

[INFORMACION CORPORATIVA DE PRODUCTO]

ALPROSTADIL (PGE₁)

Nombre Oficial del Producto en EUA: PROSTIN VR PEDIATRIC* Esterile Solution

Nombre Oficial Internacional del Producto: PROSTIN VR Solución Estéril

Aprobada por PSC 03/21/83. Última REVISION aprobada por U.L. 8/12/93.

LA INFORMACION CORPORATIVA DE PRODUCTO [CORPORATE PRODUCT STATEMENT] ES UNA DESCRIPCION DE AQUELLAS REIVINDICACIONES O AFIRMACIONES SOBRE UN PRODUCTO QUE DEBEN SER ABORDADAS EN TODO INSERTO DE LITERATURA DE PAIS, EXCEPTO CON LOS CAMBIOS APROBADOS POR EL VICEPRESIDENTE DE REGULATORY AFFAIRS FOR INTERNATIONAL INSERTS Y EL VICEPRESIDENTE DE UL CLINICAL DEVELOPMENT FOR DOMESTIC INSERTS. LA REDACCION PUEDE VARIAR PARA ADECUARSE A LAS PRACTICAS REGULATORIAS Y MEDICAS LOCALES, SIN EMBARGO TODA ASEVERACION DEBERA SER MEDICAMENTE ABORDADA EN CADA INSERTO DE PAIS A SATISFACCION DEL DIRECTOR MEDICO DE LA SUBSIDIARIA. EL CUMPLIMIENTO DE ESTAS DISPOSICIONES SERA VERIFICADO REGULARMENTE.

I. INDICACIONES

LAS SIGUIENTES INDICACIONES O USOS RECOMENDADOS POR LA COMPAÑIA UPJOHN CUENTAN CON INFORMACION DE SOPORTE EN ARCHIVO. TALES USOS O INDICACIONES PODRAN INCLUIRSE DE MANERA TOTAL O PARCIAL EN UN INSERTO DE LITERATURA DE UN PAIS, ATENDIENDO LOS REQUERIMIENTOS REGULATORIOS Y LAS BUENAS PRACTICAS MEDICAS LOCALES. NINGUNA INDICACION NO INCLUIDA EN ESTE DOCUMENTO PODRA REIVINDICARSE SIN PREVIO CONSENTIMIENTO ESPECIFICO POR ESCRITO DEL VICEPRESIDENTE, REGULATORY AFFAIRS FOR INTERNATIONAL INSERTS Y DEL VICE PRESIDENTE, DMA FOR DOMESTIC INSERTS.

El alprostadil (PGE₁) está indicado como terapia paliativa, no definitiva, de uso en el mantenimiento temporal de la luz de ductus arteriosus hasta que pueda ejecutarse cirugía correctiva o paliativa en neonatos que presenten una cardiopatía congénita ductus dependiente¹⁻⁶. Entre tales cardiopatías congénitas se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstas, la atresia mitral, atresia pulmonar, estenosis pulmonar, atresia tricúspidal, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, coartación de la aorta, transposición de los grandes vasos acompañados o no de otros defectos.

II. AFIRMACIONES RELACIONADAS CON PRECAUCIONES

TODAS LAS AFIRMACIONES DE PRECAUCION QUE APAREZCAN A CONTINUACION DEBERAN SER TENIDAS EN CUENTA EN EL INSERTO DE LITERATURA DEL PRODUCTO. EL FORMATO Y LA REDACCION PUEDEN CEÑIRSE A LAS PRACTICAS

* Escriba por favor el símbolo de marca registrada apropiado DEL PAIS, NO OBSTANTE, DEBERAN ABORDARSE ADECUADAMENTE TODOS LOS ASPECTOS. PUEDEN INCLUIRSE AFIRMACIONES DE PRECAUCION ADICIONALES A

DISCRECION DEL DIRECTOR MEDICO DE LA SUBSIDIARIA, SIN APROBACION CORPORATIVA PERO SI CON NOTIFICACION. TODA OMISION DE INFORMACION DEBERA CONTAR CON LA APROBACION DEL VICEPRESIDENTE, REGULATORY AFFAIRS FOR INTERNATIONAL INSERTS Y DEL VICEPRESIDENTE, DMA FOR DOMESTIC INSERTS..

Ocurre apnea en aprox. 10-12% de los neonatos con cardiopatías congénitas tratados con alprostadil (PGE₁)^{7,8}. La apnea se observa con mayor frecuencia en recién nacidos, especialmente en aquellos con pesos al nacer inferiores a 2.0 kg, y usualmente aparece durante la primera hora de infusión de la droga^{7,8}. Por lo tanto, alprostadil (PGE₁) deberá únicamente usarse cuando se encuentre a disposición de manera inmediata asistencia ventilatoria.

