

PROSTAVASIN

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Pó liofilizado para Solução Injetável

20 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PROSTAVASIN

alprostadil alfacilodextrina

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável: embalagem contendo 10 ampolas.

USO INTRAVENOSO OU INTRA-ARTERIAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de Prostavasin contém:

alprostadil alfacilodextrina.....666,7 mcg
(equivalente a 20 mcg de alprostadil)

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 estágio 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 comparam 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 início 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 significativamente, 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 20µg, uma vez ao dia, por um período médio de 23 dias mostraram que o Prostavasin é significativamente 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 frequentemente observada. A dor em repouso, por exemplo, foi eliminada ou apresentou melhorada acentuada em 59% dos diabéticos recebendo infusões intravenosas, duas vezes ao dia, de PGE₁ 40 µg, 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 à amputação do membro. 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 trombolise guiada por cateter. Por fim, estudos revelam a eficácia do tratamento com Prostavasin em casos de síndrome isquêmica incompleta, síndrome de Sudeck, tromboangeite obliterante, síndrome de Reynaud, esclerodermia 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 ulcerações. Durante o tratamento, 50% dos pacientes tratados com prostaglandina E intra-arterial apresentaram abolição da dor e 61,5% ao término do tratamento, enquanto 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GRUSS, J. D. et al. Use of prostaglandins in arterial occlusive diseases. *Inter. Angio*, v. 3, p. 7-17, 1984.
2. TRÜBESTEIN, G. et al. Prostaglandin E1 bei arterieller Verschlusskrankheit im stadium III und IV – Ergebnisse einer multizentrischen Studie. *DMW*, v. 112, p. 955-959, 1987.
3. DIEHM, C.; HÜBSCH-MÜLLER, C.; STAMMLER, 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, p. 133-143, 1988.
4. BÖHME, H. et al. 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.
5. HEIDRICH, H. et al. 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, p. 92-98, 1986.
6. BRACHMANN, R. et al. PROSTAVASIN®-Behandlung bei geriatrischen Patienten mit diabetes melitus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Akt. Endokrin. Stoffwechsel*, 7, 1986.
7. CREUTZIG, A. et al. Prostaglandin E1 bei eingeschränkter Nierenfunktion. *VASA* 54 (Suppl.), p. 11-16, 1999.
8. HACH, W. et al. 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, p. 66-74, 1986.
9. BALZER, K.; ROGATTI, W.; RUTTERODT, K. Efficacy and tolerability of intra-arterial and intravenous prostaglandin E1 infusions in occlusive arterial disease stage III/IV. *VASA-Suppl.*, suppl. 28, p. 31-38, 1989.
10. 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., v. 133; 1988.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacológicas

Prostavasin possui a 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 plaqueta-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 sanguíneo 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 sanguíneo, 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 moléculas são independentes.

A PGE₁ é uma substância endógena com uma meia-vida extremamente curta. Após infusão intravenosa de 60mcg de Prostavasin/2 horas em voluntários sadios, 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

Este medicamento é contraindicado para pacientes com:

- Hipersensibilidade ao alprostadil ou aos outros componentes da fórmula;
- Insuficiência cardíaca em classe funcional III ou IV (NYHA, *New York Heart Association*);
- Edema agudo de pulmão ou histórico de 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 ou acidente vascular cerebral nos últimos seis meses;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) severa ou doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP);
- Pacientes com insuficiência renal grave (oligoanúria, TFG ≤ 29 ml/min/1,73m²);
- Infiltração pulmonar disseminada;
- Diátese hemorrágica: local de sangramento ativo ou potencial, como gastrite erosiva aguda, úlcera gástrica e/ou duodenal ativa ou suspeita de hemorragia intracerebral;
- Hipotensão grave;
- Contraindicações gerais à terapia de infusão (como insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar ou cerebral e hiperidratação).
- Mulheres gestantes;
- Mulheres que estejam amamentando.

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

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

Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes com hepatopatia.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes que receberem a infusão devem ser cuidadosamente monitorados durante cada dose. Verificações frequentes da função cardiovascular, incluindo a monitoração da pressão arterial, frequência cardíaca e equilíbrio de fluidos, e se necessário, uma medida de peso, pressão venosa central ou verificações ecocardiográficas devem ser realizadas.

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

Prostavasin deve ser utilizado com precaução em pacientes com antecedentes de doença gastrointestinal, incluindo gastrite erosiva; sangramento gastrointestinal e úlcera gástrica e/ou duodenal ou história de suspeita de hemorragia intracerebral ou outras condições de sangramento (ver seção 4. Contraindicações).

