

Prostavasin

Biosintética Farmacêutica Ltda.
Pó liofilizado
20 mcg

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PROSTAVASIN
alprostadil alfaciclodextrina

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo injetável 20mcg: embalagem com 10 ampolas.

USO INTRAVENOSO OU INTRA-ARTERIAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de pó liófilo contém:
alprostadil alfaciclodextrina (equivalente a 20 mcg de alprostadil).....666,7 mcg
Excipientes: lactose monoidratada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de doença arterial oclusiva crônica nos estágios III e IV (classificação de Fontaine) em pacientes não elegíveis para revascularização ou naqueles em que a revascularização foi insatisfatória.

O escore de Fontaine é baseado nos sintomas do paciente e é amplamente usado na medicina. O estagio I corresponde a pacientes assintomáticos, o estágio IIa corresponde a claudicação intermitente com uma distância de caminhada limitada a 200 metros e o estágio IIb corresponde a menos de 200 metros. O estágio III descreve pacientes com DAOP (Doença Arterial Obstrutiva Periférica) severa com dor em repouso e o estágio IV descreve pacientes com lesões tróficas (úlceras/necroses).

A administração endovenosa para portadores de doença arterial oclusiva crônica estágio IV não é recomendada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia terapêutica tanto da infusão intra-arterial como da intravenosa com PROSTAVASIN foi demonstrada em numerosos estudos envolvendo mais de 2500 pacientes com doença arterial oclusiva periférica grave. A maioria dos casos foi de pacientes nos quais os procedimentos reconstrutivos ou de angioplastia já tinham sido esgotados ou não eram indicados.

Estudos clínicos que compararam o tratamento com PROSTAVASIN em relação a tratamentos controles (placebo, substâncias vasoativas), demonstram a superioridade do tratamento com PROSTAVASIN em relação à cicatrização ou melhora das lesões tróficas, redução completa ou parcial da dor em repouso, redução da necessidade de analgésicos, redução da taxa de amputações e regressão de alguns pacientes para o estágio IIb.

Diversos estudos adicionais demonstraram que a terapia com PROSTAVASIN produziu não apenas um sucesso terapêutico em curto prazo, mas também que o resultado positivo continuou por diversos meses em mais da metade dos pacientes cuja terapia foi considerada bem sucedida. Os diabéticos cujas condições iniciais são notoriamente piores quando comparados com indivíduos sem distúrbios metabólicos, responderam bem às duas vias de administração da mesma forma que os não diabéticos. Os estudos adicionais mostraram que pode ser esperado sucesso clínico similar após terapias intra-arterial e intravenosa com PROSTAVASIN.

Cento e cinco pacientes nos quais todas as possibilidades terapêuticas tinham sido esgotadas, portadores de doença arterial oclusiva periférica (DAOP) e que estavam sujeitos à amputação imediata foram submetidos ao tratamento com PROSTAVASIN. A terapia foi continuada por uma média de 38 dias. Treze pacientes estavam no estágio III e 92 no estágio IV de DAOP antes do início da terapia. Embora a situação se apresentasse extremamente grave antes do inicio da terapia, a regressão do estágio IIb foi alcançada em 48 casos (45,7%).

Em estudo clínico realizado com 57 pacientes tratados por infusão intra-arterial para examinar a eficácia de PROSTAVASIN, foi verificado que após 17 dias de terapia a dor em repouso diminuiu significantemente, como observado pelo escore de dor em estágio III, que decaiu de uma média de 6 para 0 nos pacientes tratados com PROSTAVASIN e apenas de 6 para 3,5 nos tratados com adenosina-trifosfato (ATP). Verificou-se que os pacientes tratados com PROSTAVASIN recorreram menos ao uso da medicação resgate (analgésicos) quando comparados com os pacientes tratados com ATP. Ainda, 52% dos pacientes tratados com PROSTAVASIN puderam descontinuar o uso da medicação analgésica enquanto apenas 21% dos pacientes tratados com ATP apresentaram o mesmo comportamento. O tratamento com PROSTAVASIN também revelou ser eficaz com relação a cicatrizações de úlceras e taxas de amputações. Enquanto que as úlceras cicatrizaram completa ou parcialmente em 90% dos pacientes tratados com prostaglandina E1 (PGE1), houve uma melhora em apenas 53% dos casos com a terapia ATP. Ao final, amputações tornaram-se necessárias em 35% do grupo de pacientes com ATP. A maioria destas intervenções foram amputações da parte inferior da perna ou da coxa (89%), enquanto que no grupo tratado com PROSTAVASIN, amputações foram inevitáveis somente em 10% dos casos.