Los estudios patológicos de conductos arteriosos⁹ y arterias pulmonares¹⁰ de infantes tratados con prostaglandina E₁ ha revelado la presencia de cambios histológicos compatibles con un efecto debilitante en estas estructuras. Se desconoce la especificidad o la relevancia clínica de estos hallazgos¹⁷.

Se ha reportado proliferación cortical en los huesos largos en perros¹¹ y neonatos¹²⁻¹⁴ durante las infusiones de largo plazo de alprostadil (PGE₁). La proliferación cortical en infantes se revertió después del retiro de la droga¹³.

La administración de alprostadil (PGE₁) a neonatos puede dar como resultado obstrucción del orificio de salida gástrico secundaria a una hiperplasia antral. Este efecto parece estar relacionado con la duración de la terapia y la dosis acumulada de la droga. Aquellos neonatos que reciban durante más de 120 horas alprostadil (PGE₁) a las dosis recomendadas, deberán ser objeto de una estrecha vigilancia en busca de evidencias de hiperplasia antral y obstrucción del orificio de salida gástrico.^{18,19} El alprostadil (PGE₁) deberá infundirse en el transcurso del menor tiempo posible y a la dosis más baja que produzca los efectos deseados. Los riesgos de la infusión de largo plazo de alprostadil (PGE₁) deberá sopesarse contra los posibles beneficios que podrían obtener con la administración los infantes críticamente enfermos.

Deberá monitorearse intermitentemente la presión arterial mediante el uso de un catéter arteriumbilical, auscultación, o el uso de un transductor de Doppler. En caso de que caiga de manera significativa la presión arterial, deberá reducirse inmediatamente la velocidad de infusión.

Debido a que la prostaglandina E₁ es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria^{15,16}, el alprostadil (PGE₁) deberá usarse cautelosamente en neonatos que sufran tendencia a sangrar.

El alprostadil (PGE₁) no deberá usarse en neonatos con síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de membrana hialina). Deberá hacerse un diagnóstico diferencial entre el síndrome de dificultad respiratoria y la enfermedad cianótica cardíaca (flujo sanguíneo pulmonar restringido "enfermedad azul"). En el evento en que no se encuentren a disposición de manera inmediata medios diagnósticos adecuados, el diagnóstico deberá basarse en la presencia de cianosis (pO₂ inferior a 40 torr) y las evidencias radiológicas de las restricciones del flujo sanguíneo pulmonar.

No se han realizado estudios de largo plazo acerca de la carcinogenicidad y los efectos sobre la fertilidad.

Las pruebas de Ames y de Elución Alcalina no revelan potencial alguno para el desarrollo de mutagénesis.

Las siguientes afirmaciones están incluidas en el inserto de literatura de uso en los EUA, afirmaciones las cuales no deben considerarse como de obligatoria inclusión en los insertos de los demás países. La decisión de usar o no esta información en los insertos deberá tomarse con base en las prácticas médicas del país y en concordancia con la normativa de las entidades reguladoras locales:

Alprostadil (PGE₁) deberá ser administrado únicamente por personal médico entrenado y en instalaciones en las cuales los pacientes puedan recibir o tener acceso a cuidados intensivos pediátricos.

En infantes con flujo sanguíneo pulmonar restringido, el incremento en la oxigenación de la sangre es inversamente proporcional a los valores de pO₂ pre-tratamiento; esto es, los pacientes con valores bajos de pO₂ (menos de 40 torr) responden mejor, y pacientes con valores de pO₂ altos (mayores a 40 torr) usualmente revelan una pequeña respuesta^{2,7}.

En infantes con flujo sanguíneo pulmonar restringido, debe medirse la eficacia del alprostadil (PGE₁) mediante el monitoreo de la mejoría en la oxigenación de la sangre. En infantes con flujo sanguíneo sistémico restringido, debe medirse la eficacia mediante el monitoreo de la mejoría de la presión sanguínea sistémica y el pH sanguíneo.

No se han reportado interacciones medicamentosas entre alprostadil (PGE₁) y la terapia estándar empleada en neonatos con cardiopatías congénitas. La terapia estándar incluye la terapia con antibióticos, tales como penicilina o gentamicina; con vasopresores, tales como dopamina o isoproterenol; con glicósidos cardíacos; y la terapia con diuréticos, como la furosemida.

Reacciones Adversas: Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con la infusión de alprostadil (PGE₁) en neonatos con cardiopatías congénitas ducto dependientes estuvieron relacionadas con los efectos farmacológicos conocidos de la droga^{7,8}. De 436 neonatos tratados, ocurrió pirexia transitoria en el 13.8%, apnea 11.5%, bradicardia 6.7%, ataques epilépticos 4.1%, hipotensión 3.9%, taquicardia 2.8% y diarrea en el 2.6%⁷. La vasodilatación cutánea (enrojecimiento) (7-10%) fue el único evento adverso asociado con la ruta de administración, evento que ocurre con más frecuencia durante la administración intra-arterial^{7,8}.

