



## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **PROSTIN PEDIÁTRICO SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mcg/MI**

**(Alprostadil)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

PROSTIN PEDIÁTRICO SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mcg/mL

#### **2. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución Inyectable

#### **3. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

##### **3.1 Indicaciones terapéuticas**

PROSTIN Pediátrico está indicado como terapia paliativa, no definitiva para la mantención temporal de la permeabilidad del ducto arterioso hasta que pueda realizarse la cirugía paliativa o correctiva en recién nacidos con defectos cardíacos congénitos y quienes dependen del ducto arterioso permeable para sobrevivir. Estos defectos cardíacos congénitos incluyen: atresia de la arteria pulmonar, estenosis de la arteria pulmonar, atresia de la válvula tricúspide, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, coartación de la aorta o transposición de los grandes vasos con o sin otros defectos asociados.

En recién nacidos con flujo sanguíneo pulmonar restringido, el incremento en la oxigenación sanguínea es inversamente proporcional a los valores de  $pO_2$  pretratamiento, vale decir, los pacientes con niveles bajos de  $pO_2$  responden mejor, y los pacientes con valores  $pO_2$  de 40torr o más, generalmente presentan poca respuesta.

**PROSTIN Pediátrico solo deberá ser administrado por personal entrenado, en instalaciones que proporcionan cuidados intensivos neonatales y/o pediátricos.**

##### **3.2 Posología y Método de Administración.**

La ruta de administración preferida para PROSTIN es mediante infusión intravenosa **continua** en una vena grande. En forma alternativa, se puede administrar PROSTIN a través de un catéter arterial umbilical ubicado (idealmente) en la apertura del conducto. Los aumentos en la  $pO_2$  sanguínea (torr) han sido los mismos en recién nacidos que recibieron el fármaco por cualquiera de estas rutas de administración.

Comience la infusión con 0,05 a 0,1 microgramos de alprostadil por kilogramo de peso corporal por minuto. Una dosis de inicio de 0,1 microgramos por kilogramo de peso corporal por minuto es la dosis de inicio recomendada basada en estudios clínicos; a pesar de esto, se ha reportado una respuesta clínica adecuada usando una dosis de inicio de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal por minuto. Después que se ha logrado una



respuesta terapéutica (aumento de la  $pO_2$  en neonatos con flujo sanguíneo pulmonar restringido o incremento en la presión sanguínea sistémica y del pH sanguíneo en neonatos con flujo sanguíneo sistémico restringido), reduzca la velocidad de la infusión para proporcionar la menor dosis posible que mantiene la respuesta. Esto se puede lograr reduciendo la dosis desde 0,1 a 0,05 a 0,025 a 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal por minuto. Si la respuesta a 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal por minuto no es adecuada, se puede incrementar la dosis hasta 0,4 microgramos por kilogramo de peso corporal por minuto aunque, en general, velocidades de infusión más altas no producen mayores efectos.

**Instrucciones de dilución:** Para preparar las soluciones de infusión, diluya 1 mL de PROSTIN Pediátrico con Cloruro de Sodio para Inyección USP o Dextrosa para Inyección USP. PROSTIN Pediátrico no diluido puede interactuar con las paredes de plástico de las cámaras de infusión volumétricas ocasionando un cambio en la apariencia de la cámara y creando una solución nebulosa. **Si ocurre esto, se deberá reemplazar la solución y la cámara de infusión volumétrica.**

Al utilizar una cámara de infusión volumétrica, **en primer lugar se deberá agregar la cantidad adecuada de solución para infusión intravenosa.** PROSTIN Pediátrico no diluido debe agregarse entonces a la solución para infusión intravenosa, **evitando el contacto directo de la solución no diluida con las paredes de la cámara de infusión volumétrica.**

Diluya a los volúmenes adecuados para el sistema de la bomba de entrega disponible. **Prepare soluciones de infusión frescas cada 24 horas.** *Descarte cualquier solución que tenga más de 24 horas.*

Diluciones de muestra y velocidades de infusión para proporcionar una dosificación de **0,1 microgramos por kilogramo de peso corporal por minuto**

Agregue 1 ampolla (500 microgramos) de alprostadil a:	Concentración aproximada de la solución resultante (microgramos/mL)	Velocidad de infusión (mL/min por kg. de peso corporal)
250 mL	2	0,05 mL/min/kg
100 mL	5	0,02 mL/min/kg



50 mL	10	0,01 mL/min/kg
25 mL	20	0,005mL/min/kg

Ejemplo: Para proporcionar 0,1 microgramos/kilogramo de peso corporal por minuto en un infante que pesa 2,8 kilogramos usando una solución de 1 ampolla de PROSTIN Pediátrico en 100 mL de solución salina o dextrosa: VELOCIDAD DE INFUSIÓN = 0,02 mL/min por kg x 2,8 kg = 0,056 mL/min o 3,36 mL/hr.

**Velocidad de Infusión:**  $\frac{\text{Dosis (mcg/Kilos/minutos)} \times \text{Peso paciente (Kg)} \times 60 \text{ min/hora}}{\text{Concentración final a ser usada (microgramos/mL)}}$

### 3.3 Contraindicaciones

Ninguna.

