

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprostadil Altan 20 microgramos polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 20 microgramos de Alprostadil

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.
Polvo liofilizado blanco o casi blanco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alprostadil está indicado en el tratamiento sintomático de enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO) en estadios III y IV de Leriche-Fontaine, excluyendo los pacientes candidatos a amputación.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Posología

La dosis recomendada es de 40 microgramos/12 horas o 60 microgramos/24 horas.

Dosis inicial: Los tratamientos se iniciarán a dosis de 40 microgramos/12 horas por infusión IV.
Cuando la respuesta al tratamiento permita el alta hospitalaria, la dosis pasará a ser de 60 microgramos/24 horas por infusión IV.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dL) el tratamiento debe iniciarse con un vial de Alprostadil Altan (equivalente a 20 microgramos de alprostadil) por vía intravenosa durante 2-3 horas, dos veces al día. Transcurridos 2-3 días, dependiendo de la condición clínica general, la dosis puede incrementarse hasta la dosis normal. En pacientes con insuficiencia renal así como en pacientes con insuficiencia cardíaca el volumen total de infusión no debe exceder los 50-100 ml/día.

Insuficiencia hepática:

El uso de Alprostadil Altan en pacientes con insuficiencia hepática severa está contraindicado (ver sección 4.3)

Pacientes de edad avanzada:

Se recomienda utilizar la dosis habitual.

Población pediátrica

Alprostadil Altan está contraindicado en niños y adolescentes (ver sección 4.3).

Forma de administración

Forma de administración

Vía intravenosa

40/12 horas: Disolver el contenido de 2 viales de Alprostadil Altan (equivalentes a 40 microgramos de alprostadil) en 50-250 ml de solución salina fisiológica e infundir la solución resultante por vía intravenosa durante un periodo de al menos 2 horas.

60/24 horas: Disolver el contenido de 3 viales de Alprostadil Altan (equivalentes a 60 microgramos de alprostadil) en 50-250 ml de solución salina fisiológica e infundir la solución resultante por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas.

Tras 3 semanas de tratamiento, se debe decidir si la continuación del mismo es beneficiosa para el paciente. Si no ha habido respuesta terapéutica, debe interrumpirse el tratamiento.

El período de tratamiento no debe exceder de 4 semanas en total.

La solución debe prepararse inmediatamente antes de la infusión. La solución reconstituida es estable durante 24 horas cuando se conserva en nevera (2-8°C).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al alprostadil o a alguno de los excipientes del medicamento incluidos en la sección 6.1
- Deterioro de la función cardíaca, tales como pacientes con un grado III y IV de insuficiencia cardíaca según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), arritmia hemodinámicamente relevante, enfermedad coronaria mal controlada, estenosis y/o insuficiencia de la válvula mitral y/o aórtica. Antecedentes de infarto de miocardio en los últimos seis meses.
- Hipotensión severa
- Edema pulmonar agudo o historia de edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (EPOC) o enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EPVO)
- Infiltración pulmonar diseminada
- Tendencia a sufrir hemorragias, tales como pacientes con úlcera aguda erosiva o hemorragia gástrica y/o duodenal.
- Antecedentes de accidente cerebrovascular en los últimos seis meses.
- Pacientes con disfunción renal (oligoanuria)
- Pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (transaminasas o gamma GT elevadas) o con insuficiencia hepática severa conocida (incluyendo antecedentes de la primera)
- Contraindicación general contra la terapia de infusión (como insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar o cerebral e hiperhidratación).
- Pacientes en los que se pueda esperar complicaciones por sangrado (e.j. úlcera gastrointestinal reciente, politraumatismo)
- Periodo postparto
- Pre-Intra y Post operatorio
- Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que puedan quedarse embarazadas.
- Niños y adolescentes

Deben tomarse precauciones cuando el medicamento se administre a pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones generales:

Alprostadil Altan debe ser administrado únicamente por prescripción facultativa, bajo estricto control médico especializado, en centros con un equipamiento adecuado que permita la monitorización cardiovascular del paciente.

