

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprostadil Pfizer 0,5 mg/ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene 500 microgramos de alprostadil.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada ampolla contiene 780 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución alcohólica estéril incolora, en ampollas de vidrio de 1 ml.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alprostadil Pfizer está indicado en el mantenimiento de la apertura del conducto arterioso, hasta que sea realizada la cirugía paliativa o correctiva, en niños nacidos con defectos cardíacos congénitos que dependen de la apertura del conducto arterioso para sobrevivir. Tales anomalías cardíacas congénitas consisten en:

- Atresia o estenosis pulmonar.
- Atresia tricuspídea.
- Tetralogía de Fallot.
- Interrupción del arco aórtico.
- Coartación de la aorta.
- Atresia o estenosis aórtica.
- Atresia mitral.
- Transposición de vasos con o sin otros defectos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se recomienda iniciar la administración a una dosis de 0,05- 0,1 microgramos de alprostadil/kg/minuto. Tras la obtención de la respuesta terapéutica deseada (ver sección 5.2), determinada por un incremento de la PO₂ en neonatos con flujo sanguíneo pulmonar reducido o por un incremento de la presión sanguínea

sistémica y del pH sanguíneo en neonatos con flujo sanguíneo sistémico reducido, la dosis debe ser reducida a la más baja posible que permita seguir manteniendo la respuesta terapéutica. La dosis se puede disminuir escalonadamente de 0,1 a 0,05 microgramos de alprostadil/ kg/ minuto , a continuación, de 0,05 a 0,025 microgramos de alprostadil/ kg/ minuto y, por último, de 0,025 a 0,01 microgramos de alprostadil/kg/minuto.

Si con la dosis inicial de 0,1 microgramos de alprostadil/kg/minuto se obtiene una respuesta terapéutica insuficiente, ésta puede incrementarse, con precaución, hasta 0,4 microgramos de alprostadil/kg/minuto, aunque, generalmente, con dosis superiores no se logran efectos más marcados.

Forma de administración

La forma de administración que se prefiere para Alprostadil Pfizer es la perfusión intravenosa continua a través de una vena de gran calibre, empleando dispositivos de perfusión para garantizar un control preciso de la velocidad de perfusión (ml perfundidos/ hora) dado que una administración demasiado rápida podría originar una intoxicación. Como alternativa, Alprostadil Pfizer puede ser administrado también mediante perfusión intra-arterial controlada a través de la cateterización de la arterial umbilical, colocando el extremo del catéter a la altura del conducto arterioso. A pesar de que el incremento de la oxigenación sanguínea (PO₂) que se obtiene es similar, independientemente de la vía de administración empleada, el perfil de reacciones adversas que puede manifestarse es diferente, especialmente la rubefacción, cuya presentación es más frecuente cuando se recurre a la vía intra-arterial.

Preparación de la solución para perfusión: diluir el volumen deseado de una ampolla de Alprostadil Pfizer (500 microgramos de alprostadil en 1 ml) en el volumen que corresponda de solución isotónica estéril (glucosa al 5% o cloruro sódico al 0,9%). El grado de dilución (concentración de alprostadil en la solución para perfusión) dependerá del dispositivo de perfusión controlada que se vaya a utilizar y de las necesidades del neonato.

En la siguiente tabla se muestra cómo preparar soluciones para perfusión con diferentes concentraciones de alprostadil (microgramos de alprostadil/ml de solución de perfusión):

Vol. de solución isotónica estéril	Microgramos de ALPROSTADIL PFIZER® añadidos		
	100 microgramos (0,2 ml)**	250 microgramos (0,5 ml)**	500 microgramos (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 extraído de la ampolla.

La velocidad de perfusión puede ser calculada mediante la siguiente fórmula:

$$\text{velocidad de perfusión (ml/h)} = \frac{\text{dosis (microgramos/kg/min)} \times \text{peso paciente (kg)} \times 60 \text{ min/h}}{\text{concentración de alprostadil en solución para perfusión (microgramos/ml)}}$$

Ejemplo: para administrar 0,1 microgramos de alprostadil/kg/min a un neonato de 2,8 kg, empleando una solución para perfusión con una concentración de alprostadil de 5 microgramos/ml:

$$\text{velocidad de perfusión} = \frac{0,1 \text{ microgramo s / kg/min} \times 2,8 \text{ kg} \times 60 \text{ min/h}}{5 \text{ microgramo s/ml}} = 3,36 \text{ ml/h}$$