Outro estudo realizado em pacientes portadores de DAOP estágio III revelou melhora da dor em repouso, que permaneceu inalterada em 68% dos pacientes tratados com PROSTAVASIN durante o estudo.

Em uma avaliação comparativa entre PGE1 e ATP 30mg, 18 pacientes com distúrbio de fluxo sanguíneo arterial de estágio III ou IV que receberam infusões intra-arteriais de PROSTAVASIN 10 a 20 μ g, uma vez ao dia, por um período médio de 23 dias mostraram que o PROSTAVASIN é显著mente superior ao ATP, melhorando a dor em repouso e/ou necrose, sendo bem sucedida em 15 dos 18 pacientes (83,3%) do grupo PGE1, o mesmo resultado foi observado apenas em 8 dos 16 pacientes do grupo placebo (50%).

Comparados com pessoas sem transtornos metabólicos, os diabéticos geralmente apresentam uma situação inicial notavelmente pior. Diversos estudos mostraram que a infusão intra-arterial ou intravenosa de PROSTAVASIN promove melhora acentuada dos sintomas clínicos em pacientes diabéticos. Em um estudo clínico realizado em 105 pacientes com DAOP em estágios III e IV, na qual 28 apresentavam arterite, 47 arteriosclerose com *diabetes mellitus* e 30 pacientes com arteriosclerose sem *diabetes mellitus*, o estágio IIb foi alcançado por 30% dos diabéticos. O mesmo resultado foi alcançado por 47% dos pacientes com arteriosclerose e em 71% dos pacientes com arterite.

Melhora acentuada em diabéticos após infusões intravenosas de PROSTAVASIN é freqüentemente observada. A dor em repouso, por exemplo, foi eliminada ou apresentou melhora acentuada em 59% dos diabéticos recebendo infusões intravenosas, duas vezes ao dia, de PGE1 40 μ g, comparado com 71% dos pacientes sem *diabetes mellitus* e 83% dos pacientes com arterite.

De acordo com a literatura, o uso de PROSTAVASIN produziu uma melhora notória dos sintomas clínicos e, dessa forma, permitiu evitar a amputação iminente em particular em diabéticos geriátricos. Somente 1 dos 7 pacientes diabéticos com DAOP estágio IV – idades entre 74 e 89 anos – teve que se submeter a amputação damembro. Os outros pacientes apresentaram marcante melhora da dor e 3 pacientes, cicatrização de suas úlceras.

Uma investigação retrospectiva incluiu 134 pacientes com DAOP e depressão de função renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dl), dos quais 103 eram pacientes em estágio III/IV e 31 em estágio II. As pressões arteriais maleolares dos diabéticos de estágio III/IV eram de $40,5 \pm 45,0$ mm Hg. As doses médias de PGE1 10 mg uma vez por dia por via intra-arterial (n=42) ou PGE1 40 mg duas vezes ao dia por via intravenosa (n=92) e as durações médias da terapia de 20 e 21 dias, respectivamente. Em todos os estudos publicados na literatura, as doses de PGE1 (até 40 ng/kg/min) foram bem toleradas e conduziram a uma redução dos níveis elevados de creatinina sérica e a uma redução de microalbuminúria. O resultado da investigação retrospectiva foi que a regressão dos estágios III/IV de Fontaine para o estágio II poderia ser alcançada em um quarto dos pacientes (25,2%). A progressão foi documentada em 6,8% dos pacientes e nenhuma alteração ou achado em 4,9%, ao passo que os outros pacientes exibiram cicatrização de úlceras ou redução da dor em repouso. As concentrações de creatinina sérica, com média de 2,02 mg/dl no início do estudo, não se alteraram no curso da terapia.