Administración con precauciones:

Los pacientes que reciben alprostadil deben ser estrechamente monitorizados durante cada dosis. Se deben realizar controles frecuentes de la función cardiovascular, incluyendo la monitorización de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, y el balance hidrolítico. Antes de dar el alta a un paciente debe tener instaurada una condición cardiovascular estable.

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser estrechamente monitorizados (por ejemplo, balance hídrico y tests de función renal). Para evitar los síntomas de la hiperhidratación, el volumen de líquido infundido de alprostadil no debe exceder de 50 - 100 ml al día (bomba de infusión) y el tiempo de infusión como se indica en la sección 4.2 se debe respetar estrictamente.

Los pacientes que, por motivos de edad, puedan tener tendencia a desarrollar una insuficiencia cardíaca, o bien con edemas periféricos o insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dl) deben permanecer ingresados bajo vigilancia médica durante y hasta un día después del tratamiento con Alprostadil Altan. Alprostadil sólo debe ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad oclusiva arterial periférica y que estén familiarizados con la monitorización de las funciones cardiovasculares, en unas instalaciones adecuadas. Alprostadil no debe ser administrado por inyección en bolo.

Alprostadil no debe ser administrado a mujeres en edad fértil.

No se recomienda el uso de Alprostadil en la población pediátrica.

Precauciones para la utilización:

Ante la aparición de efectos secundarios, reducir la velocidad de infusión o suspender la administración rápidamente.

Cuando se utilice una bomba de infusión, poner el máximo cuidado para que no entren burbujas de aire en la bolsa o en la jeringa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como alprostadil tiene propiedades vasodilatadoras y es, in vitro, un inhibidor débil de la agregación plaquetaria, se deben adoptar precauciones en pacientes que reciben otros vasodilatadores o anticoagulantes de forma concomitante. Como alprostadil puede incrementar el efecto de los fármacos reductores de la presión arterial (como antihipertensivos, vasodilatadores), se debe realizar un control exhaustivo de la presión arterial en los pacientes que reciben estos fármacos.

El tratamiento con Alprostadil Altan puede potenciar el efecto de los fármacos hipotensores (antihipertensivos), vasodilatadores y de los fármacos utilizados para tratar la cardiopatía isquémica.

Los pacientes que reciban dichos tratamientos y Alprostadil Altan concomitantemente requieren una monitorización cardiovascular estricta.

La administración concomitante de Alprostadil Altan y fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios puede incrementar el riesgo hemorrágico.

En la mayoría de ensayos clínicos realizados se ha suspendido la administración de antiagregantes durante el tratamiento con alprostadil, con objeto de facilitar una valoración más precisa de su eficacia. En

consecuencia, no se dispone de datos suficientes sobre el uso concomitante de ambas medicaciones y su administración conjunta debe, por lo tanto, excluirse.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Alprostadil Altan no debe ser administrado a mujeres en edad fértil, embarazadas o en periodo de lactancia.

Las mujeres en edad fértil que se traten con Alprostadil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Se han realizado estudios pre-clínicos de fertilidad y a la dosis clínica recomendada de alprostadil, no se prevén efectos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Alprostadil Altan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

Alprostadil Altan puede causar disminución de la presión arterial sistólica y por lo tanto puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos de esta posibilidad y mencionarles la necesidad de ser precavidos al conducir un vehículo o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se define utilizando la siguiente clasificación:

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 ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
 - Poco frecuentes: aumento de la PCR (Proteína C reactiva)
 - Raras: variaciones en el recuento leucocitario (leucopenia o leucocitosis), trombocitopenia.

- Trastornos del sistema nervioso:
 - Frecuentes: dolor de cabeza
 - Poco frecuentes: mareos, debilidad, cansancio
 - Raras: estados confusionales, convulsiones de origen cerebral
 - No conocida: accidente cerebrovascular

- Trastornos cardíacos y vasculares:
 - Poco frecuentes: disminución de la tensión arterial sistólica, taquicardia, angina de pecho, palpitaciones.
 - Raras: arritmias, insuficiencia cardíaca biventricular.
 - No conocida: infarto de miocardio.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
 - Frecuentes: apnea
 - Raras: edema pulmonar, bradipnea, hipercapnia
 - No conocida: disnea.

