

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprostadil Altan 20 microgramos polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 20 microgramos de Alprostadil

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo liofilizado blanco o casi blanco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alprostadil está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica oclusiva en estadios III y IV (clasificación de Leriche-Fontaine), en pacientes que no son candidatos a revascularización o en quienes esta ha fracasado, y cuando una terapia de dilatación del lumen no es posible o no ha tenido éxito, excluyendo a los pacientes que sí son candidatos a amputación primaria.

No se recomienda la administración intravenosa en el estadio IV de la enfermedad oclusiva crónica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

No se recomienda la administración intravenosa en el estadio IV de la enfermedad oclusiva crónica.

Posología

Terapia intravenosa en estadio III

Según la experiencia actual, la terapia intravenosa con alprostadil puede administrarse según el siguiente esquema de dosificación:

El contenido de 2 ampollas de alprostadil en polvo (40 µg de alprostadil) se disuelve en 50–250 mL de solución salina fisiológica y se infunde por vía intravenosa durante 2 horas

(= 333 ng/min; velocidad de infusión: 0,4–2 mL/min; volúmenes de 50 mL se administran mediante bomba de infusión). Esta dosis se administra dos veces al día.

Alternativamente, 3 ampollas de alprostadil (60 µg de alprostadil) en 50–250 mL de solución salina fisiológica, pueden ser infundidas por vía IV una vez al día durante 3 horas (= 333 ng/min; velocidad de infusión: 0,3–1,4 mL/min; volúmenes de 50 mL mediante bomba de infusión).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con disfunción renal (niveles de creatinina >1,5 mg/dL, FG < 90 mL/min):

Se inicia el tratamiento intravenoso con 1 ampolla de alprostadil (20 µg de alprostadil) dos veces al día durante 2 horas. Según el cuadro clínico general, la dosis puede aumentarse en 2–3 días hasta la dosis “normal” mencionada anteriormente. En pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con enfermedad cardíaca, el volumen de infusión debe limitarse a 50–100 mL/día, administrado mediante bomba de infusión.

Terapia intraarterial en estadios III y IV

Según la experiencia actual, la terapia intraarterial con alprostadil puede administrarse según el siguiente régimen de dosificación:

Disolver 1 ampolla de alprostadil (20 µg de alprostadil) en 50 mL de solución salina fisiológica.

Como dosis inicial, se infunde ½ ampolla de alprostadil (10 µg) por vía intraarterial durante 60–120 minutos una vez al día mediante bomba de infusión (= 83–167 ng/min para infusiones de 0,8 mL/min o 42–83 ng/min para infusiones de 0,4 mL/min).

Si es necesario y bien tolerado, se puede aumentar a 1 ampolla (20 µg de alprostadil) en el mismo tiempo de infusión

(= 333 ng/min a 0,8 mL/min o 167 ng/min a 0,4 mL/min), una vez al día por vía intraarterial.

Si se utiliza un catéter permanente para la infusión intraarterial, se recomienda una dosis de 0,1–0,6 ng/kg de peso corporal/minuto durante 12 horas, mediante bomba de infusión (equivalente a ¼ – 1½ ampollas de alprostadil 20 µg), según tolerancia y gravedad de la enfermedad.

Grupos específicos de pacientes

Pacientes de edad avanzada

En mayores de 65 años, el tratamiento se administra según el régimen de dosis estándar.

Insuficiencia hepática

Contraindicado en pacientes con signos de lesión hepática aguda o con daño hepático grave conocido.

Población pediátrica

Alprostadil no debe utilizarse en niños ni adolescentes. Ver también sección 4.3.

Forma de administración

Para uso intravenoso o intraarterial, tras reconstitución y dilución con una solución adecuada.

Instrucciones de uso

Para instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de su administración, consultar la sección 6.6.

La solución lista para infusión debe prepararse inmediatamente antes de su uso.

Las soluciones para perfusión de alprostadil deben desecharse después de 12 horas.

Duración del tratamiento

Después de tres semanas de tratamiento con alprostadil, debe evaluarse si continuar aporta beneficio clínico. Si no se ha logrado éxito terapéutico, el tratamiento debe interrumpirse. No se debe exceder un periodo de tratamiento de 4 semanas.

