

ALPROXY
(alprostadil 500 mcg/mL)
Solução Injetável

Opem Representação Importadora Exportadora e
Distribuidora Ltda

Alproxy
alprostadil

APRESENTAÇÃO

Solução Injetável 500 mcg/mL
Caixa com 1 ampola de 1 mL
Caixa com 5 ampolas de 1 mL

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 1 mL contém:
Princípio Ativo: alprostadil.....500 mcg
Excipiente: álcool etílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Alproxy é indicado:

Em recém-nascidos com defeitos cardíacos congênitos e defeitos cardíacos acompanhados de cianose, para manter a patência temporária do desvio entre a circulação sanguínea pulmonar e a sistêmica (ducto arterioso de Botalli). A terapia com este produto medicinal possibilita preencher o intervalo de tempo antes que uma cirurgia inevitável possa ser realizada para salvar a vida do paciente.

Defeitos cardíacos congênitos:

- Malformações com circulação sanguínea limitada dos pulmões, tais como atresia pulmonar, estenose pulmonar, tetralogia de Fallot.
- Malformações com circulação sanguínea sistêmica limitada, tais como coartação aórtica, interrupção do arco aórtico com estenose da válvula ou atresia do coração esquerdo.
- Transposição dos grandes vasos, com ou sem outros defeitos.

No sentido de uma medida emergencial, como terapia adicional de insuficiência cardíaca crônica grave em candidatos a transplante cardíaco, que se tornaram extremamente sintomáticos e instáveis, apesar da medicação usual (inibidores de ECA, bloqueador do receptor da angiotensina, beta-bloqueadores, diuréticos). Nesses pacientes, a administração de Alproxy produz melhora cardiovascular significativa, redução de NT-proBNP (um marcador da probabilidade de sobrevida) e um aumento da probabilidade de sobrevida de transplante cardíaco em condições estáveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Alprostadil (Fig. 1) é o nome genérico dado à substância farmacológica que consiste na prostaglandina E₁ (PGE₁) endógena. Alprostadil está licenciado na Europa para o tratamento da doença cardíaca congênita (DCC) em crianças, para preservar a patência do canal arterial Botalli, sendo a *indicação de alvo*, e para o tratamento da doença arterial oclusiva periférica.

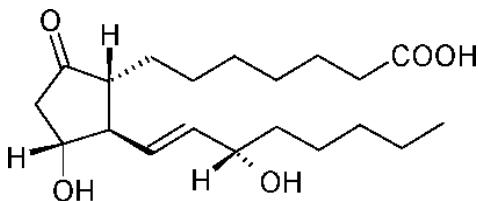


Figura 1. Alprostadil (PGE₁)

Em 1973, *Coceani e Olley* demonstraram que tiras de músculo do ducto arterioso de cordeiros são relaxadas por certas prostaglandinas na ausência de oxigênio, sugerindo um papel para estes compostos na regulação do tônus dos vasos durante a vida fetal. Em 1976, *Olley e Coceani* sugeriram uma possível aplicação clínica da PGE₁ para uso de emergência em pacientes com certos tipos de malformações cardíacas congênitas, que poderiam receber benefícios paliativos enquanto aguardam tratamento cirúrgico.

Especificamente, dois tipos de anormalidades pareceram mais suscetíveis à infusão de PGE₁: Pacientes com malformação cardíaca congênita cianótica, baixa tensão de oxigênio arterial e fluxo pulmonar dependente do canal arterial; e pacientes com interrupção do arco aórtico e / ou hipoplasia esquerda do coração que, portanto, são dependentes de um fluxo da direita para a esquerda, através do canal arterial, para parte ou todo o fluxo sistêmico.

Uma série de aplicações bem concebidas e realizadas para o alprostadil foi publicada para demonstrar a eficácia terapêutica intravenosa da PGE₁ em crianças com doença cardíaca congênita (DCC) cianótica e acianótica. A lista demonstra que a experiência

observacional foi obtida em todo o mundo. Alprostadil é especialmente útil em recém-nascidos cianóticos com pouco fluxo sanguíneo pulmonar resultante de estenose pulmonar grave ou atresia com um defeito septal ventricular extenso (Tetralogia de Fallot) e atresia pulmonar ou estenose com septo ventricular intacto, mas com desvio da direita para a esquerda em nível atrial. A atresia tricúspide também está geralmente associada à diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Alprostadil é uma substância endógena que pertence ao grupo das prostaglandinas (PGE₁) que dilata os vasos sanguíneos arteriais pequenos e melhora as propriedades de fluxo do sangue.

A PGE₁ deve ser administrada como uma infusão intravenosa contínua, devido à sua rápida extração e metabolismo pelos pulmões. Cerca de 80% de uma dose única pode ser metabolizada em uma passagem através dos pulmões. Os metabolitos, 13,14-dihidro-PGE₁ e 15-ceto-13,14-dihidro-PGE₁, são excretados por via renal. Acredita-se que a 13,14-dihidro-PGE₁ (PGE₀) seja farmacologicamente ativa. A meia-vida de eliminação da PGE₁ é de aproximadamente 30 segundos. A proporção de extração pulmonar da PGE₁ (ou seja, a eficiência fracionada de remoção do fármaco do fluxo de plasma pulmonar em uma única passagem), demonstra também sua eliminação quase que completa pelos pulmões. A proporção de extração da PGE₁ parece ser independente da dose, mas dependente do débito cardíaco e do estado respiratório.