A infusão intra-arterial de curto prazo de PROSTAVASIN provou ser também eficaz em DAOP estágio IIb. Em um estudo clínico, 55 pacientes com DAOP estágio IIb apresentaram um aumento da distância de claudicação de uma média de 75m para 400m após infusões de 90 minutos, uma vez ao dia, de 2ng PGE1/kg/min, em uma média de 19 dias. O aumento da capacidade física continuou presente após um ano. Diversos estudos prospectivos, duplo-cegos, corroboraram os resultados deste primeiro.

Em longo prazo, o tratamento com PROSTAVASIN também melhorou o desempenho periférico e cardiopulmonar e qualidade de vida em pacientes com DAOP.

Em casos de cirurgia vascular, como reconstruções femorodistais e profundoplastia e cirurgia de derivação femorocrural, o tratamento com PROSTAVASIN também revelou eficácia terapêutica. Ainda, outro estudo revelou que o tratamento com PROSTAVASIN também apresenta eficácia quando utilizado no tratamento de angioplastia transluminal percutânea e trombólise guiada por cateter. Por fim, estudos revelam a eficácia do tratamento com PROSTAVASIN em casos de síndrome isquêmica incompleta, síndrome de Sudeck, tromboangiite obliterante, síndrome de Reynaud, escleroderma e ergotismo.

Estudos multicêntricos investigaram a eficácia e a tolerabilidade do tratamento intra-arterial e intravenoso com prostaglandina E em pacientes com doença arterial oclusiva em estágio Fontaine III e IV. Pacientes em ambos os estágios apresentaram melhora dos sintomas clínicos e cura total ou parcial das úlceras. Durante o tratamento, 50% dos pacientes tratados com prostaglandina E intra-arterial apresentaram abolição da dor e 61,5% ao término do tratamento, enquanto que os pacientes tratados por via intravenosa apresentaram abolição da dor em 47,7% dos casos ao longo do tratamento e 48,6% ao término do mesmo.

Gruss, J. D.; Vargas-Montano, H.; Bartels, D.; Simmenroth, H. W.; Sakurai, T.; Schäfer, G.; Fietze-Fischer, B.: Use of Prostaglandins in Arterial Occlusive Diseases. Inter. Angio 3 (Suppl.) 7-17 (1984).

Trübstein, G.; Ludwig, M.; Diehm, C.; Gruenwald, J.D.; Horsch, S.: Prostaglandin E1 bei arterieller Verschlusskrankheit im Stadium III und IV – Ergebnisse einer multizentrischen Studie. DMW 112 955-959 (1987).

Diehm, C.; Hübsch-Müller, C.; Stammel, F.: Intravenöse Prostaglandin E1-Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit (pAVK) im Stadium – eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie. In: Heidrich, H., Böhme, H., Rogatti, W. (Hrsg.) Prostaglandin E1- Eirkungen und therapeutische Wirksamkeit. Springer Verlag, Berlin 133-143 (1988).

Böhme, H.; Brüllsauer, M.; Härtel, U.; Bollinger, A.: Periphere arterielle Verschlußkrankheit im Stadium III und IV. Kontrollierte Zweizentren-Studie zur Wirksamkeit von intraarteriellen Prostaglandin-E1-Infusionen. Med. Welt 4069/1501-71/1503 (1989).

Gruss, J. D.; Vargas-Montano, H.; Bartels, D.; Simmenroth, H. W.; Sakurai, T.; Schäfer, G.; Fietze-Fischer, B.: Use of Prostaglandins in Arterial Occlusive Diseases. Inter. Angio 3 (Suppl.) 7-17 (1984).

Heidrich, H.; Dimroth, H.; Gutmann, M.; Helmig, J.; Peters, A.; Ranft, J.: Long-term Intravenous Infusion of PGE1 in Peripheral Arterial Blood Flow Disorders. Results of an Open Screening Study with Patients in Fontaine's Stages III and IV. In: Sinzinger, H.; Rogatti, W. (Hrsg.) Prostaglandin E1 in Atherosclerosis. Springer Verlag, Berlin 92-98 (1986).