Recomenda-se precaução em relação a pacientes que recebam medicações concomitantes que possam aumentar o risco de hemorragia, como anticoagulantes ou inibidores da agregação de plaquetas (ver seção 6.1. interação medicamento-medicamento).

Esses pacientes devem ser monitorados rigorosamente para detecção de sinais e sintomas de sangramento.

Pacientes com insuficiência renal leve (TFG ≤ 89 ml/min/1,73m²) e moderada (TFG ≤ 59 ml/min/1,73m²) devem ser cuidadosamente monitorizados (por exemplo, equilíbrio de fluidos e testes da função renal).

O alprostadil não deve ser administrado através de injeção em bolus.

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 não deve ser administrado a gestantes ou mulheres em fase de lactação e em mulheres que tenham possibilidade de engravidar.

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação do leite materno.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

Uma vez que Prostavasin é, *in vitro*, um inibidor fraco da agregação plaquetária, deve-se ter cuidado com pacientes que recebam anticoagulantes ou inibidores da agregação plaquetária concomitantemente.

Como Prostavasin pode aumentar o efeito de qualquer medicamento para baixar a pressão arterial (como medicamentos anti-hipertensivos, drogas vasodilatadoras), deve ser realizada monitoração intensiva da pressão arterial em pacientes que recebam esses medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 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.

Características físicas e organolépticas: pó liofilizado branco e higroscópico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

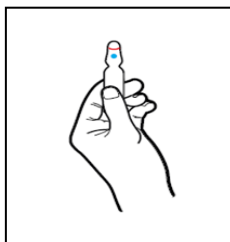
Orientações para reconstituição do Prostavasin

1. Efetue assepsia das mãos com técnica apropriada e calce um par de luvas descartáveis.

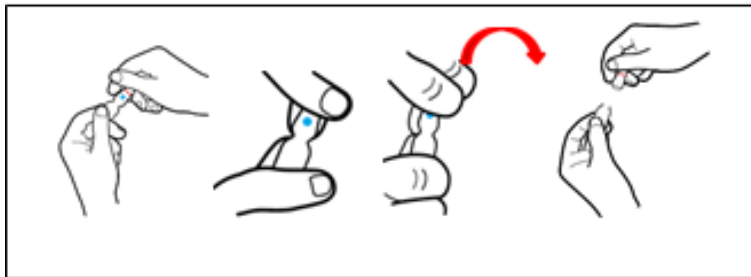
Efetue assepsia da ampola.

Sugere-se limpar o gargalo da ampola com algodão embebido em álcool 70%.

2. Segure a ampola com a marca vermelha para cima.



3. A ampola de Prostavasin é pré-cortada abaixo do ponto azul (sistema OPC = *One Point Cut*). O OPC deve estar entre os polegares. Pressione com os polegares (apoio no estrangulamento) e apoie com os indicadores (envolver parte superior da ampola). Quebre a ampola com a mão protegida por luvas. Para quebrá-la deve-se segurá-la a 45° e forçar este ponto para trás.



4. A reconstituição (dissolução) do pó liofilizado de 1 ampola deve ser realizada com 2 ml de diluente.

Para dissolução sugere-se como diluente solução fisiológica 0,9%.

Aspire o diluente utilizando-se de seringa/agulha.

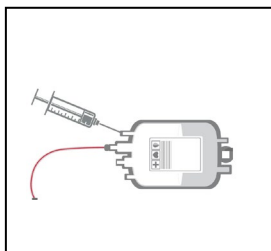
Introduza cuidadosamente o diluente aspirado dentro da ampola sem tocar as bordas externas, com o bisel voltado para baixo.

Não é necessário agitar.

Aspire a solução formada (pó liofilizado reconstituído com diluente) com a seringa/agulha.



5. O conteúdo aspirado deve ser diluído em bolsa de soro fisiológico de acordo com a via de administração.



Desprezar a ampola e os outros materiais (seringa e agulha) em recipiente adequado para coleta de materiais perfurantes/cortantes. Nunca guarde material residual.

Para informações sobre administração/diluição em bolsa de soro fisiológico e recomendações de doses, ver informações a seguir.