ABSORÇÃO

A via preferencial de administração para a injeção de alprostadil é a infusão intravenosa contínua em uma veia grande, ou, alternativamente, a injeção de alprostadil pode ser administrada através de um cateter de artéria umbilical, colocado na abertura do canal, levando o fármaco a atingir o órgão-alvo, o canal arterial (Botalli), diretamente.

DISTRIBUIÇÃO

A PGE₁ é rapidamente distribuída por todo o corpo (exceto para o sistema nervoso central) e rapidamente metabolizada após uma dose única ou durante a infusão intravenosa constante. Os níveis plasmáticos de alprostadil foram medidos utilizando um método de radioimunoensaio. O Alprostadil está ligado no plasma principalmente à albumina (81% ligado) e, em menor grau, à fração I-globulina IV-4 (55% ligado). Nenhuma ligação significativa aos eritrócitos ou leucócitos foi observada. A maioria (60 - 90%) da PGE₁ infundida é metabolizada durante uma única passagem através do pulmão, atuando como um filtro contra os efeitos periféricos do fármaco (Cox *et al.*, 1988; Golub *et al.*, 1975). Como consequência, os níveis plasmáticos periféricos da PGE₁ aumentam apenas ligeiramente. Os níveis do metabolito principal, 15-ceto-13,14-dihidro-PGE₁ (meia-vida: Aproximadamente 8 minutos), contudo, são aumentados significativamente (Simmet e Peskar, 1988).

ELIMINAÇÃO

O metabolismo rápido e uma meia-vida extremamente curta (menos de um minuto) da PGE₁ foram demonstrados em seres humanos (Hesse *et al.*, 1991; Brochura Prostavasin, 1986). O principal metabolito 15-ceto-13,14-dihidro-PGE₁ é produzido por oxidação enzimática do grupo 15-OH e redução da dupla ligação 13,14. No entanto, a transformação enzimática é continuada no baço, no fígado e nos rins pela enzima 15-ceto-redutase, para formar o metabolito biologicamente ativo 13,14-dihidro-PGE₁ (PGE₀) (Schweer *et al.*, 1994). Os metabolitos da PGE₁ são excretados principalmente pelos rins (88%), os restantes 12% são excretados nas fezes (Rosenkranz *et al.* 1983) e a excreção é essencialmente concluída em 24 horas. Não foi verificado alprostadil inalterado na urina e não há nenhuma evidência de retenção tecidual do alprostadil ou de seus metabolitos após a administração intravenosa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Manutenção da patênia do ducto arterioso de Botalli em recém-nascidos:

- Em casos de síndrome da angústia respiratória
- Em casos de pressão arterial fortemente reduzida
- Em casos de ducto arterioso de Botalli que permanece espontaneamente aberto

Em candidatos a transplante cardíaco com insuficiência cardíaca crônica grave:

- Pacientes com formas insuficientemente tratadas de arritmias cardíacas e distúrbio circulatório no músculo cardíaco;
- Pacientes com infarto do miocárdio ou AVC em até 6 meses antes do início da terapia;
- Pacientes com suspeita clínica ou radiológica de acúmulo de fluido nos pulmões (edema pulmonar) ou sinais de acúmulo incipiente de fluido (congestão de uma seção pulmonar) presentes e em casos de distúrbios graves de ventilação pulmonar como resultado de constrição crônica da passagem respiratória;
- Pacientes com sinais de lesão hepática aguda (parâmetros hepáticos elevados) ou lesão hepática grave conhecida;
- Caso se espere a ocorrência de complicações sanguíneas (úlceras gástricas ou duodenais recentes, politraumas)
- Durante a amamentação (consulte a seção gravidez e lactação).

Este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) a quaisquer dos componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Alproxy deve ser administrado a recém-nascidos para manter a patênia do ducto arterioso de Botalli somente em clínicas pediátricas que possuem instalações para diagnóstico cardiológico e tratamento pediátrico intensivo.

Os parâmetros a seguir devem ser monitorados regularmente em crianças com defeitos cardíacos congênitos:

- Medição da distribuição gasosa de oxigênio e dióxido de carbono no sangue (gases sanguíneos arteriais P_{O₂}, P_{CO₂})

- Medição do pH no sangue (pH do sangue arterial)
- Pressão arterial
- Eletrocardiograma
- Frequência cardíaca
- Frequência respiratória
- Monitoramento inicialmente contínuo da respiração (*status respiratório*)

Em crianças com anomalias do arco aórtico (uma parte da aorta), os seguintes parâmetros também devem ser monitorados:

- Pressão arterial (a ser medida na aorta descendente ou na extremidade inferior)
- Palpação do pulso femoral (artéria femoral)
- Medição da eliminação renal

Em crianças com fluxo sanguíneo pulmonar reduzido, o aumento da ligação ao oxigênio (oxigenação) é inversamente proporcional aos níveis de oxigênio sanguíneo medidos (valores de pO_2 basais). Uma resposta melhor à terapia foi observada em pacientes com baixos valores basais de pO_2 (< 40 mmHg). Em pacientes com valores basais de pO_2 elevados (> 40 mmHg), foi possível observar somente uma resposta inferior à terapia.