Brachmann, R.; Kunkel, I.; Curelaru, L.; Türk, G.; Beischer, W.: PROSTAVASIN®-Behandlung bei geriatrischen Patienten mit Diabetes melitus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Akt. Endokrin. Stoffwechsel 7 (1986).

Creutzig, A.; Diehm, C.; Gruß, J.; Heidrich, H.; Horsch, S.; Lill, G.; Rogatti, W.; Rudofsky, G.; Scheffler, P.; Stiegler, H.; Wei, T.: Prostaglandin E1 bei eingeschränkter Nierenfunktion. VASA 54 (Suppl.) 11-16 (1999).

Hach, W.; Zanke, B.W.; Sauerwein, G.; Özen, Y.: Treatment of Stage IIb Peripheral Occlusive Disease with Short-term Intra-arterial Infusion of Prostaglandin E1. In: Sinzinger, H., Rogatti, W (Hrsg.) Prostaglandin E1 in Atherosclerosis. Springer Verlag, Berlin 66-74 (1986).

Balzer K., Rogatti W., Ruttgerodt K. Efficacy and tolerability of intra-arterial and intravenous prostaglandin E1 infusions in occlusive arterial disease stage III/IV. VASA-Suppl. 28, 1989.

Diehn C., Muller H., Stammler F. Intravenous treatment with prostaglandin E1 in patients with peripheral arterial occlusive disease (AOD), stage III: a double-blind. Placebo-controlled study. Springer-verlag Berlin Heidelberg. 133; 1988.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacológicas

PROSTAVASIN contém prostaglandina E (INN: alprostadil) na forma de um composto de inclusão com α-ciclodextrina / alfaciclodextrina (INN: alfadex), um oligômero cíclico de glicose. A complexação com alfadex proporciona uma melhora notória da estabilidade química e da solubilidade em água da prostaglandina E1.

A Prostaglandina E₁ está inserida no anel alfadex e, desta forma, estabilizada em um ambiente hidrofóbico. Em solução, o complexo dissocia-se nos seus componentes, e a prostaglandina E₁ livre torna-se efetiva.

O composto possui alta atividade biológica e seu efeito terapêutico é decorrente do aumento do fluxo sanguíneo por vasodilatação direta; estabilização da hemostasia por ativação da fibrinólise; redução da agregação plaquetária e da formação de trombos pela inibição da ativação de plaquetas resultante não apenas na elevação da concentração de cAMP, mas também associada à inibição da mobilização intracelular de cálcio e melhora da interação placa-parede vascular; prevenção dos efeitos danosos ao tecido pela inibição da ativação de neutrófilos; melhora da microcirculação e oxigenação pela modificação do eritrócito com restauração do mecanismo isquêmico devido à melhor utilização de oxigênio e glicose, além de possuir efeito antiaterosclerótico.

A PGE₁ também mostrou evidências experimentais de seu efeito antiaterosclerótico pela inibição da proliferação de células musculares lisas cultivadas de artérias de bovinos e aorta de coelhos, além da inibição da atividade mitótica de células musculares lisas de aorta de coelhos e restauração do mecanismo isquêmico devido à melhor utilização de oxigênio e glicose.

A PGE₁ é um potente vasodilatador em humanos, demonstrando em estudos experimentais que ela melhorava o fluxo sangüíneo colateral e promovia o desenvolvimento de vasos pré-existentes. Na parede vascular, a PGE1 apresenta vários efeitos que contribuem para seu efeito antisquêmico, além da vasodilatação, a qual resulta de efeito direto sobre os músculos vasculares: antagonismo do efeito vasoconstritor de leucotrieno D₄, redução da liberação PAF-induzida de tromboxanos e leucotrieno. A PGE₁ induziu, em estudos laboratoriais, não apenas relaxamento vascular e aumentos no fluxo sangüíneo, mas também efeitos metabólicos diretos que poderiam ser responsáveis pelos efeitos observados durante os tratamentos com PGE₁.