- Trastornos gastrointestinales
 - Poco frecuentes: reacciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal); propiedades de aceleración del alprostadil (diarrea, náuseas y vómitos.)

- Raras: hiperplasia de la mucosa del antro, posible obstrucción pilórica
- No conocida: Hemorragia gastrointestinal

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
 - Frecuentes: dolor, dolor de cabeza después de una administración intraarterial: sensación de calor, sensación de hinchazón, edema localizado, parestesias
 - Poco frecuentes: después de una administración intravenosa: sensación de calor, sensación de hinchazón, edema localizado, parestesias;, enrojecimiento de la vena infundida, flebitis.
 - Muy raras: reacciones de anafilácticas/anafilactoides, alteraciones de la proteína C reactiva.
 - Frecuencia no conocida: flebitis en la zona de inyección, trombosis en el punto de inserción del catéter, hemorragia localizada.

- Trastornos hepatobiliares:
 - Raras: alteraciones de las enzimas hepáticas (transaminasas)

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
 - Poco frecuentes: Dolor de articulaciones
 - Muy raras: En un número muy reducido de pacientes, tratados durante un período superior a 2-4 semanas, se ha podido observar hiperostosis reversible de huesos largos.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
 - Frecuentes: edema enrojecimiento, y rubor .
 - Poco frecuentes: Reacciones alérgicas (hipersensibilidad, como rash, molestias en articulaciones, reacciones febriles, sudoración, sensación de calor, fiebre y escalofríos)

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

Dada su forma de administración, es improbable que se produzca intoxicación.

Síntomas de sobredosis

En caso de sobredosis de alprostadil puede producirse una caída de la presión arterial con taquicardia. Pueden observarse síntomas adicionales: síncope vasovagal con palidez, sudoración, náuseas y vómitos.

Los síntomas locales pueden ser dolor, edema, y enrojecimiento a lo largo de la vena infundida. Si se presentan síntomas de sobredosis, la infusión se debe enlentecer o interrumpir inmediatamente. En caso de hipotensión colocar al paciente tumbado con las piernas en posición elevada. Si los síntomas persisten, debe realizarse un examen cardíaco. Si fuera necesario, se debe administrar agentes simpaticomiméticos

Tratamiento de la sobredosis

Al comienzo de los síntomas de sobredosis (dolor severo, presión sanguínea disminuida) la dosis de Alprostadil Altan debe reducirse o la infusión debe interrumpirse inmediatamente. En caso de hipotensión se debe elevar las piernas del paciente. Si los síntomas persisten, se deben realizar otras pruebas diagnósticas cardíacas y se debe considerar el uso de simpatomiméticos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Prostaglandinas, código ATC: C01EA01

El principio activo de Alprostadil Altan es la prostaglandina E1 (alprostadil) cuyas propiedades hemodinámicas y acción antiagregante plaquetaria fundamentan su uso en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica severa.

Efecto sobre la musculatura vascular lisa:

Tras la administración de alprostadil por vía intraarterial a dosis de 0,1 ng/kg/min, se ha observado un aumento del flujo sanguíneo en el músculo tibial anterior de pacientes con oclusión arterial crónica.

En pacientes con oclusión arterial crónica, la infusión intravenosa de alprostadil a dosis de 5-8 ng/kg/min produce un incremento del flujo a nivel de la arteria pedia dorsal y tibial posterior.

Efecto inhibidor de la agregación plaquetaria:

La prostaglandina E1 inhibe la agregación plaquetaria humana causada por varios coagulantes.

In vitro la concentración inhibitoria 50 del alprostadil sobre la agregación inducida por ADP, trombina y colágeno fue de 19, 3 y 61 ng/ml, respectivamente.