Sobredosificación: Los signos de sobredosificación de la droga pueden ser, entre otros, apnea, bradicardia, pirexia, hipotensión y enrojecimiento. En caso de que ocurra apnea o bradicardia, la infusión deberá discontinuarse e instaurarse el tratamiento médico apropiado. Deberán tomarse precauciones en caso de que se opte por reanudar la infusión. Si ocurre pirexia o hipotensión, la rata de infusión deberá reducirse hasta que cedan los síntomas. El enrojecimiento usualmente se atribuye a la incorrecta colocación del catéter intra-arterial y normalmente se alivia reposicionando la punta del catéter.

Afirmación opcional: La relación de los siguientes eventos adversos con la droga es desconocida. En orden de frecuencia decreciente, los eventos adversos fueron: sepsis (1.6%), paro cardíaco (1.1%), coagulación intravascular diseminada (1.1%), hipocalcemia (1.1%) y edema (1.1%). Los siguientes eventos se han reportado en menos del 1% de los neonatos: shock, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperbilirrubinemia, sangrado, letargia, bradipnea, dificultad respiratoria, taquipnea, anuria, insuficiencia renal, hipoglicemia, fibrilación ventricular, bloqueo cardíaco de segundo grado, taquicardia supraventricular, hiperextensión del cuello, hiperirritabilidad, hipotermia, temblores, hipercapnea, hiperemia, anemia hipocrómica, hematuria, peritonitis, taquifilaxis, hipercalemia, trombocitopenia, y anemia.

III. RESTRICCIONES SOBRE DOSIFICACION

LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES O RESTRICCIONES SOBRE LA DOSIFICACION SE CONSIDERAN ESENCIALES EN TODOS LOS INSERTOS DE LITERATURA DE UN PAIS. AUNQUE EL FORMATO DE LAS INSTRUCCIONES DE DOSIFICACION PUEDEN VARIAR DE PAIS A PAIS, EL ESPIRITU Y ALCANCE DE TALES INSTRUCCIONES DEBERA QUEDAR ADECUADAMENTE REFLEJADO EN CADA INSERTO DE UN PRODUCTO CON LA APROBACION DEL VICEPRESIDENTE DE REGULATORY AFFAIRS FOR INTERNATIONAL INSERTS Y DEL VICEPRESIDENTE DE DMA FOR DOMESTIC INSERTS..

La ruta de administración preferencial para el alprostadil (PGE₁) es la infusión intravenosa continua en una vena grande. Alternativamente, la droga puede infundirse a través de un catéter arteriourumbilical con su punta colocada en la abertura del vaso. Los incrementos obtenidos en la oxigenación de la sangre (pO₂) son similares con ambas rutas de administration^{1,2}.

La infusión generalmente se inicia a una velocidad de 0.05 a 0.1 microgramos* de alprostadil (PGE₁) por kilogramo de peso corporal por minuto. Se han utilizado dosificaciones iniciales inferiores con una respuesta aparentemente buena, sin embargo tales experiencias pueden ser más bien anecdóticas.

La mayor experiencia se ha obtenido con la dosis de 0.1 microgramos/kg/min. Después de que se haya obtenido una respuesta terapéutica (un incremento en los valores de pO₂ en neonatos con flujo sanguíneo pulmonar restringido, o un incremento en la presión sanguínea sistémica y en el pH sanguíneo en neonatos con flujo sanguíneo sistémico restringido), la velocidad de infusión deberá reducirse y usarse la dosificación más baja posible a la cual se mantenga la respuesta deseada.

* Debido a la posible confusión entre mcg y mg, se aconseja escribir la palabra completa, microgramos.

En el evento en que la velocidad inicial de 0.1 microgramos/kg/min sea inadecuada, la dosificación puede incrementarse de manera cautelosa hasta 0.4 microgram/kg/min. Sin embargo, en general, velocidades de infusión superiores no producen efectos más grandes.¹

Debido a su inestabilidad, el alprostadil (PGE₁) deberá conservarse en un refrigerador a una temperatura entre 2°-8° C (35.6°-46.4° F). Prepare diluciones frescas de alprostadil (PGE₁) cada 24 horas. Deseche toda dilución que tenga más de 24 horas de preparada.