Cuando se emplee un dispositivo con una cámara de perfusión volumétrica, primero debe añadirse el volumen que corresponda de diluyente (solución isotónica estéril de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%) y, a continuación, el medicamento sin diluir empleando una jeringuilla de vidrio. Además, el medicamento sin diluir debe añadirse de modo que no contacte directamente con las paredes de plástico de la cámara de perfusión volumétrica. La toma de estas precauciones se debe a que el medicamento sin diluir contiene como excipiente etanol absoluto, que no es compatible con todos los tipos de plásticos, y puede provocar la lixiviación de ciertos aditivos de los componentes plásticos (ver sección 6.2). La lixiviación parece ser un fenómeno dependiente de la concentración de etanol absoluto, por lo que se puede evitar con facilidad. Para ello, Alprostadil Pfizer debe diluirse siempre antes de perfundirse al paciente y siempre tras haber añadido primero el volumen correspondiente de diluyente y evitando que contacte directamente con las paredes de plástico. No obstante, y debido al riesgo de lixiviación, antes de perfundir la solución para perfusión, debe inspeccionarse visualmente la cámara y su contenido. Si el aspecto de la cámara cambiase y la solución se volviese turbia significaría que se ha producido un fenómeno de lixiviación. En ese caso, se debe desechar tanto la cámara como la solución para perfusión debido a la presencia de partículas insolubles.

La solución para perfusión deberá desecharse una vez transcurridas 24 horas tras su preparación (ver sección 6.3).

Se recomienda el lavado de manos tras la manipulación de Alprostadil Pfizer, así como evitar su contacto con ojos, piel y ropa.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alprostadil debe ser administrado sólo por personal médico entrenado y en centros con acceso a cuidados pediátricos intensivos.

En aproximadamente un 10-12% de los neonatos, con anomalías cardíacas congénitas, que reciben tratamiento con alprostadil (PGE1) puede presentarse apnea, siendo más frecuente en neonatos con un peso inferior a 2 kg al nacer y pudiendo presentarse, sobre todo, durante la primera hora de perfusión del medicamento. Por ello, alprostadil debe administrarse únicamente si se dispone de acceso inmediato a ventilación asistida.

Alprostadil debe ser administrado en el menor tiempo posible y a la dosis más baja que produzca la respuesta terapéutica deseada. El riesgo que entraña una perfusión prolongada debe ser considerado frente a los posibles beneficios que puedan derivarse de su administración a niños que estén críticamente enfermos.

En estudios anatomopatológicos realizados en niños tratados con prostaglandina E1 se han evidenciado cambios histológicos a nivel del conducto arterioso y de las arterias pulmonares compatibles con un debilitamiento de estas estructuras. La especificidad o la relevancia clínica de estos hallazgos es aún desconocida.

Se ha notificado proliferación cortical en los huesos largos en niños que fueron sometidos a perfusión prolongada con alprostadil (PGE1). La proliferación cortical en niños revirtió tras la retirada del medicamento.

Dado que la prostaglandina E1 es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, alprostadil debe ser administrado con precaución a neonatos (y bebés) con tendencia al sangrado.

Debe evitarse el empleo de alprostadil en neonatos (o bebés) con síndrome de distress respiratorio (enfermedad de las membranas hialinas) debido a que, en estos pacientes, el cierre del conducto arterioso es necesario para evitar una sobrecarga de la circulación pulmonar. Se recomienda la realización de un diagnóstico diferencial con la enfermedad cardíaca cianótica (flujo sanguíneo pulmonar restringido). En caso de que no se disponga de las herramientas diagnósticas apropiadas, el diagnóstico puede basarse en la presencia de cianosis ($PO_2 < 40$ mm de Hg) y en la evidencia radiológica de restricción del flujo sanguíneo pulmonar.

Debe monitorizarse la presión arterial mediante cateterismo de la arteria umbilical, auscultación o con transductor Doppler. Si la presión arterial disminuye de forma significativa se debe, inmediatamente, disminuir la velocidad de perfusión.

Se ha notificado el debilitamiento de las paredes del conducto arterioso y de las arterias pulmonares fundamentalmente durante la administración prolongada.

La administración de alprostadil a neonatos (o bebés) puede provocar una obstrucción del vaciado gástrico secundario a hiperplasia antral. Este fenómeno parece estar relacionado con la duración de la terapia y la dosis acumulativa de alprostadil. Los neonatos (o bebés) que reciban alprostadil a las dosis recomendadas durante más de 120 horas, deben ser estrechamente monitorizados para evidenciar posibles signos de hiperplasia antral y de obstrucción del vaciado gástrico.