De acordo com estudos clínicos, o sucesso do tratamento diminui com a idade do recém-nascido ou bebê. A parada respiratória (apneia) ocorre principalmente em recém-nascidos cianóticos com peso ao nascer inferior a 2 Kg durante as primeiras horas da infusão. Está descrito que 10% a 12% das crianças com defeitos cardíacos congênitos são afetadas. As opções de intubação e aspiração crônica devem estar disponíveis. Isso se aplica também a eventuais transportes. Caso a redução da dose não seja tolerada antes do transporte, deve-se considerar a realização de intubação antes do transporte.

Crianças com peso ao nascer inferior a 2 Kg são especialmente vulneráveis aos seguintes efeitos colaterais: efeitos colaterais cardiovasculares, depressão respiratória (enfraquecimento da respiração); crianças cianóticas são especialmente vulneráveis a um enfraquecimento da respiração (depressão respiratória). Da mesma maneira, existe esse risco quando uma infusão é administrada por mais de 48 horas (efeitos colaterais cardiovasculares e do sistema nervoso central) e a um pH de 7,1 ou menos (efeitos colaterais do sistema nervoso central).

Em recém-nascidos que recebem este medicamento durante um período de mais de 5 dias, o possível surgimento de um espessamento dose-dependente da mucosa gástrica no tubo estomacal ou do fechamento do tubo estomacal devem ser monitorados com cuidado. O surgimento desse efeito colateral é descrito em 7% dos pacientes.

Estudos clínicos demonstraram que, para o tratamento crônico, 50% a 60% dos pacientes desenvolvem proliferação óssea dos ossos longos dos braços e pernas (hiperostose), distúrbios de mineralização dos ossos de proteção (ossos cerebrais e faciais) e aumento na fosfatase alcalina (enzima que pode fornecer evidências de doenças hepáticas e esqueléticas), que foram resolvidos após a descontinuação do produto. A maioria das alterações regrediu em 6 a 12 semanas; em alguns casos, pareceram persistir por 38 semanas. A frequência e a gravidade da formação óssea adicional foram associadas à duração do tratamento e à dose total; no entanto, não foi determinada nenhuma associação com a administração.

Além disso, a lesão ao ducto arterioso de Botalli, à artéria pulmonar ou à aorta (enfraquecimento da parede com formação de inchaço, ruptura e/ou alargamento), bem como diarreia resistente à terapia foram observados histologicamente com o tratamento crônico. Essas incidências mostraram ser dose-dependentes.

Em recém-nascidos com síndrome da angústia respiratória, a aplicação de PGE₁ deve ser absolutamente evitada. Em todas as situações, a síndrome da angústia respiratória precisa ser avaliada em cada caso, para evitar confusão com defeito cardíaco congênito. Caso não seja possível efetuar uma avaliação diagnóstica rápida e completa, o diagnóstico clínico deve ser feito utilizando cianose ($pO_2 < 40$ Torr), bem como o diagnóstico radiológico utilizando o fluxo sanguíneo pulmonar reduzido.

Recém-nascidos com tendência a sangramento devem ser rigorosamente monitorados. PGE₁ deve ser utilizada com cautela especial, uma vez que a agregação plaquetária diminui significativamente.

Durante o tratamento, a pressão arterial deve ser rigorosamente monitorada em intervalos cateter da artéria umbilical ou artéria radial (*A. radialis*), ausculta ou ultrassonografia (transdutor de Doppler). Se ocorrer hipotensão arterial considerável, a velocidade de infusão deve ser diminuída imediatamente.

Considerando a incidência mais alta de infecções secundárias durante o tratamento com Alproxy, recomenda-se tratamento profilático com antibióticos.

A maior parte dos efeitos colaterais é dose-dependente. Insuficiência respiratória, vermelhidão da pele, febre, hiperexcitação, diminuição da frequência cardíaca e/ou diminuição da pressão arterial são sinais de efeito excessivo de prostaglandina e da necessidade de redução da dose.

A administração de Alproxy a candidatos a transplante cardíaco com insuficiência cardíaca crônica grave é restrita a centros médicos com experiência apropriada no tratamento de candidatos a transplante cardíaco e unidades de processamento para pacientes de monitoramento intensivo (monitoramento hemodinâmico invasivo) durante um período de 48 a 72 horas e fornecendo aos pacientes ambulatoriais instruções individuais para terapia crônica por infusão.

Se o paciente responder à administração de Alproxy, a terapia crônica por infusão é justificada, contanto que também seja tolerada de forma simultânea e subjetiva. Para fins da infusão, é implantado um cateter permanente venoso central que é conectado a uma bomba portátil automática. A terapia crônica por infusão de pacientes ambulatoriais com Alproxy deve ser monitorada semanalmente durante o

primeiro mês e, subsequentemente, a cada mês, em um centro médico equipado para insuficiência cardíaca. Nos primeiros dias do tratamento inicial em casa, um enfermeiro ambulatorial deve ser consultado.

Este tipo de aplicação prolongada de Alproxy requer um alto grau de aderência em nome do paciente, por exemplo, preparação asséptica das soluções para infusão, autoadministração consciente da infusão, manipulação cuidadosa do cateter. É absolutamente necessário que o médico lhe forneça instruções adequadas sobre o treinamento no uso seguro e os sinais de possíveis infecções do cateter permanente. O preparo da solução para infusão de forma asséptica é especificamente de grande importância.

A infusão estável e contínua com Alproxy é absolutamente necessária. Mesmo breves interrupções da infusão contínua levarão a uma deterioração rápida de seus sintomas.