Terapia intra-arterial com Prostavasin nos estágios III e IV

Diluir o conteúdo reconstituído de uma ampola do liofilizado 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 catéter 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 (40 mcg 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 leve ($\text{TFG} \leq 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$) e moderada ($\text{TFG} \leq 59 \text{ ml/min/1,73m}^2$) 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

Prostavasin não é recomendado para uso em população pediátrica.

Mulheres em idade reprodutiva

Prostavasin não deve ser utilizado 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 dextrana a 4% (peso molecular médio 40.000), solução de amido de hidroxietil (HES) a 6% (peso molecular médio 200.000).

A estabilidade do 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 frequentemente 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 gastrointestinais adversas (por exemplo, diarreia, náusea e 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:

Distúrbios no sangue e sistema linfático

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$): trombocitopenia, leucopenia e leucocitose.

Distúrbios do sistema nervoso central

Comum ($\geq 1/10$): cefaleia.

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$): estados confusionais e convulsão de origem cerebral.

Frequência não conhecida: acidente vascular cerebral.

Distúrbios do sistema cardiovascular

Incomuns ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$): queda de pressão arterial, taquicardia e angina pectoris.

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$): arritmia e insuficiência cardíaca biventricular.

Não conhecida: infarto do miocárdio.

Distúrbios vasculares

Não conhecida: hemorragia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$): edema pulmonar.

Frequência não conhecida: dispneia.

Distúrbios gastrintestinais

Incomuns ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$): náusea, vômitos e diarreia.

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$): alteração de enzimas hepáticas.

Não conhecida: hemorragia gastrointestinal.

Distúrbios hepatobiliares

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$): anormalidades das enzimas hepáticas.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): vermelhidão, edema e calor local.

Incomuns ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$): reações alérgicas (hipersensibilidade cutânea como *rash*, desconforto em articulações e reações febris, transpiração e calafrios).

Distúrbios gerais e/ou relacionados ao local da aplicação

Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): dor e cefaleia. Após administração intrarterial: sensação de inchaço e calor, edema localizado e parestesia.

Incomuns ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$): após administração endovenosa: sensação de inchaço e calor, edema localizado e parestesia.

Muito raras ($< 1/10\ 000$): anafilaxia / reações anafiláticas.

Frequência não conhecida: flebite no local da injeção, trombose no local da ponta do cateter e sangramento localizado.

Durante a experiência pós-comercialização, foi observado que a reação adversa flebite (inflamação da parede dos vasos sanguíneos) no local da injeção ocorreu com incidência muito rara ($< 1/10\ 000$).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem de Prostvasin podem ocorrer os seguintes sintomas sistêmicos: queda da pressão arterial com taquicardia, síncope vasovagal com palidez, sudorese, náuseas e vômitos.

Sintomas locais no trajeto da veia infundida podem incluir dor, edema e vermelhidão.

Em casos de superdosagem ou sintomas de superdosagem, a infusão deve ter seu fluxo reduzido ou interrompido imediatamente. Em caso de hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e as pernas devem ser mantidas em posição elevada. Se os sintomas persistirem, devem ser realizados exames cardíacos e testes funcionais. Se necessário, devem ser administrados medicamentos para estabilizar as condições hemodinâmicas e circulatórias (por exemplo, agentes simpaticomiméticos). No caso de eventos cardiovasculares graves (por exemplo, isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca), a infusão deve ser interrompida imediatamente e devem ser iniciadas medidas e tratamento de emergência.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0576

Importado e Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 1º ao 4º andar

São Paulo – SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Produzido por:

IDT Biologika GmbH

Am Pharmapark, 06861

Dessau-Rosslau - Alemanha

Sob Licença de:

Andipharma Ltd.

Dublin – Irlanda

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
06/11/2014	1000638/14-9	Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC 47/09	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mcg
15/12/2016	2606139/16-2	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS: 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. SUPERDOSE	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mcg
07/02/2017	0209672/17-2	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mcg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
15/05/2017	0896413/17-1	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mcg
24/05/2018	0419901/18-4	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP I.IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS I.IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 10. SUPERDOSE	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mcg
29/10/2018	1040148/18-2	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 3- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8- QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 4- CONTRAINDICAÇÕES 5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9- REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mcg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
18/04/2019	0353086/19-8	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	28/09/2018	0959720/18-4	1440 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	14/01/2019	VP III – DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mcg
09/04/2021	1356672/21-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mcg
06/09/2022	4656185/22-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/08/2022	4587595/22-2	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mcg
10/06/2026	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III. DIZERES LEGAIS		Pó liofilizado para solução injetável 20 mcg