En neonatos (o bebés) con flujo sanguíneo pulmonar reducido, la oxigenación aumenta de forma inversamente proporcional a los valores pre-tratamiento de PO_2 ; es decir, se obtiene la mejor respuesta terapéutica en aquellos pacientes con bajos valores de PO_2 (menos de 40 mm de Hg), mientras que en pacientes con altos valores de PO_2 (mayor de 40 mm de Hg) normalmente la respuesta es mínima. En neonatos (o bebés) con flujo sanguíneo pulmonar reducido, la eficacia de alprostadil se determina monitorizando el aumento de la oxigenación sanguínea. En neonatos (o bebés) con flujo sanguíneo sistémico reducido, la eficacia se determina monitorizando el aumento de la presión sanguínea sistémica y el pH sanguíneo.

Este medicamento contiene 99,9% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 780 mg/ampolla.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones farmacológicas entre alprostadil y la terapia estándar empleada en neonatos (o bebés) con anomalías cardíacas congénitas.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No procede.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia tras la perfusión de alprostadil en neonatos (y bebés) con anomalías cardíacas congénitas que dependen del mantenimiento del conducto arterioso tratados con alprostadil estuvieron relacionadas con los efectos farmacológicos del medicamento.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con alprostadil (436 neonatos tratados) con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipopotasemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Convulsiones
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Bradycardia, hipotensión, taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Apnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Obstrucción gástrica, hipertrofia de la mucosa gástrica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Exostosis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Fragilidad vascular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia transitoria
	Frecuentes	Vasodilatación cutánea (rubefacción)*

*Este es la única reacción adversa directamente relacionada con la vía de administración, siendo más frecuente con la administración intra-arterial.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede cursar con apnea, bradicardia, pirexia, hipotensión y rubefacción. Si se presenta apnea o bradicardia, se debe interrumpir la perfusión e instaurar el tratamiento médico apropiado. Si se reinicia el tratamiento deberá realizarse con suma precaución. Si se presenta pirexia o hipotensión, se debe reducir la velocidad de perfusión hasta la desaparición de estos síntomas.

La rubefacción es debida normalmente a una colocación incorrecta del catéter intra-arterial, soliendo remitir tras la adecuada recolocación del extremo del mismo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Prostaglandinas (Terapia Cardíaca), Código ATC: C01EA01.

El alprostadil, más comunmente conocido como prostaglandina E₁ (PGE₁), pertenece a una familia de ácidos lipídicos presentes de forma natural en el organismo con varias acciones farmacológicas, entre las que cabe destacar vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria y estimulación de la musculatura lisa intestinal y uterina.

Mecanismo de acción

Cuando se administra en dosis de 1 a 10 microgramos /kg de peso a mamíferos por vía intravenosa, el alprostadil disminuye la resistencia vascular periférica (reduciendo, de este modo, la presión sanguínea) y aumenta, de forma refleja, el gasto y la frecuencia cardíacas.

La musculatura lisa del conducto arterioso es especialmente sensible a la acción del alprostadil.

Efectos farmacodinámicos

El principio activo logró relajar notablemente la musculatura lisa de un fragmento de conducto arterioso de cordero. Además, el alprostadil también consiguió reabrir el conducto arterioso previamente cerrado, en ratas, conejos y corderos recién nacidos. En base a estos hallazgos, se estudió el uso de alprostadil en niños con malformaciones cardíacas congénitas que reducen el flujo sanguíneo sistémico o pulmonar y que dependen del mantenimiento de la apertura del conducto arterioso (hasta la realización de la cirugía paliativa o correctiva) para poseer un adecuado grado de oxigenación sanguínea e irrigación de las extremidades inferiores.

Eficacia clínica y seguridad

En niños con flujo sanguíneo pulmonar reducido (neonatos cianóticos) el alprostadil incrementó la oxigenación sanguínea. En estos pacientes, la mejor respuesta terapéutica fue obtenida en aquellos cuyos valores de PO_2 pre-tratamiento eran bajos ($PO_2 < 40$ mm de Hg) y con una edad de 4 días o inferior (a partir del 4º día postnacimiento, la capacidad del conducto arterioso para responder al alprostadil va disminuyendo) mientras que en aquellos cuyos valores de PO_2 pre-tratamiento eran altos ($PO_2 > 40$ mm de Hg), la respuesta terapéutica que se obtuvo fue de baja magnitud.