É frequentemente necessário que o tratamento prossiga sem interrupções e durante um período mais longo de tempo. Isso exige que você tenha um alto grau de responsabilidade pessoal, caso você aceite esta forma de terapia.

Uma vez que não há dados sobre o uso de Alproxy em mulheres grávidas, Alproxy não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que claramente necessário. Em todas as etapas da insuficiência cardíaca deve-se utilizar contraceção eficaz e confiável, por motivos médicos.

Alproxy deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal, uma vez que estudos clínicos fornecem dados insuficientes a respeito de uma recomendação clara sobre a dose. Embora efeitos positivos de PGE₁ em termos de melhora da função renal sejam descritos, pode ocorrer uma limitação na produção urinária devido à dilatação dos vasos sanguíneos.

GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO

Informe seu médico antes de utilizar o medicamento se você estiver grávida ou amamentando. Peça a recomendação do seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

GRAVIDEZ

Uma vez que não há dados suficientes que se aplicam a humanos, Alproxy não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que absolutamente necessário. Em todas as etapas da insuficiência cardíaca deve-se utilizar contraceção confiável, por motivos médicos.

AMAMENTAÇÃO

Uma vez que não há experiência com o uso de Alproxy durante a lactação, a amamentação deve ser descontinuada antes da administração de Alproxy.

FERTILIDADE

Não há dados disponíveis a respeito do efeito sobre a fertilidade durante o tratamento com Alproxy.

FEITOS NA CAPACIDADE DE DIRIGIR E OPERAR MÁQUINAS

Não foram realizados estudos sobre os possíveis efeitos de Alproxy na capacidade de dirigir e utilizar máquinas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica grave. Uma condição de insuficiência cardíaca crônica já existente ou seu tratamento pode levar a um comprometimento da capacidade de dirigir e operar máquinas.

O médico deverá decidir, para cada caso individual, se tal comprometimento deve ser pressuposto.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES SOBRE O USO DOS COMPONENTES DE ALPROXY

Este produto medicinal contém 790 mg de etanol (álcool) por mL, ou seja, até 1 mL de cerveja ou 0,4 mL de vinho por Kg/hora para a dose única máxima indicada para patência do ducto arterioso de Botalli, ou até 2,3 mL de cerveja ou 1 mL de vinho por Kg/ 24 horas para a dose única máxima indicada para insuficiência cardíaca crônica grave. Este medicamento é prejudicial para pacientes que sofrem de alcoolismo. O medicamento deve ser considerado em grávidas ou lactantes, crianças e grupos de alto risco, tais como pacientes com doença hepática ou epilepsia.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA GRAVE EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE CARDÍACO

Para assegurar um efeito hemodinâmico ideal na circulação total com PGE₁, deve-se assegurar um equilíbrio positivo de fluidos com monitoramento hemodinâmico simultâneo.

Doze horas após a administração contínua da dose de manutenção individual ideal, deve-se realizar uma nova avaliação hemodinâmica. Nesse momento, a manutenção do aumento agudo do índice cardíaco em ao menos 20% em comparação ao valor basal (antes da administração de PGE₁) e, se necessário, a redução da resistência vascular pulmonar para ao menos 4 unidades Wood são consideradas melhorias hemodinâmicas suficientes. Cálculo das unidades Wood:

$$\frac{\text{Pressão arterial pulmonar média} - \text{pressão de oclusão capilar}}{\text{Débito cardíaco}}$$

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Informe seu médico ou farmacêutico caso você esteja tomando ou tenha tomado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição.

Alproxy pode intensificar os efeitos dos seguintes produtos farmacêuticos:

- Medicamentos redutores da pressão arterial,
- Medicamentos que impedem a formação de coágulos sanguíneos arteriais (trombo) ou que dissolvem coágulos sanguíneos (trombo)

- Agentes vasodilatadores (a aplicação concomitante de Alproxy deve ser realizada concomitantemente somente sob monitoramento intensivo do sistema cardiovascular).

Os efeitos vasodilatadores de Alproxy podem ser reduzidos pela administração de agentes vasoconstritores (metaraminol, epinefrina, fenilefrina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto sob-refrigeração em temperatura entre 2°C e 8°C. Observar o prazo de validade, que é de 24 meses, após a data de fabricação.

Controlar cuidadosamente a temperatura de armazenamento do produto, pois o armazenamento em condições inadequadas pode interferir deletériamente sobre as propriedades do produto.

Não use Alproxy se você perceber o seguinte: turvação da solução ou descoloração do recipiente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, descartar qualquer quantidade remanescente no frasco.

Após preparo, este medicamento pode ser utilizado em 24 horas.

Líquido incolor, sem evidência visível de contaminação.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Alproxy pode ser administrado apenas por médicos experientes ou equipe médica que trabalhe sob a supervisão de médicos experientes.

DOSE:

MANUTENÇÃO DA PATÊNCIA DO DUCTO ARTERIOSO DE BOTALLI:

Inicialmente 0,05 – 0,1 µg de PGE₁/Kg/min.

Após alcançar o efeito, o que em bebês com função pulmonar comprometida significa melhora do suprimento de oxigênio e em bebês com fluxo sanguíneo sistêmico comprometido significa melhora da pressão arterial sistêmica e do pH sanguíneo, a velocidade de infusão deve ser reduzida na menor dose ainda eficaz. Isso pode ser alcançado por redução da dose para 0,01 – 0,025 microgramas/Kg/min.