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

Alprostadil Altan está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1.
- Insuficiencia cardíaca en clase III y IV según la NYHA (New York Heart Association).
- Pacientes con arritmias cardíacas que afectan la hemodinámica.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca no tratada adecuadamente.
- Pacientes con enfermedad coronaria no tratada adecuadamente.
- Estenosis y/o insuficiencia de las válvulas mitral o aórtica.
- Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.
- Hipotensión severa.
- Sospecha clínica o radiológica de edema pulmonar agudo, o antecedentes de edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- EPOC severa o enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD).
- Infiltrados pulmonares diseminados.
- Pacientes con disfunción renal (oligoanuria).
- Pacientes con signos de lesión hepática aguda (transaminasas o gamma-GT elevadas) o con lesión hepática grave conocida (incluido el historial).
- Diátesis hemorrágica, como en pacientes con traumatismo múltiple.
- Pacientes con sitios de sangrado activos o potenciales, como gastritis erosiva aguda, úlcera gástrica y/o duodenal activa.
- Pacientes con hemorragia intracerebral.
- En la fase posparto.
- En las fases preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria.
- Embarazo y lactancia.
- Mujeres que desean concebir.
- Población pediátrica.
- Contraindicaciones generales para la terapia de perfusión (como insuficiencia cardíaca, edema pulmonar o cerebral, e hiperhidratación).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alprostadil Altan debe ser administrado únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad arterial oclusiva periférica, familiarizados con el monitoreo de funciones cardiovasculares y que cuenten con instalaciones adecuadas. Los pacientes que reciban Alprostadil Altan deben ser monitorizados estrechamente en cada dosis. Se deben realizar controles frecuentes de la función cardiovascular, incluyendo la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el equilibrio hídrico.

Para evitar síntomas de hiperhidratación, en pacientes con insuficiencia renal o con compromiso cardíaco, el volumen de infusión de alprostadil Altan no debe exceder los 50–100 mL/día (mediante bomba de infusión), y el tiempo de infusión debe seguir estrictamente lo indicado en la sección 4.2. Antes del alta hospitalaria, debe asegurarse una condición cardiovascular estable.

Cuando esté indicado, se debe realizar un monitoreo estrecho de las funciones cardiovasculares (por ejemplo, presión arterial y pulso), incluyendo el peso corporal, el equilibrio hídrico y la medición de la presión venosa central o ecocardiografía.

En pacientes con disfunción cardíaca, tratamiento antihipertensivo simultáneo y enfermedad coronaria, los parámetros cardiovasculares deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

Pacientes con edema periférico o insuficiencia renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dL)

Deben ser monitorizados estrechamente (por ejemplo, equilibrio hídrico y pruebas de función renal).

Alprostadil Altan no debe administrarse mediante inyección en bolo.

Aunque no se han reportado efectos negativos asociados, alprostadil Altan debe administrarse únicamente bajo supervisión médica especial en las siguientes comorbilidades:

- Insuficiencia renal grave
- Diabetes mellitus no controlada
- Insuficiencia cerebrovascular grave
- Trombocitosis (recuento plaquetario > 400.000/ μ L)
- Polineuropatía periférica
- Antecedentes de cálculos biliares
- Antecedentes de úlceras
- Glaucoma
- Epilepsia

El alprostadil debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales, incluyendo gastritis erosiva, hemorragia gastrointestinal y úlceras gástricas y/o duodenales, o antecedentes de hemorragia intracerebral u otras hemorragias (ver sección 4.3). Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicamentos que puedan aumentar el riesgo de sangrado, como anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección 4.5). Estos pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de sangrado.

Alprostadil no debe administrarse a mujeres en edad fértil.

Población pediátrica

No debe utilizarse en niños ni adolescentes.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que el alprostadil tiene propiedades vasodilatadoras y es un inhibidor débil de la agregación plaquetaria in vitro, se recomienda precaución en pacientes que reciben simultáneamente otros medicamentos vasodilatadores, inhibidores de la agregación plaquetaria, fibrinolíticos o anticoagulantes.