### 3.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Se ha descrito apnea en el 10% al 12% de los neonatos que sufren defectos cardíacos congénitos tratados con alprostadil (PGE<sub>1</sub>)<sup>7,8</sup>. La apnea se observa con más frecuencia en neonatos, en especial aquellos cuyo peso es inferior a 2,0 kg al nacimiento; con frecuencia aparece durante la primera hora de infusión del fármaco<sup>7,8</sup>. Por ello, sólo deberá emplearse alprostadil (PGE<sub>1</sub>) en los casos en que haya disponibilidad inmediata de asistencia ventilatoria.

Los estudios patológicos del conducto arterioso<sup>9</sup> y de las arterias pulmonares<sup>10</sup> de los infantes tratados con prostaglandin E<sub>1</sub> han demostrado cambios histológicos compatibles con un efecto de debilitamiento sobre estas estructuras. Se desconoce la especificidad de la relevancia clínica de estos hallazgos<sup>17</sup>.

Se ha informado de la proliferación cortical de los huesos largos en perros<sup>11</sup> y en neonatos<sup>12-14</sup> durante las infusiones a largo plazo de alprostadil (PGE<sub>1</sub>). La proliferación cortical en infantes regresó después de retirar el fármaco<sup>13</sup>.

La administración de alprostadil (PGE<sub>1</sub>) en neonatos puede dar como resultado una obstrucción del tracto de salida gástrico secundaria a hiperplasia antral. Este efecto parece estar relacionado con la duración de la terapia y dosis acumulativa del fármaco. Debe hacerse un seguimiento estricto de los neonatos que reciben alprostadil (PGE<sub>1</sub>) en las dosis recomendadas durante más de 120 horas para detectar evidencia de hiperplasia antral y obstrucción del tracto de salida gástrico.<sup>18,19</sup> **El alprostadil (PGE<sub>1</sub>) debe infundirse durante el mínimo tiempo posible y en la dosis más baja que produzca los efectos**



**deseados.** Deben sopesarse los riesgos derivados de una infusión a largo plazo de alprostadil ( $PGE_1$ ) y compararlos con los beneficios que se pueden generar con su administración para estos infantes enfermos de gravedad.

Debe monitorearse la presión arterial de forma intermitente mediante: catéter arterial umbilical, auscultación o transductor Doppler. En caso de disminución significativa de la presión arterial, debe reducirse de inmediato la velocidad de infusión.

Dado que la prostaglandina E1 es un inhibidor potente de aglutinación de plaquetas<sup>15,16</sup>, el alprostadil ( $PGE_1$ ) debe usarse con precaución en recién nacidos con tendencia al sangrado.

El alprostadil ( $PGE_1$ ) no deberá usarse en recién nacidos con síndrome de distress respiratorio (enfermedad de la membrana hialina). Debe realizarse el diagnóstico diferencial entre el síndrome de dificultad respiratoria y cardiopatía cianótica (flujo sanguíneo pulmonar restringido). En caso de que no hubiere disponibilidad inmediata de instalaciones de diagnóstico completo, éste último deberá basarse en la presencia de cianosis ( $pO_2$  inferior a 40 torr) y radiografía que presente evidencia de flujo sanguíneo pulmonar restringido.

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

Los ensayos Ames y de Elución alcalina no revelan potencial de mutagénesis.

El Alprostadil ( $PGE_1$ ) deberá administrarse sólo por personal médico idóneo en instalaciones en las que los pacientes puedan recibir o tener acceso a cuidados intensivos neonatal o pediátrico.

En recién nacidos con flujo sanguíneo pulmonar restringido, el incremento en la oxigenación de la sangre es inversamente proporcional a los valores  $pO_2$  previos al tratamiento; es decir, los pacientes con valores bajos de  $pO_2$  (inferiores a 40 torr) son quienes mejor responden y los pacientes con valores elevados de  $pO_2$  (superiores a 40 torr) presentan, con frecuencia, poca respuesta<sup>2,7</sup>.

En neonatos con flujo sanguíneo pulmonar restringido, se debe medir la eficacia del alprostadil ( $PGE_1$ ); para ello se debe monitorear si hay mejoría en la oxigenación en sangre.

En neonatos con flujo sanguíneo sistémico restringido, se debe medir la eficacia mediante monitoreo de mejoría de la presión arterial sistémica y del pH de la sangre.

### **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se informó de interacciones medicamentosas entre el alprostadil ( $PGE_1$ ) y la terapia convencional empleada en neonatos con defectos cardíacos congénitos.



La terapia convencional incluye antibióticos como penicilina o gentamicina; vasopresores como la dopamina o el isoproterenol; glucósidos cardíacos; y diuréticos como la furosemida.