Recomenda-se a administração prematura para evitar o fechamento do ducto arterioso de Botalli, uma vez que a nova abertura – se ocorrer – pode ser alcançada somente com uma dose mais alta (> 0,1 micrograma/Kg/min).

A dose pode ser aumentada até no máximo 0,4 microgramas/Kg/min., casos nos quais o efeito terapêutico foi insuficiente após a administração de 0,05 – 0,1 micrograma/Kg/min. No entanto, velocidades de infusão mais altas levam a efeitos mais pronunciados apenas em casos raros, ainda que frequentemente envolvam efeitos colaterais sérios.

Em geral, pode-se esperar a ocorrência de abertura do ducto arterioso de Botalli em crianças cianóticas em 30 minutos até 3 horas após o tratamento inicial com PGE₁, ao passo que se pode perceber o aumento da pressão parcial de oxigênio (pressão parcial de oxigênio dissolvido no sangue) de 20 – 30 mmHg, em média.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA GRAVE EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE CARDÍACO:

O tratamento com Alproxy é iniciado pelo médico e pode ser realizado subsequentemente em casa, com a ajuda de uma enfermeira ambulatorial e após treinamento apropriado. A terapia com infusão crônica ambulatorial com Alproxy deve ser monitorada semanalmente durante o primeiro mês e, depois disso, em intervalos mensais em um centro de insuficiência cardíaca. Este tipo de uso crônico de Alproxy requer um alto grau de envolvimento do paciente, como a preparação asséptica das soluções para infusão, a autoadministração consciente da infusão, a manipulação cuidadosa do cateter. É especialmente importante que a dose determinada pelo médico seja obedecida. Se o efeito terapêutico for insuficiente ou se o uso de Alproxy estiver relacionado a efeitos adversos, o médico responsável pelo tratamento deve ser consultado imediatamente. Não se deve realizar a descontinuação abrupta ou uma redução maior de Alproxy, uma vez que mesmo interrupções curtas da infusão contínua podem causar agravamento rápido dos seus sintomas. O ajuste da velocidade de infusão de Alproxy é permitido apenas em situações de risco à vida (por exemplo, inconsciência, colapso etc.) e somente sob solicitação de um médico.

Com base em um estudo clínico recente são recomendadas uma dose inicial menor e uma dose de manutenção de 2,5 nanogramas/Kg/min. Devido a esta dose baixa, não é permitido efetuar reduções adicionais da dose no caso de efeitos colaterais; se ocorrerem efeitos colaterais, as infusões devem ser descontinuadas.

Se os efeitos colaterais não cessarem em até 24 horas (especialmente no caso de pressão arterial baixa), pode-se pressupor que esses efeitos colaterais não estejam relacionados à dose; deve-se considerar a progressão da doença. Nesses casos, o tratamento deve continuar após o médico ponderar cuidadosamente os riscos e benefícios.

Por princípio, é possível realizar ajustes da dose caso você não responda a essa dose inicial baixa. Em estudos clínicos, a dose máxima tolerada foi determinada em 5 – 40 nanogramas/Kg/min. Uma indicação importante é a hipertensão pulmonar reduzida de forma insuficiente. O aumento significativo do risco de efeitos colaterais deve ser ponderado pelo médico em relação ao possível benefício terapêutico.

Ao aumentar a dose, a dose eficaz e tolerável deve ser determinada para cada paciente individual, utilizando um cateter no coração direito por 24-72 horas. Antes de iniciar o tratamento e antes de cada aumento da dose, um *check-up* cardiovascular completo (frequência cardíaca, pressão arterial periférica, pressão pulmonar, pressão venosa central, pressão capilar pulmonar parcial) deve ser realizado com um cateter cardíaco direito, utilizando termodiluição e determinação dos valores laboratoriais, principalmente valores renais (creatinina). Um aumento no índice cardíaco de pelo menos 20% é considerado um parâmetro hemodinâmico de sucesso.

CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Devido aos dados insuficientes sobre segurança e eficácia, o uso de Alproxy em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não é recomendado.

PACIENTES COM FUNÇÃO RENAL COMPROMETIDA

Alproxy deve ser utilizado com cautela em pacientes com função renal comprometida, uma vez que os dados clínicos são insuficientes para uma recomendação de dose definitiva neste grupo de pacientes.

PACIENTES COM FUNÇÃO HEPÁTICA COMPROMETIDA

Alproxy deve ser utilizado com cautela em pacientes com função hepática comprometida, uma vez que os dados clínicos são insuficientes para uma recomendação de dose definitiva neste grupo de pacientes.

PACIENTES COM FUNÇÃO PULMONAR COMPROMETIDA

Alproxy deve ser utilizado com cautela em pacientes com função pulmonar comprometida, uma vez que os dados de estudos clínicos são insuficientes para uma recomendação de dose definitiva neste grupo de pacientes.

IDOSOS

Alproxy deve ser utilizado com cautela em pacientes idosos, uma vez que os dados clínicos são insuficientes para uma recomendação de dose definitiva neste grupo de pacientes.