Debido a las bajas concentraciones de alprostadil (PGE₁) que deben emplearse, se recomienda seguir

las siguientes pautas para la dilución de la droga:

Diluya la cantidad deseada de alprostadil (PGE₁) con inyección de cloruro de sodio estéril o con inyección de dextrosa (o glucosa) estéril. El producto “PROSTIN - VR Solución Estéril para Infusión Intravascular” no diluido, al entrar en contacto directo con un recipiente plástico, puede producir la liberación de los agentes plastificantes de las paredes del recipiente. La solución puede tornarse nubosa y puede cambiar la apariencia del recipiente. Si esto ocurre, la solución deberá descartarse y usar otro recipiente plástico para hacer la dilución. Esto parece ser un fenómeno concentración dependiente. Para minimizar la posibilidad de formación de turbidez, la solución estéril de PROSTIN - VR debe agregarse directamente a la solución para infusión intravenosa, evitando cualquier contacto con las paredes de recipientes plásticos usados para efectuar las diluciones. Diluya a los volúmenes apropiados respecto del sistema de administración parenteral disponible.

Las siguientes concentraciones finales de alprostadil (mcg/mL) se obtienen mediante la adición de 100, 250, y 500 mcg de alprostadil a los diversos volúmenes de diluyente:

Volumen Total	Microgramos de Alprostadil Agregados		
	100 mcg (0.2 mL) **	250 mcg (0.5 mL) **	500 mcg (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

** volumen retirado de la ampolla

Velocidad de Infusión (mL/hr) = $\frac{\text{Dosificación (mcg/kg/min)} \times \text{peso del paciente (kg)} \times 60 \text{ min/hr}}{\text{Concentración final a usar (mcg/mL)}}$

Ejemplo: Para suministrar 0.1 mcg/kg/min a un neonato de 2.8 kg, usando una concentración final de alprostadil de 5 mcg/mL:

$$\text{Velocidad de Infusión} = \frac{0.1 \text{ mcg/kg/min} \times 2.8 \text{ kg} \times 60 \text{ min/hr}}{5 \text{ mcg/mL}} = 3.36 \text{ mL/hr}$$

REFERENCIAS

1. New Drug Application #18,484 ALPROSTADIL (PGE₁). Submitted to the U.S. Food and Drug Administration on April 8, 1980.
2. Freed, MD et al; Prostaglandin E1 in infants with ductus arteriosus-dependent congenital heart disease. Circ 64:899-905, 1981.
3. Heymann, MA; Pharmacologic use of prostaglandin E1 in infants with congenital heart disease. Am Heart J 101:837-843, 1981.
4. Olley, PM and Coceani, F; Prostaglandins and the ductus arteriosus. Ann Rev Med 32:375-385, 1981.
5. Linday, LA and Engle, MA; Prostaglandin treatment of newborns with ductal-dependent congenital heart disease. Ped Ann 10:29-38, 1981.
6. Levin, AR; Management of the cyanotic newborn. Ped Ann 10:16-27, 1981.
7. Report prepared for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee, dated December 1, 1980.
8. Lewis, AB et al; Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease. Circ 64:893-898, 1981.
9. Gettenberger-De Groot, AC, Moulart, AJ, Harinck, E, and Becker, AE; Histopathology of the ductus arteriosus after prostaglandin E1 administration in ductus dependent cardiac anomalies. Brit Heart J 40:215-220, 1978.
10. Haworth, SG, Sauer, U and Buhlmeyer, K: Effect of prostaglandin E1 on pulmonary circulation in pulmonary atresia. Brit Heart J 43:306-314, 1980.
11. Lund, JE et al; The Toxicology of PGE1 and PG12. Oral presentation at the Conference on Prostaglandins in Cardiovascular and Thrombotic Disorders, Chicago, May 7, 1981.
12. Ueda, K et al; Cortical hyperostosis following long-term administration of prostaglandin E1 in infants with cyanotic congenital heart disease. J Ped 97:834-836, 1980.
13. Sone, K et al; Long-term low-dose prostaglandin E1 administration. J Ped 97:866-867, 1980.
14. Ringel, RE et al; Prostaglandin-induced periostitis: A complication of long-term PGE1 infusion in an infant with congenital heart disease. Radiology 142:657-658, 1982.

15. Bergstrom, S et al; The prostaglandins: A family of biologically active lipids. Pharmacol Rev 20:1-48, 1968.
16. Higgins, CB and Braunwald, E; The prostaglandins. Am J Med 53:92-112, 1972.
17. Gittenberger-de Groot AC, and Strengers JLM; Histopathology of the arterial duct (ductus arteriosus) with and without treatment with prostaglandin E1. Int J Cardiology 19:(2):153-166, 1988.
18. Mills PJ; Gastric-Outlet Obstruction in Children. The New Engl J of Med 327(8):558-560, Aug 20, 1992.
19. Peled, N; Gastric-Outlet Obstruction Induced by Prostaglandin Therapy in Neonates. The New Eng J of Med 327(8):505-510, Aug 20, 1992.