

# Alprostadil Fagron

Terapia local para disfunção erétil com eficácia e conforto



## A preferência do paciente pelo tratamento local para disfunção erétil (DE)

A saúde sexual é considerada um reflexo da saúde geral; a disfunção sexual masculina tem impacto negativo na qualidade de vida tanto do homem, como do casal.

A disfunção erétil (DE) é a principal disfunção sexual masculina, com prevalência de até 50% dos homens com mais de 40 anos. Destes, 20% tem disfunção erétil moderada a severa, o que representa 152 milhões em todo o mundo, em várias faixas etárias.

A terapia sistêmica com inibidores de fosfodiesterase-5 (PDE-5-I) é considerada terapia de primeira linha, com eficácia e segurança respaldadas na literatura científica desde a década de 90. Porém, apresenta elevados índices de desistência devido à falta de resposta clínica, intolerância aos efeitos adversos ou contraindicações absolutas.

São consideradas terapias de segunda linha, as injeções intracavernosas e formas intrauretrais de fármacos vasoativos. Apresentam elevada eficácia, porém sua natureza invasiva e o desconforto na administração ocasionam índices de desistência de 40% a 50%.

Em uma pesquisa recente, mais de 53% dos pacientes pesquisados elegeram a via tópica - através de um produto em creme - como preferência para o tratamento da DE.

Portanto, o tratamento local da DE representa um desafio ao médico, tanto em termos de eficácia, como também de adesão do paciente.

## Alprostadil Fagron

- Alprostadil é recomendado como opção terapêutica para pacientes que:
  - » Não apresentam resposta satisfatória aos PDE-5-I (inclusive com comorbidades cardiovasculares, diabetes, pós-prostatectomia radical, pós câncer de próstata e beta-talassêmicos)
  - » São contraindicados aos PDE-5-I (em uso de nitratos)
  - » São intolerantes aos efeitos adversos dos PDE-5-I
- Alprostadil age independentemente de fatores neurológicos estimulatórios, induzindo a ereção pela ação de agonista direto

## Alprostadil Fagron em Pentravan® em sistema aplicador Airless Pen\*

É uma alternativa para administração de Alprostadil por via intrauretral, que apresenta elevada eficácia e conforto terapêutico para pacientes de todas as faixas etárias e todos os graus de severidade de DE.

Pentravan® é um veículo em creme, com alta performance em permeação transdérmica.

Patente requerida nº BR102016015716-1

[fagron.com.br](http://fagron.com.br)

Berkseth K.E, Thirumalai A., Amory J.K.; Pharmacologic Therapy in Men's Health Hypogonadism, Erectile Dysfunction, and Benign Prostatic Hyperplasia Med Clin N Am, 2016; 100: 791-805

Urciuoli R, Cantisani TA, Carlini M, Giuglietti M, Botti FM.; Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD001784.



# Evidências farmacológicas

## Ação da PGE1 na função erétil

A prostaglandina E1 (PGE1) relaxa o músculo liso, contraído por ação da norepinefrina.

Alprostadil é o análogo sintético equivalente a prostaglandina E1 (PGE1), usado no tratamento da disfunção erétil (DE). Liga-se em receptores de PGE1 e a resposta no relaxamento do músculo liso é mediada pelo AMPc utilizando, portanto, uma via metabólica diferente dos PDE-5-I, que estimulam GMPc, via estímulo ao óxido nítrico (NO) endotelial.

Como a PGE1 não é efetiva por via oral, seu sucesso na DE depende de ser injetada no corpo cavernoso, administrada por via intrauretral ou administrada em uma formulação local.

Alprostadil Fagron em Pentravan® é seguro e eficaz em pacientes com DE, especialmente quando os inibidores de PDE-5-I são ineficazes, contraindicados ou quando o paciente é intolerante aos seus efeitos adversos.

## Mecanismo de ação da PGE1



Costa P, Potempa A.J.; Intraurethral Alprostadil for Erectile Dysfunction A Review of the Literature; Drugs 2012; 72 (17): 2243-2254

## Os benefícios de Alprostadil Fagron transdérmico comparado aos tratamentos atuais

Terapia sistêmica com inibidores de PDE-5	Alprostadil - injeção intracavernosa	Alprostadil tópico intrauretral
Elevada eficácia	Elevada eficácia e rápido estabelecimento de ação	Elevada eficácia e rápido estabelecimento de ação
Cerca de 72% de descontinuação devido a baixa resposta ou intolerância aos efeitos causados	50% de descontinuação devido a baixa resposta ou dor na aplicação	5% de descontinuação por efeitos adversos
Pacientes com comorbidades cardiovasculares, diabetes, distúrbios urinários e prostatectomizados não respondem adequadamente	Boa resposta em pacientes com comorbidades cardiovasculares, diabetes e prostatectomizados	Boa resposta em pacientes com comorbidades cardiovasculares, diabetes e prostatectomizados
Contraindicados para uso concomitante com nitratos	Não contraindicado em uso concomitante aos nitratos	Não contraindicado em uso concomitante aos nitratos
Interação com: anti-hipertensivos, bloqueadores alfa-adrenérgicos, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, fenobarbital, carbamazepina e fenitoína	Sem interação conhecida com outros fármacos	Sem interação conhecida com outros fármacos
Interação com alimentos ricos em gordura podem reduzir a absorção e a eficácia (exceto tadalafila)	Sem interação com alimentos	Sem interação com alimentos
Efeitos adversos com altos índices de desistência: cefaleia, distúrbios visuais, dor muscular, congestão nasal e dispepsia	Efeitos adversos locais e transitórios de curta duração	Efeitos adversos locais e transitórios de curta duração
Mecanismo dependente de liberação de NO. Necessário estímulo sexual	Ereção ocorre independentemente de estímulo sexual	Ereção ocorre independentemente de estímulo sexual
Distúrbios gastrointestinais são um efeito adverso frequente	Método invasivo. Pode causar desconforto durante a aplicação da injeção.	Não-invasivo e confortável para o paciente. Sem relatos de ocorrências de distúrbios gastrointestinais