Como el alprostadil puede potenciar el efecto de medicamentos que reducen la presión arterial (como antihipertensivos y vasodilatadores), se debe realizar un monitoreo intensivo de la presión arterial en pacientes que estén recibiendo dichos medicamentos.

El efecto antiagregante del alprostadil puede potenciar el efecto de los inhibidores de la agregación plaquetaria y de los agentes fibrinolíticos.

El tratamiento con alprostadil puede potenciar el efecto de medicamentos utilizados para tratar la enfermedad coronaria (CHD).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Embarazo

El alprostadil no debe administrarse a mujeres que puedan quedar embarazadas y está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

El alprostadil está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Se han realizado estudios preclínicos sobre la fertilidad y no se esperan efectos sobre la fertilidad con la dosis clínica recomendada de alprostadil (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

4.8. Reacciones adversas

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Durante el tratamiento, pueden aparecer alteraciones en los parámetros de laboratorio, que normalmente regresan a valores normales una vez finalizada la terapia de infusión.
- Poco frecuentes: aumento de la PCR (Proteína C reactiva)
- Raras: variaciones en el recuento leucocitario (leucopenia o leucocitosis), aumento de plaquetas, trombocitopenia.

- Trastornos del sistema nervioso:

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

- Trastornos vasculares:

- No conocida: hemorragia.

- Trastornos cardíacos:

- Poco frecuentes disminución de la tensión arterial sistólica, taquicardia, angina de pecho, palpitaciones.
- Raras: arritmias, insuficiencia cardiaca biventricular, desarrollo de insuficiencia cardíaca global.
- No conocida: infarto de miocardio.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Frecuentes: apnea
- Raras: edema pulmonar agudo, bradipnea, hipercapnia
- No conocida: disnea.

- Trastornos gastrointestinales

- Poco frecuentes: reacciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia)
 - Raras: hiperplasia de la mucosa del antro, posible obstrucción pilórica
 - No conocida: Hemorragia gastrointestinal
- Trastornos hepatobiliares
- Raros: alteraciones en las enzimas hepáticas, elevación en las pruebas de función hepática (transaminasas).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Frecuentes: enrojecimiento, edema, rubor.
- Poco frecuentes: reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad cutánea como erupción cutánea, prurito, artralgia, reacciones febris, sudoración, escalofríos, sensación de calor).
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
- Poco frecuentes: artralgia.
- Muy raros: hiperostosis reversible de los huesos largos tras más de 2–4 semanas de tratamiento.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
- Frecuentes: Dolor; tras la administración intraarterial: sensación de calor, sensación de hinchazón, edema localizado, parestesias.
- Poco frecuentes: Tras la administración intravenosa: sensación de calor, sensación de hinchazón, edema localizado en el lugar de aplicación o en la extremidad infundida, enrojecimiento de la vena infundida, flebitis en el lugar de inyección, parestesias. Estas reacciones adversas son en gran parte reversibles y pueden evitarse mediante reducción de la dosis.
- Raras: Trombosis en la punta del catéter y sangrado local.
- Muy raras: Reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas de sobredosis

En caso de sobredosis de alprostadil, puede producirse una caída de la presión arterial acompañada de taquicardia. Otros síntomas que pueden observarse incluyen: Síncope vasovagal con palidez, sudoración, náuseas y vómitos.

Síntomas locales como dolor, edema y enrojecimiento a lo largo de la vena infundida.

Tratamiento de la sobredosis

El tratamiento de los síntomas de sobredosis es sintomático, aunque generalmente no es necesario debido al rápido metabolismo del alprostadil.

Si aparecen síntomas de sobredosis, la infusión debe reducirse o interrumpirse inmediatamente.

En caso de hipotensión, se recomienda mantener las piernas del paciente en posición elevada mientras está acostado.

Si los síntomas persisten, se deben realizar pruebas/exámenes cardíacos.

Si es necesario, se pueden administrar medicamentos que estabilicen la circulación (por ejemplo, agentes simpaticomiméticos). En caso de eventos cardiovasculares graves (por ejemplo, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca): La infusión debe interrumpirse de inmediato.