### **3.6 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con la infusión de alprostadil ( $PGE_1$ ) en neonatos con defectos cardíacos congénitos dependientes de ducto arterioso, se relacionaron con los efectos farmacológicos conocidos del medicamento<sup>7, 8</sup>. De 436 neonatos tratados, se observó pirexia transitoria en un 13,8%, apnea en el 11,5%, bradicardia en el 6,7%, convulsiones en un 4,1%, hipotensión en el 3,9%, taquicardia en el 2,8% y diarrea en un 2,6%<sup>7</sup>. La vasodilatación cutánea (rubor) (7-10%) fue el único evento relacionado con la vía de administración y se presentó con mayor frecuencia durante la administración intra-arterial<sup>7, 8</sup>.

Se desconoce la relación entre el fármaco y los siguientes eventos adversos. En orden decreciente de frecuencia, fueron: sepsis (1,6%), paro cardíaco (1,1%), coagulación intravascular diseminada (1,1%), hipokalemia (1,1%) y edema (1,1%). Los siguientes eventos se han informado en menos del 1% de los neonatos: shock, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperbilirrubinemia, sangrado, letargo, bradipnea, dificultad para respirar, taquipnea, anuria, insuficiencia renal, hipoglicemia, fibrilación ventricular, bloqueo cardíaco de segundo grado, taquicardia supraventricular, hiperextensión del cuello, hiperirritabilidad, hipotermia, temblor o tremor, hipercapnea, hiperemia, anemia hipocrómica, hematuria, peritonitis, taquifilaxis, hipercalemia, trombocitopenia y anemia.

### **3.7 Sobredosis**

Apnea, bradicardia, pirexia, hipotensión y rubor pueden ser signos de sobredosis del fármaco. Si se aparecen apnea o bradicardia, debe interrumpirse la infusión y deberá iniciarse el tratamiento médico adecuado. En caso de reiniciarse la infusión, deberán extremarse las precauciones. Si se manifiesta pirexia o hipotensión, se debe reducir la velocidad de infusión hasta que los síntomas cedan. El rubor suele atribuirse a la ubicación incorrecta del catéter intraarterial y por lo general, se alivia al reubicar la punta del catéter.

## **4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1 Propiedades farmacodinámicas**

Alprostadil (prostaglandina  $E_1$ ) pertenece a una familia de lípidos ácidos de ocurrencia natural con diferentes efectos farmacológicos. Entre los más notables de estos efectos se encuentran la vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria y estimulación de la musculatura lisa intestinal y uterina. Dosis intravenosas de 1 a 10 microgramos de alprostadil por kilogramo de peso corporal bajan la presión arterial en mamíferos mediante la reducción de la resistencia periférica. Aumentos reflejos en el gasto cardíaco y frecuencia cardíaca acompañan la reducción en la presión arterial.



La musculatura lisa del ducto arterioso es especialmente sensible a alprostadil y los cortes de ducto arterioso de cordero se relajan notoriamente en presencia del fármaco. Además, la administración de alprostadil reabrió los ductos arteriosos cerrados de ratas, conejos y corderos recién nacidos. Estas observaciones condujeron a la investigación de alprostadil en infantes que tenían defectos congénitos que restringían el flujo sanguíneo pulmonar o sistémico y los cuales dependían de un ducto arterioso permeable para una adecuada oxigenación sanguínea y para bajar la perfusión corporal.

En neonatos con flujo sanguíneo pulmonar restringido, cerca del 50% respondieron a la infusión de alprostadil con un incremento de al menos 10 torr en la pO<sub>2</sub> sanguínea (incremento promedio de cerca de 10 torr e incremento mediano en la saturación de oxígeno de cerca del 23%). En general, los pacientes que respondieron mejor tenían una baja pO<sub>2</sub> sanguínea pretratamiento y tenían 4 días de edad o menos.

En infantes con flujo sanguíneo sistémico restringido, alprostadil con frecuencia aumentó el pH en aquellos que presentaban acidosis, aumentó la presión sanguínea sistémica y redujo la proporción de presión entre la arteria pulmonar y la presión en la arteria aorta.

Alprostadil debe infundirse continuamente debido a su rápido metabolismo. Hasta el 80% del alprostadil circulante puede ser metabolizado en su paso a través de los pulmones, principalmente mediante oxidación  $\beta$  y  $\omega$ .

Los metabolitos son excretados primordialmente a través de los riñones y la excreción es esencialmente completa dentro de las 24 horas después de la administración. No se ha encontrado alprostadil inalterado en la orina y no existen pruebas de la retención tisular de alprostadil o de sus metabolitos.

## **5. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

### **5.1 Lista de excipientes**

Etanol c.s.p.

### **5.2 Período de eficacia**

36 meses

### **5.3 Condiciones de almacenamiento.**

Mantener refrigerado entre 2 ° C y 8 ° C

### **5.4 Naturaleza y contenido del envase**



PROSTIN<sup>®</sup> Pediátrico Solución Inyectable 500 mcg/mL: Estuche de cartulina impreso conteniendo una ampolla de vidrio etiquetado con 1 mL de solución y folleto interno.

**Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Sin Versión**

**Pfizer Chile S.A.**

**Departamento Médico**

**Teléfono: 2-22412035**



## 6. REFERENCIAS

1. New Drug Application #18,484 ALPROSTADIL (PGE<sub>1</sub>). 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.