Os resultados observados como: desaparecimento da dor de repouso, cicatrização de úlcera, remissão para um estágio anterior de doença arterial oclusiva (diminuição da claudicação intermitente) ainda são observados após o fim do tratamento de infusão.

Pacientes diabéticos respondem tão bem ao tratamento quanto não-diabéticos.

Propriedades farmacocinéticas

PROSTAVASIN é administrado via intravenosa ou intra-arterial. Ao preparar a solução reconstituída, o composto de inclusão (PGE₁ - alfa-ciclodextrina) se dissocia nos componentes PGE₁ e α-CD (alfa-ciclodextrina). Assim, a farmacocinética de ambas as drogas são independentes.

A PGE₁ é uma substância endógena com uma meia-vida extremamente curta. Após infusão intravenosa de 60meg de PROSTAVASIN/2 horas em voluntários saudáveis, foram medidos níveis plasmáticos máximos cerca de 5pg/ml acima dos valores basais (valor basal de 2 a 3 pg/ml). Após cessação da infusão, a concentração caiu para os valores basais em 10 segundos (estimados). Devido à curta meia-vida, as concentrações em estado estável foram alcançadas pouco tempo depois do início da infusão.

A PGE₁ sofre biotransformação predominantemente nos pulmões. Durante a passagem pelos pulmões, 60 a 90% são metabolizados, onde os principais metabólitos são a 15-ceto-PGE₁, PGE₀ e 15-ceto-PGE₀. Destes, o PGE₀ é equipotente ao PGE₁ em vários testes biológicos. Em experimentos com animais, a PGE₀ foi 14% a 41% tão potente quanto o PGE₁. Os outros metabólitos são menos ativos.

O PGE₀ é encontrado no plasma e sua meia-vida é de 1 minuto (fase α) e 30 minutos (fase β). Após degradação oxidativa, os principais metabólitos são eliminados pela urina (88%) e fezes (12%) em 72 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao alprostadil ou aos outros componentes da fórmula.

Pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional III ou IV (NYHA), pacientes que apresentaram Edema Agudo de Pulmão ou tiveram história de ter apresentado Edema Agudo de Pulmão na vigência de Insuficiência Cardíaca.

Doença Cardíaca Coronariana inadequadamente tratada.

Estenose aórtica e/ou mitral e/ou Insuficiência.

Casos de arritmias cardíacas hemodinamicamente relevantes.

Pacientes que tenham tido um infarto agudo do miocárdio nos últimos seis meses.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ou Doença Veno-Oclusiva Pulmonar (DVOP).

Infiltração pulmonar disseminada.

Pacientes nos quais o efeito de PROSTAVASIN possa causar hemorragias como complicações (p. ex., portadores de úlceras gastrintestinais sangrantes ou politraumatizados).

Mulheres gestantes.

Mulheres que estejam amamentando.

PROSTAVASIN não deve ser administrado em pacientes com sinais de dano hepático recente (níveis elevados de transaminases ou gama-GT) ou outra doença hepática conhecida.

Precauções especiais devem ser tomadas com pacientes de risco (vide "Advertências e Precauções").

Este medicamento é contraindicado para uso por em pacientes com hepatopatia.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes que receberam a infusão devem ser cuidadosamente monitorizados durante cada dose. Verificações freqüentes da função cardiovascular, incluindo a monitorização da pressão arterial, freqüência cardíaca e equilíbrio de fluidos, incluindo, se necessário, uma medida de peso, pressão venosa central ou verificações ecocardiográficas.

Para evitar sintomas de hiper-hidratação, o volume de infusão não deve exceder de 50 - 100 ml / dia (bomba de infusão) e o tempo de infusão deve ser rigorosamente seguidas. Antes de receber alta, uma condição estável cardiovascular deve ser estabelecida, para o paciente.

Pacientes com insuficiência renal devem ser cuidadosamente monitorizados (por exemplo, o equilíbrio de fluidos e testes da função renal).

Só deve ser administrado por médicos com experiência no tratamento da doença arterial oclusiva periférica e que estão familiarizados com o monitoramento das funções cardiovasculares e que têm instalações adequadas.