En pacientes con oclusión arterial periférica, la infusión intraarterial de alprostadil a dosis de 0,1-1 ng/kg/min inhibe la agregabilidad plaquetaria de la sangre venosa local.

En pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, la infusión intravenosa de alprostadil a dosis de 5-10 ng/kg/min inhibe la agregabilidad plaquetaria.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la reconstitución, alprostadil (PGE 1) se disocia de la α -ciclodextrina y los dos componentes tienen destinos independientes.

Absorción

Absorción:

El alprostadil es una sustancia endógena con una vida media extremadamente corta. Tras la infusión intravenosa de 60 microgramos de alprostadil/2h en voluntarios sanos se detectaron concentraciones plasmáticas máximas de 5 pg/ml por encima de los valores basales (valor basal 2-3 pg/ml). Tras cesar la infusión, las concentraciones plasmáticas vuelven a los valores basales en un tiempo estimado de 10 segundos. Debido a la corta vida media, el estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas se alcanza rápidamente tras el comienzo de la infusión.

Distribución

Distribución:

Como resultado de la biotransformación, se detectan en plasma 13,14-dihidro-alprostadil (PGE0) y 15-keto-PGE0 (13,14-dihidro-15-keto-PGE1).

Tras la infusión intravenosa de 60 microgramos/2 horas se detectan en plasma niveles de PGE0 de 12 pg/ml por encima de los valores basales (valor basal: 1-2 microgramos/ml). Los niveles plasmáticos de 15-keto-PGE0 fueron de 150 pg/ml por encima del valor basal de 8 pg/ml. Las vidas medias fueron de 1 minuto (fase α) y 30 minutos (fase β) para la PGE0 y de 1 minuto y 16 minutos, respectivamente, para la 15-keto-PGE0.

Metabolismo o Biotransformación

Biotransformación:

El alprostadil sufre biotransformación predominantemente en los pulmones. Durante el primer paso por los pulmones, el 60-90% es metabolizado. Los principales metabolitos (15-keto-PGE1, PGE0 y 15-keto-PGE0) se producen por oxidación enzimática del grupo C15-OH seguida de una reducción del doble enlace C13,14.

El 15-keto-PGE1 solamente se ha podido detectar en preparaciones *in vitro* de homogeneizado de pulmón, mientras que PGE0 y 15-keto-PGE0 se han encontrado en el plasma.

Eliminación

Eliminación:

Tras la degradación por β -oxidación y ω -oxidación, los principales metabolitos se eliminan por orina (88%) y por heces (12%) en 72 horas. El 93% de la PGE1 en plasma está unida a proteínas.

La α -ciclodextrina tiene una vida media de alrededor de 7 minutos. Se elimina de forma inalterada por orina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Alfa-ciclodextrina
Lactosa monohidrato

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

4 años

Solución reconstituida:

La estabilidad en uso se ha demostrado química y físicamente durante 24 horas a 2-8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación y condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debería ser superior a 24 horas a 2-8°C, a no ser que la reconstitución/dilución (etc) haya tenido lugar en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases que contienen 1, 28 y 50 (envase clínico) viales de vidrio transparente tipo I de 8 ml de capacidad, tapón de goma bromobutilo.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El contenido del vial es un polvo liofilizado blanco o casi blanco, que forma una capa sólida al fondo del vial de aproximadamente 7-8 mm de grosor. La capa puede tener algunas grietas y/o porciones desprendidas.

La solución adecuada para la dilución de Alprostadil 20 microgramos polvo para solución para perfusión es el cloruro sódico 0,9%. El polvo se disuelve inmediatamente tras la adición de suero fisiológico salino obteniendo una solución reconstituida clara e incolora.

No se ha determinado la compatibilidad con otras soluciones.

La solución para perfusión debe prepararse inmediatamente antes de su uso. Ver también sección 4.2 “Posología y forma de administración”.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals S.A.
C/Colquide, Nº 6, Portal 2, 1ª planta, Oficina F. Edificio Prisma
28230 Las Rozas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77.909

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

Septiembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2018