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO:

MANUTENÇÃO DA PATÊNCIA DO DUCTO ARTERIOSO DE BOTALLI

Preferencialmente, Alproxy é administrado por infusão intravenosa contínua em uma veia grande, utilizando bombas de infusão automática apropriadas. Alproxy deve ser diluído antes da administração. As soluções apropriadas para diluição são solução fisiológica ou solução de glicose a 5%.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA GRAVE EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE CARDÍACO

Somente após diluição com solventes apropriados para infusão venosa central contínua, utilizando bombas de infusão automática adequadas.

Alproxy não deve ser armazenado não diluído em recipientes plásticos. As soluções apropriadas para diluição são solução fisiológica ou solução de glicose a 5%.

INSTRUÇÕES PARA DILUIÇÃO

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA GRAVE EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE CARDÍACO

Como regra, 1 mL de Alproxy é diluído com solução de cloreto de sódio isotônico estéril ou solução aquosa de glicose a 5% em condições assépticas para produzir um volume final de 100 mL. Esta solução para infusão é infundida durante um período de 48 horas.

Para uma velocidade de infusão de 2,5 nanogramas/Kg/min., os seguintes valores são aplicáveis:

Solução para infusão, incluindo o volume da ampola (mL)	Concentração de Alproxy da solução (mcg/mL)	Velocidade de infusão (mL/Kg/h)
100	5	0,03

Alproxy não deve ser armazenado não diluído em recipientes plásticos. O contato direto do concentrado com superfícies plásticas pode levar à lixiviação dos plastificantes. Isso pode levar à turvação da solução e à descoloração do recipiente. Nesse caso, o produto e o recipiente devem ser descartados. Esse fenômeno parece ser dependente da concentração. Para evitar isso, recomenda-se que o concentrado seja diretamente adicionado à solução já preparada e a evitar o contato direto com as paredes do recipiente.

Soluções preparadas há mais de 24 horas devem ser descartadas.

DURAÇÃO DO TRATAMENTO

MANUTENÇÃO DA PATÊNCIA DO DUCTO ARTERIOSO DE BOTALLI

Em geral, Alproxy deve ser aplicado somente 2 a 3 dias antes da data programada da cirurgia. No entanto, após ponderar cuidadosamente os riscos e benefícios pelo médico, o tratamento pode ser prolongado (até 3 semanas) em casos excepcionais.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA GRAVE EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE CARDÍACO

A duração do tratamento depende das exigências clínicas.

CASO VOCÊ TENHA RECEBIDO MAIS ALPROXY DO QUE DEVERIA:

EM RECÉM-NASCIDOS E BEBÊS:

Parada respiratória, batimentos cardíacos lentos, febre, pressão arterial baixa e erupções cutâneas podem ser sinais de superdosagem. No caso de parada respiratória e batimentos cardíacos lentos, a infusão deve ser descontinuada e o tratamento medicamentoso adequado deve ser iniciado.

Deve-se ter cautela quando o tratamento continuar. No caso de febre ou pressão arterial baixa, a velocidade de infusão deve ser reduzida até que os sintomas cessem.

As erupções cutâneas normalmente são causadas por um cateter arterial inserido de forma inadequada e podem ser remediadas alterando-se a posição da ponta do cateter.

EM ADULTOS:

Os efeitos colaterais podem ocorrer com maior frequência em adultos; especificamente, pode ocorrer uma redução da pressão arterial e uma frequência cardíaca reflexa acelerada (pulso elevado) em resposta aos efeitos vasodilatadores do medicamento.

Você deve informar seu médico imediatamente caso esses sintomas ocorram.

NO CASO DE ESQUECIMENTO DA ADMINISTRAÇÃO DE ALPROXY:

Sua condição cardiovascular pode piorar. Nesses casos, entre em contato com um médico imediatamente.

CASO A ADMINISTRAÇÃO DE ALPROXY SEJA INTERROMPIDA:

Sua condição cardiovascular pode piorar. Nesses casos, entre em contato com um médico imediatamente.

Se você tiver qualquer dúvida sobre o uso deste produto, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

INSTRUÇÕES PARA DILUIÇÃO

MANUTENÇÃO DA PATÊNCIA DO DUCTO ARTERIOSO DE BOTALLI:

Em geral, 1 mL de Alproxy é diluído com solução de cloreto de sódio isotônico estéril ou solução aquosa de glicose a 5% em condições assépticas para produzir um volume final de 100 - 250 mL. A solução preparada contém 500 microgramas de PGE₁.

Para uma velocidade de infusão de 50 nanogramas/Kg/min., os seguintes valores são aplicáveis:

Solução para infusão, incluindo o volume da ampola (mL)	Concentração de Alproxy da solução (mcg/mL)	Velocidade de infusão (mL/Kg/h)
250	2	1,5
100	5	0,6

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA GRAVE EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE CARDÍACO

Em geral, 1 mL de Alproxy é diluído com solução de cloreto de sódio isotônico estéril ou solução aquosa de glicose a 5% em condições assépticas para produzir um volume final de 100 mL. Esta solução para infusão é infundida durante um período de 48 horas.

Para uma velocidade de infusão de 2,5 nanogramas/Kg/min., os seguintes valores são aplicáveis:

Solução para infusão, incluindo o volume da ampola (mL)	Concentração de Alproxy da solução (mcg/mL)	Velocidade de infusão (mL/Kg/h)
100	5	0,03

O contato direto do concentrado com superfícies plásticas deve ser evitado. Dessa forma, recomenda-se adicionar Alproxy diretamente na solução já preparada após a retirada do volume análogo evitando, assim, o contato direto com as paredes do recipiente.

