitada tiveram um aumento da pressão sanguínea de O₂ de 10 mmHg, quando tratadas com alprostadilo. Os doentes que responderam melhor ao tratamento tinham uma idade igual ou inferior a 4 anos e apresentavam uma baixa pressão sanguínea de O₂ no pré-tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Com base em estudos realizados em várias espécies animais conclui-se que a prostaglandina E₁, administrada por via intravenosa ou arterial, é rapidamente metabolizada e distribuída por todo o organismo, com exceção do SNC, onde a distribuição, apesar de detetável, é marcadamente reduzida.

Assim, o alprostadilo deve ser administrado por perfusão contínua já que sofre muito rapidamente metabolização.

As principais vias metabólicas e de eliminação da prostaglandina E₁ são provavelmente o pulmão, fígado e rim, os quais removem e metabolizam 40-95% do fármaco numa única passagem. Também outros tecidos possuem capacidade metabólica significativa, embora menor.

Os principais metabolitos encontrados no plasma, 15-oxo-prostaglandina E₁ e 13,14-di-hidro-15-oxo-prostaglandina E₁ são extensamente metabolizados por oxidação β e ω antes da excreção, a qual ocorre

principalmente por via renal. Têm sido poucos os metabolitos urinários da prostaglandina E₁ que se têm conseguido caracterizar, mas presume-se que sejam análogos dos metabolitos da prostaglandina E₂ e da prostaglandina F_{2α}, os quais foram relatados pormenorizadamente.

A excreção é praticamente completa ao fim de 24 horas de administração. Não foi encontrado alprostadilo inalterado na urina não havendo evidências de retenção tecidual do alprostadilo ou dos seus metabolitos.

Em três espécies animais – rato, coelho e ovelha – a atividade metabólica do pulmão de animais em final de gestação mostrou-se pelo menos tão eficaz quanto a dos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não indicam risco de mutagenicidade ou teratogenicidade. Os efeitos adversos observados nos estudos de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva ocorreram unicamente para doses excessivas por comparação às doses terapêuticas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Etanol anidro.

6.2 Incompatibilidades

As soluções diluídas de Prostin Vr devem ser perfundidas a partir de contentores de vidro ou plástico rígido, ou bolsas de perfusão em PVC. Se o Prostin Vr, solução injetável não diluída estiver em contacto direto com o recipiente de plástico podem ser cedidas das paredes laterais plasticizantes. Este fenómeno parece ser dependente da concentração.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Devem preparar-se as diluições diariamente e usá-las no prazo de 24 horas. Não se devem usar diluições com mais de 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

As soluções diluídas devem ser utilizadas no prazo de 24 horas.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A solução injetável de Prostin Vr encontra-se acondicionada em ampolas de vidro Tipo I com capacidade de 1 ml, em embalagens de 5 ampolas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8611806 – 5 unidades, solução injetável, 0,5 mg/1 ml, ampola de vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de abril de 1985
Data de revisão: 12 de abril de 2000
Data da última renovação: 12 de abril de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13 de setembro de 2021