Pacientes que, em virtude da idade, apresentem propensão à insuficiência cardíaca ou doença cardíaca coronariana devem ser mantidos sob vigilância hospitalar durante um dia após o tratamento com PROSTAVASIN.

Pacientes com edema periférico e disfunção renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dl) devem ser monitorados da mesma forma.

Categoria de risco na gravidez: C.

PROSTAVASIN (alprostadil alfaciclodextrina) não deve ser administrado a gestantes ou mulheres em fase de lactação e para mulheres que tenham possibilidade de engravidar.

PROSTAVASIN pode ter influência moderada sobre a capacidade de conduzir e operar máquinas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6.1. INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

PROSTAVASIN pode potencializar o efeito de agentes hipotensivos (fármacos anti-hipertensivos), fármacos vasodilatadores e outros usados para tratar doença cardíaca coronariana. Estes pacientes requerem monitoração cardiovascular intensiva.

A administração concomitante de PROSTAVASIN a pacientes que estejam recebendo drogas que retardam a coagulação sangüínea (anti-coagulantes, inibidores da agregação plaquetária) pode aumentar a propensão a hemorragias nesses pacientes.

Possibilidade de aumento de risco de hemorragia.

Medicamento: Heparina

Efeito da interação: Possibilidade de aumento de risco de hemorragia

Severidade: maior

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A ampola já vem pré-cortada logo abaixo do ponto azul (sistema OPC - one point cut). Para quebrá-la, deve-se forçar este ponto para trás.

Terapia intra-arterial com PROSTAVASIN nos estágios III e IV:

Dissolver o conteúdo de uma ampola do liófilo de PROSTAVASIN (equivalente a 20 mcg de alprostadil) em 50 ml de solução fisiológica.

A dose recomendada para terapia intra-arterial com PROSTAVASIN é 10 mcg em 60 a 120 minutos, com o auxílio de uma bomba de infusão. Se necessário, especialmente na presença de necroses, desde que a tolerabilidade seja satisfatória, a dose pode ser ampliada para uma ampola (20 mcg). A dose é geralmente uma infusão ao dia. Na infusão através de cateter de demora, recomenda-se uma dosagem de 0,1 a 0,6 ng/kg/min, administrada com bomba de infusão por 12 horas (em torno de ¼ ou 1 ½ ampola de PROSTAVASIN).

Terapia intravenosa com PROSTAVASIN no estágio III:

Recomenda-se dissolver o conteúdo de 2 ampolas de PROSTAVASIN (40mcg de alprostadil) em 50 mL a 250 mL de soro fisiológico e administrar por 2 horas. Esta dose é administrada 2 vezes ao dia e.v.

Alternativamente, pode-se administrar 3 ampolas (60 mcg de alprostadil) no volume de 50 a 250 ml, infundidos em 2 horas, 1 vez ao dia.

Pacientes com insuficiência renal (creatinina > 1,5 mg/dl) :

Pacientes com insuficiência renal devem ser cuidadosamente monitorados (e.g. balanço hídrico e avaliação de função renal). O tratamento intravenoso deve ser iniciado com 1 ampola de PROSTAVASIN, duas vezes ao dia. De acordo com o quadro clínico em dois a três dias a dose pode ser elevada até a dose normal recomendada devendo-se monitorar a função renal do paciente.

Para pacientes que necessitam de restrições líquidas como portadores de insuficiência renal e cardiopatias, o volume deve ser restrito a 50 a 100 ml/dia e as infusões devem ser administradas com bomba de infusão.

Pacientes pediátricos:

Alprostadil não é recomendado para uso em população pediátrica.

Mulheres em idade reprodutiva:

Alprostadil não deve ser utilizada em mulheres que possam engravidar.

Administração e duração do uso:

O efeito benéfico de PROSTAVASIN ocorre geralmente após três semanas. O tratamento não deverá exceder 4 semanas. Se não se verificarem os efeitos desejados nesse período, interromper o tratamento.

Estabilidade:

A compatibilidade de PROSTAVASIN com soluções de infusão foi investigada a 4°C e a 23°C usando concentrações de 0,16; 0,4 e 0,6 mcg de alprostadil/mL.