Soluções preparadas há mais de 24 horas devem ser descartadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Da mesma forma que todos os medicamentos, Alproxy pode causar efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas apresentem esses efeitos.

Se qualquer efeito colateral se tornar sério ou se você perceber qualquer efeito colateral não listado nesta bula, informe seu médico ou farmacêutico.

As terminologias a seguir foram utilizadas para classificar a ocorrência de efeitos indesejáveis

Muito comum	≥ 1/10
Comum	≥ 1/100 a < 1/10
Incomum	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raro	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muito raro	<1/10.000
Desconhecido	Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

Efeitos colaterais muito comuns e comuns, tais como parada respiratória, vermelhidão da pele, febre, frequência cardíaca lenta e pressão arterial lenta são efeitos dose-dependentes.

EM CRIANÇAS COM DEFEITOS CARDÍACOS CONGÊNITOS GRAVES FORAM OBSERVADOS OS SEGUINTE EFEITOS COLATERAIS:

DISTÚRBIOS DO SANGUE E SISTEMA LINFÁTICO

COMUNS:

Coagulação sanguínea excessivamente forte, na qual são consumidos fatores coagulantes, ocasionalmente resultando em tendência a sangramento (coagulação intravascular disseminada).

INCOMUNS:

Anemia, perfusão excessiva dos vasos sanguíneos, diminuição de plaquetas, sangramento, aumento de proteína C reativa (indicando doença inflamatória)

RAROS:

Alterações no número de leucócitos, aumento de plaquetas.

DISTÚRBIOS METABÓLICOS E NUTRICIONAIS

MUITO COMUNS:

Aumento da fosfatase alcalina (enzima encontrada no sistema esquelético, fígado e dutos biliares) no caso de tratamento crônico.

INCOMUM:

Aumento da concentração de dióxido de carbono no sangue, níveis elevados ou baixos de potássio sérico, níveis baixos de cálcio sérico, níveis baixos de açúcar no sangue, aumento de corpos cetônicos ("corpos cetônicos" é um termo para determinadas substâncias, tais como acetona e acetaldeído, que são produzidas como produto intermediário durante a decomposição das gorduras) quando administrado a recém-nascidos de um diabético.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO

MUITO COMUNS:

Febre, superaquecimento do organismo.

COMUNS:

Convulsões cerebrais (originadas no cérebro), contração do músculo convulsivo, dores de cabeça.

INCOMUNS:

Estiramento excessivo do pescoço, irritabilidade, nervosismo, letargia, tontura, parestesia (por exemplo, formigamento) nas mãos e nos pés.

RAROS:

Confusão.

DISTÚRBIOS CARDÍACOS

COMUNS:

Pressão arterial baixa, frequência cardíaca mais lenta ou acelerada, paradas cardíacas.

INCOMUNS:

Choque, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, acúmulo de fluidos nos pulmões devido à insuficiência cardíaca, dor torácica, palpações cardíacas, tontura.

DISTÚRBIOS VASCULARES

MUITO COMUNS:

Vermelhidão da pele.

COMUNS:

Pressão arterial baixa.

DESCONHECIDO:

No caso de lesão ao ducto arterioso de Botalli, à artéria pulmonar ou à aorta devido ao tratamento crônico (enfraquecimento da parede com acúmulo de fluido, ruptura e/ou alargamento dos vasos sanguíneos).

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, TORÁCICOS E MEDIASTINAIS

MUITO COMUNS:

Insuficiência respiratória (dose-dependente).

INCOMUNS:

Acúmulo repentino de fluido nos pulmões, respiração lenta ou rápida, falta de ar, incluindo enfraquecimento da respiração.

DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS

COMUNS:

Diarreia, espessamento da mucosa gástrica no tubo estomacal ou fechamento do tubo estomacal no caso de tratamento crônico (dose-dependente).

INCOMUNS:

Doença inflamatória do esôfago, a qual é causada por um refluxo anormalmente longo do ácido estomacal, com sintomas mais comuns de azia e peritonite, enterocolite necrosante (doença inflamatória do intestino delgado e grosso, com destruição da mucosa intestinal).

DISTÚRBIOS HEPATOBILIARES

INCOMUNS:

Valores hepáticos aumentados (bilirrubina e transaminases).

DISTÚRBIOS DA PELE E DO TECIDO SUBCUTÂNEO

COMUNS:

Vermelhidão, inchaço.

RAROS:

Reações alérgicas (incluindo erupção cutânea, prurido, febre, sensação de calor, calafrios, sudorese).

DISTÚRBIOS MUSCULOESQUELÉTICOS E DO TECIDO CONJUNTIVO

MUITO COMUNS:

Formação óssea aumentada de ossos longos, distúrbios de mineralização óssea dos ossos de proteção (ossos cerebrais e faciais) no caso de tratamento crônico.

INCOMUNS:

Dor articular.

DISTÚRBIOS RENAS E URINÁRIOS

INCOMUNS:

Insuficiência renal, produção de urina muito reduzida ou ausente, urina contendo sangue.

DISTÚRBIOS GERAIS E CONDIÇÕES NO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO

MUITO COMUNS:

Febre.

COMUNS:

Intoxicação do sangue (sepse).

INCOMUNS:

Infecções, hipotermia, urticária, desenvolvimento de tolerância, ardor, inchaço, dor, edema localizado no local de administração, vermelhidão da veia de infusão, dor vascular, inflamação dos vasos sanguíneos.