En neonatos con flujo sanguíneo sistémico reducido, el alprostadil incrementó el valor del pH sanguíneo en aquellos pacientes con acidosis, aumentó los valores de la presión arterial sistémica y redujo la relación de presiones entre la arteria pulmonar y la aorta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Absorción y Distribución

A pesar de que el alprostadil se encuentra presente de forma natural en los tejidos de los mamíferos, en forma de PGE_1 , sus concentraciones son, normalmente, demasiado bajas como para poder ser determinadas con precisión.

Cuando se administra alprostadil, tanto a animales como a seres humanos, por vía intravenosa o intra-arterial, éste se distribuye rápidamente por todo el organismo excepto por el sistema nervioso central, en donde las concentraciones alcanzadas de alprostadil son mucho menores que en el resto del organismo. A pesar de que la tasa de unión del alprostadil a proteínas plasmáticas es muy elevada, del orden del 95%, la afinidad de la unión es relativamente baja, lo que permite que su distribución sea tan extensa, es decir, que tenga lugar la captación del fármaco por parte de los tejidos.

Metabolismo o Biotransformación

El alprostadil se metaboliza ampliamente y de forma rápida en todo el organismo. Si se administra una dosis única de alprostadil por vía intravenosa o intra-arterial, y la función pulmonar es normal, entre un 70 y 80% de la dosis administrada es captada y metabolizada en su primer paso por los pulmones (mediante beta- y omega-oxidación), de ahí que se recomiende la perfusión continua para lograr el mantenimiento de

la apertura del conducto arterioso. Cuando se administra a seres humanos, por vía intravenosa, una dosis única de alprostadil entre 0,2 y 0,5 microgramos, la semivida plasmática estimada del alprostadil y de su principal metabolito circulante, la 13, 14-dihidro-15-oxo-prostaglandina E₁, oscila entre 5 y 10 minutos. Otro metabolito del fármaco que alcanza, tanto en perros como ratas, concentraciones plasmáticas destacables, es la 15-oxo-prostaglandina E₁. Sin embargo, la actividad farmacológica de ambos metabolitos es muy inferior a la del principio activo.

Eliminación

Los metabolitos del alprostadil se excretan principalmente a través de la orina. No hay evidencias de que ni el principio activo ni sus metabolitos sean retenidos a nivel tisular. De hecho, la excreción de los metabolitos del alprostadil es prácticamente total a las 24 horas de la administración de la solución de perfusión. No se ha detectado alprostadil inalterado en orina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha observado hiperostosis cortical de los huesos largos tanto en perros como en neonatos que fueron sometidos a perfusión a largo plazo con Alprostadil Pfizer. En los neonatos, la hiperostosis cortical involucionó tras la supresión del tratamiento.

No se han realizado estudios de fertilidad ni de carcinogenicidad a largo plazo con Alprostadil Pfizer.

La realización de ensayos de elución alcalina y de Ames con Alprostadil Pfizer no reveló potencial mutagénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol anhidro.

6.2. Incompatibilidades

Debe evitarse el empleo de sistemas de perfusión de plástico blando (ej: kits de PVC). Se recomienda el empleo de sistemas de perfusión de plástico duro o de vidrio.

El medicamento sin diluir no debe entrar en contacto directo con las paredes de plástico del kit de perfusión.

El medicamento sin diluir debe extraerse de la ampolla empleando jeringuillas de vidrio.

Alprostadil Pfizer no debe ser diluido en otras soluciones que no sean las descritas en la sección 4.2.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Una vez que el medicamento ha sido diluido, la solución para perfusión debe administrarse dentro de las 24 horas siguientes a su preparación. La solución para perfusión no requiere precauciones especiales de conservación aunque, por razones microbiológicas, se recomienda que sea administrada de inmediato excepto que la dilución del medicamento se haya realizado en condiciones de esterilidad controladas y

validadas. Transcurridas más de 24 horas desde su preparación, la solución para perfusión debe ser desechada y una nueva solución fresca deberá ser preparada.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Condiciones de conservación del medicamento una vez diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Naturaleza:

Ampollas de vidrio hidrolítico de tipo I, de 1ml.

Contenido:

Cada envase de Alprostadil Pfizer contiene 5 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El material debe ser incinerado en una incineradora química de acuerdo con los requerimientos regionales/nacionales.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.

Avda. de Europa 20-B.

Parque Empresarial La Moraleja.

28108 Alcobendas (Madrid).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

56120

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

19 de mayo de 1983/ 30 de mayo de 2007.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019