Si los síntomas persisten, se deben realizar diagnósticos cardíacos y comenzar el tratamiento adecuado. Si es necesario, se debe aplicar tratamiento de emergencia. El paciente debe ser dado de alta solo cuando se haya alcanzado una condición cardiovascular estable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Prostaglandinas, código ATC: C01EA01

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

Mecanismo de acción

La prostaglandina E1 (PGE1) aumenta el flujo sanguíneo en las extremidades isquémicas mediante la relajación de las arteriolas y los esfínteres precapilares. Mejora las propiedades de flujo de la sangre al aumentar la flexibilidad de los eritrocitos e inhibir su agregación. La activación plaquetaria se inhibe eficazmente mediante la inhibición de la agregación, el cambio de forma y la secreción del contenido de los gránulos. Al mismo tiempo, se incrementa la actividad fibrinolítica mediante la estimulación del activador del plasminógeno.

Dependiendo de la dosis, la PGE1 inhibe la síntesis de colesterol y provoca una disminución de la actividad del receptor de LDL, lo que reduce la captación intracelular de colesterol.

La PGE1 también aumenta el suministro de oxígeno y glucosa, así como la utilización de estos sustratos en el tejido isquémico.

La infusión de PGE1 en pacientes con enfermedad arterial oclusiva periférica conduce a una reducción o eliminación completa del dolor en reposo, así como a una curación parcial o completa de las úlceras isquémicas. El estado clínico más favorable alcanzado mediante este tratamiento puede mantenerse durante aproximadamente un año después de finalizar la terapia.

Efecto sobre la musculatura vascular lisa:

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

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

Efecto inhibidor de la agregación plaquetaria:

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

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El complejo formado por alprostadil (PGE₁) y Alfadex (alfa-ciclodextrina) se disocia en sus componentes durante la preparación de la solución para perfusión. Por lo tanto, la farmacocinética de ambas sustancias es independiente de la formación del complejo en el liofilizado.

Absorción

Absorción:

Dado que el alprostadil se administra por vía intravenosa o intraarterial, la biodisponibilidad es del 100%. Tras la infusión intravenosa de 60 microgramos de alprostadil/2h en voluntarios sanos se detectaron concentraciones plasmáticas máximas de 5 pg/ml por encima de los valores basales (valor basal 2-3 pg/ml). Tras cesar la infusión, las concentraciones plasmáticas vuelven a los valores basales en un tiempo estimado de 10 segundos. Debido a la corta vida media, el estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas se alcanza rápidamente tras el comienzo de la infusión.

Distribución

Distribución:

El alprostadil se metaboliza rápidamente y se distribuye por todo el organismo, excepto en el sistema nervioso central (SNC).

Como resultado de la biotransformación, se detectan en plasma los siguientes metabolitos: 13,14-dihidro-alprostadil (PGE0) y 15-ceto-PGE0 (13,14-dihidro-15-ceto-PGE1). Tras una infusión intravenosa de 60 microgramos durante 2 horas, se detectan niveles plasmáticos de PGE0 de 12 pg/mL por encima del valor basal (valor basal: 1–2 microgramos/mL). Los niveles plasmáticos de 15-ceto-PGE0 fueron de 150 pg/mL por encima del valor basal de 8 pg/mL. Las vidas medias fueron: Para PGE0 (fase α: 1 minuto) y fase β: 30 minutos. Para 15-ceto-PGE0 (fase α: 1 minuto) y fase β: 16 minutos.

Metabolismo o Biotransformación

Biotransformación:

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

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

Eliminación

Eliminación:

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las pruebas de mutagenicidad adecuadas no mostraron evidencia de efectos mutagénicos para el alprostadil ni para el Alfadex.

No se han llevado a cabo estudios específicos de carcinogenicidad, ya que los resultados de los estudios de toxicidad crónica y mutagenicidad, así como la duración del uso terapéutico, no indican la necesidad de realizar dichos estudios.

No se observó evidencia de efectos teratogénicos ni para el alprostadil ni para el Alfadex. Tampoco se identificaron efectos sobre el desarrollo postnatal de la descendencia ni sobre la fertilidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alfa-ciclodextrina

Lactosa monohidrato

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

2 años

Solución reconstituida:

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

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

No se ha determinado la compatibilidad con otras soluciones.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77.909

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

Septiembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2025