Esse efeitos são, em grande parte, reversíveis e podem melhorar com a redução da dose.

RAROS:

Coágulos sanguíneos (trombose) na ponta do cateter e sangramento local.

MUITO RAROS:

Reações alérgicas (hipersensibilidade) que podem estar associadas à redução na pressão arterial, tontura e náusea.

Recém-nascidos com peso ao nascer de menos de 2 Kg apresentam predisposição a alguns efeitos colaterais (efeitos colaterais cardiovasculares, enfraquecimento da respiração); bebês cianóticos ao enfraquecimento da respiração.

Da mesma forma, existe risco para períodos de infusão de mais de 48 horas (efeitos colaterais cardiovasculares e do sistema nervoso central) e para acidez excessiva (valores de pH de 7,1 ou menos) (sistema nervoso central).

TRATAMENTO CRÔNICO

Para o tratamento crônico, 50% a 60% dos pacientes desenvolvem formação óssea aumentada de ossos longos (hiperostose), distúrbios de mineralização dos ossos de proteção (ossos cerebrais e faciais) e aumento de determinados valores laboratoriais (fosfatase alcalina), os quais foram reversíveis após a descontinuação do produto.

Além disso, a lesão do ducto arterioso de Botalli, da artéria pulmonar ou da aorta (enfraquecimento da parede com acúmulo de fluido, ruptura e/ou alargamento), bem como diarreia resistente à terapia foram observadas com o tratamento crônico.

No tratamento crônico, pode ocorrer espessamento da mucosa gástrica no tubo estomacal ou o fechamento do tubo estomacal em casos isolados. O surgimento deste efeito colateral é observado em 7% de todos os pacientes.

EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA GRAVE FORAM OBSERVADOS OS SEGUINTE EFEITOS COLATERAIS:

DISTÚRBIOS DO SANGUE E SISTEMA LINFÁTICO

DESCONHECIDOS:

Aumento de plaquetas, alterações no número de leucócitos, aumento de proteína C reativa (indicando doença inflamatória).

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO

MUITO COMUNS:

Dores de cabeça, febre.

DESCONHECIDOS:

Parestesia (formigamento) nos membros, tontura, confusão.

DISTÚRBIOS CARDÍACOS

COMUNS:

Frequência cardíaca acelerada.

DESCONHECIDOS:

Insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca com batimentos cardíacos rápidos, palpitação cardíaca, dor torácica, tontura.

DISTÚRBIOS VASCULARES

COMUNS:

Queda da pressão arterial.

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, TORÁCICOS E MEDIASTINAIS**DESCONHECIDOS:**

Acúmulo agudo de fluido nos pulmões (edema).

DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS**MUITO COMUNS:**

Vômito.

COMUNS:

Diarreia, dor abdominal.

DESCONHECIDOS:

Náusea, perda de apetite.

DISTÚRBIOS HEPATOBILIARES**DESCONHECIDOS:**

Inflamação da vesícula biliar, aumento das válvulas hepáticas (transaminases).

DISTÚRBIOS DA PELE E DO TECIDO SUBCUTÂNEO**MUITO COMUNS:**

Rubor.

COMUNS:

Vermelhidão inflamatória da pele.

DESCONHECIDOS:

Reações alérgicas (hipersensibilidade), prurido.

DISTÚRBIOS MUSCULOESQUELÉTICOS E DO TECIDO CONJUNTIVO**MUITO COMUNS:**

Dor articular e muscular.

DESCONHECIDOS:

Dificuldade articular, aumento da formação óssea (hiperostose) nos ossos longos dos braços e pernas no caso de tratamento crônico.

DISTÚRBIOS RENAS E URINÁRIOS**COMUNS:**

Valor renal comprometido (aumento na creatinina sérica).

DISTÚRBIOS GERAIS E CONDIÇÕES NO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO**MUITO COMUNS:**

Agitação, febre, mal-estar.

COMUNS:

Calafrios, infecções do cateter venoso central.

DESCONHECIDOS:

Intoxicação sanguínea (sepse), sensação de calor, sudorese, fadiga.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a vigilância Sanitária Estadual ou Municipal de São Paulo www.prefeitura.sp.gov.br/covisa e www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos_adv.asp.

10. SUPERDOSE

No caso de sintomas de superdosagem, a dose de Alproxy deve ser reduzida ou a terapia precisa ser interrompida. O tratamento dos sintomas de superdosagem deverá ser sintomático; no entanto, devido ao rápido metabolismo da substância, geralmente não é necessário administrar tratamento.

Em caso de intoxicação ligue para 0800.722.6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.2748.0029

Responsável Técnico: Joyce Ap. Pires Bueno Tonelli Porto
CRF-SP 38.678

Importado e distribuído no Brasil por:
Opem Representação Importadora Exportadora e Distribuidora Ltda
Rua Frei Caneca 356 – Consolação –São Paulo – SP – Cep: 01307000
CNPJ: 38.909.503/0001-57
SAC 0800-774-0119

Fabricado por:
Bag Health Care GmbH

Amtsgerichtsstrasse 1-5, 35423
Lich - Alemanha

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/11/2014.



ALP NOV/2014 VPS1

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/11/2014	NA	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS1	500 MCG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 1 ML 500 MCG/ML SOL INJ CT AMP VD 5 AMB X 1 ML