Os solventes utilizados foram: solução isotônica de cloreto de sódio, solução de glicose a 5%, solução de frutose a 5%, solução de dextransa a 4% (peso molecular médio 40.000), solução de amido de hidroxietil (HES) a 6% (peso molecular médio 200.000).

A estabilidade de alprostadil das soluções nas concentrações acima foi satisfatória por 24 horas entre 4°C e 23°C. A solução de infusão deve ser preparada imediatamente antes do uso. Por razões de segurança, ela deve ser usada em 12 horas após seu preparo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dor, eritema e edema freqüentemente ocorrem no membro recebendo a infusão durante a administração intra-arterial de PROSTAVASIN. Sintomas similares também ocorrem com a administração intravenosa. Esses efeitos adversos que são devidos ao fármaco ou à punção, desaparecem quando a dose é reduzida ou quando a infusão é interrompida. Independentemente da via de administração, ocorrem ocasionalmente: dor de cabeça, reações gastrintestinais adversas (p. ex., diarreia, náusea, vômito), rubor e parestesia.

Raramente ocorre queda da pressão arterial, taquicardia, sintomas de angina, valores hepáticos elevados (transaminases), queda ou elevação na contagem de glóbulos brancos (leucopenia ou leucocitose), sintomas articulares, estados de confusão, convulsões de origem cerebral, elevação de temperatura, sudorese, vertigens, febre, reações alérgicas e alterações da proteína C reativa. O quadro retorna rapidamente à normalidade após o tratamento.

Houve relatos de hiperostose reversível dos ossos longos em um número muito pequeno de pacientes com mais de 4 semanas de tratamento.

| Relatos de hiperglicemia (-elevação do nível de glicose no sangue) associada com o tratamento com alprostadil têm surgido na literatura. Ainda, hipoglicemia tem sido relatada em pacientes pediátricos

Um número muito pequeno de pacientes desenvolveu edema pulmonar agudo ou insuficiência cardíaca global durante o tratamento com PROSTAVASIN.

A seguir são listadas as principais reações adversas observadas com alprostadil de acordo com sua frequência:

Sangue e Sistema Linfático

Raras: trombocitopenia, leucopenia, leucocitose

Sistema Nervoso Central

Comum: cefaleia

Rara: estados confusionais, convulsão de origem cerebral

Não Conhecida: Acidente Vascular Cerebral

Sistema cardiovascular

Incomum: queda de pressão arterial, taquicardia, angina pectoris

Rara: Arritmia, insuficiência cardíaca biventricular

Não conhecida: infarto do miocárdio

Sistema Respiratório, Tórax e Mediastino

Rara: edema pulmonar

Não conhecida: dispneia

Sistema Digestório

Incomum: náusea, vômitos; diarreia

Rara: alteração de enzimas hepáticas

Pele e Tecido subcutâneo:

Comum: vermelhidão, edema, calor local

Incomum: reações alérgicas (hipersensibilidade cutânea como rash, desconforto em articulações, reações febris, transpiração, calafrios).

Distúrbios gerais e/ou relacionadas ao local da aplicação:

Comum: dor, cefaleia.

Após administração intrarterial: sensação de inchaço e calor, edema localizado e parestesia.

Incomum: após administração endovenosa: sensação de inchaço e calor, edema localizado e parestesia.

Muito rara: anafilaxia / reações anafiláticas

Não conhecida: flebite no local da injeção.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Apnéia, bradicardia, febre, hipotensão e rubor podem ser sinais de superdose. Caso ocorra apneia ou bradicardia, a infusão deverá ser descontinuada e deverá ser providenciado o tratamento médico adequado. Deve-se ter cautela ao reiniciar o tratamento. Se ocorrer hipotensão ou febre, reduzir a velocidade de infusão até estes sintomas desaparecerem. Rubor é normalmente resultado de uma colocação intra-arterial inadequada do catéter, e este deve ser reposicionado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0208

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Fabricado por e Sob Licença de:

Aesica Pharmaceuticals GmbH

Monheim - Alemanha

Importado e embalado por:

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

<logo CAC>

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada em 06/11/2014.

<símbolo da reciclagem de papel>