# Alprostadil transdérmico - evidências clínicas

## Estudos clínicos de fase II com alprostadil transdérmico

Dois estudos fase II, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados foram conduzidos para avaliar a eficácia e segurança de alprostadil de uso local em um promotor de permeação transdérmica.

Um total de 1732 pacientes, incluindo pacientes em uso de nitrato e diabéticos, com DE de leve a severa entre 21 e 65 anos, receberam doses de alprostadil (doses 0,05mg, 0,1mg ou 0,2mg) ou placebo aplicado no meato da glândula peniana. A eficácia primária foi significativamente superior no grupo que recebeu as doses (0,2mg e 0,3mg) e o percentual de pacientes que relataram melhora nas ereções foi 93% no grupo com 0,2mg e 83% no grupo com 0,3mg.

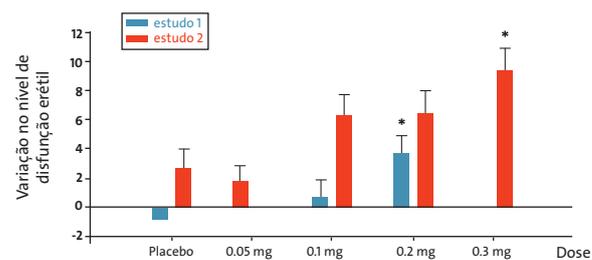
O tratamento com alprostadil foi bem tolerado, sendo a maior parte dos efeitos adversos de leve a moderados, restritos ao local da aplicação, transitórios e de curta duração (solucionados em até 2h). Tais efeitos corresponderam a dor urogenital e irritação local. Foram relatados efeitos de irritação vaginal nas parceiras, considerados leves e de curta duração (2%). Nenhum caso de priapismo foi reportado.

*Padma - Nathan H.; Yeager L.; An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. Urology, 2006, 62(2): 386-91.*

Os resultados demonstraram que alprostadil em um sistema promotor de permeação transdérmico, foi eficaz e bem tolerado em diferentes formas e intensidades de disfunção erétil em um amplo percentual de pacientes em tratamento.

*Padma-Nathan H., Steidle C., Salem S.; International Journal of Impotence Research, 2003,15,10-17*

### Eficácia e segurança de alprostadil transdérmico em 2 estudos clínicos de fase II



\* p < 0,01 comparado com placebo

*Padma-Nathan H., Yeager JL, Urology, 2006, 68(2):386-91*

## Estudos clínicos de fase III com alprostadil transdérmico

Alprostadil transdérmico apresenta perfil farmacológico favorável demonstrado em estudo fase III, com 434 pacientes que receberam uma dose de 300mcg de alprostadil em creme. Os pacientes apresentaram ereção completa em um intervalo de tempo variando entre 5 a 30 minutos (média 10 a 12 minutos) com duração de até 1h. Cerca de 98% da dose administrada fica retida nos receptores penianos, minimizando a difusão sistêmica e apresentando reduzida ou nenhuma toxicidade sistêmica. Não apresenta interações conhecidas com outros fármacos, alimentos ou álcool. 97% dos efeitos adversos relatados foram leves a moderados e de curta duração. Praticamente todos localizados no local da aplicação (dor genital, irritação e eritema) 6,5% de efeitos relatados pela parceira (como irritação vaginal) foram considerados leves e de curta duração. Portanto, o tratamento com alprostadil transdérmico é considerado seguro e bem tolerado.

*Moncada I., Cuzin B.; Clinical efficacy and safety of Alprostadil cream for the treatment of erectile dysfunction Urologia, 2015.*

Em outro estudo multicêntrico aberto, 1161 pacientes com DE receberam alprostadil transdérmico em doses de 200mcg, podendo ser aumentadas para 300mcg ou reduzidas para 100mcg, conforme resposta satisfatória. Foram acompanhados por 9 semanas (com 2 doses semanais). 12% dos pacientes descontinuaram por baixa resposta e 5% por intolerância aos efeitos adversos; somente 0,4% reportaram priapismo e 2% reportaram irritação vaginal nas parceiras. A terapia foi considerada segura para os pacientes e parceiras, com efeitos adversos limitados ao local da aplicação. A dose ajustada conforme a resposta facilitou significativamente a função erétil na maioria dos pacientes.

*Rooney M, Pfister W, Mahoney M., Long term multicenter study of safety and efficacy of topical Alprostadil cream in male patients with erectile dysfunction. J Sex Med, 2009,6(2):520-34.*

## Tratamento individualizado para disfunção erétil

O tratamento com Alprostadil Fagron em Pentravan® deve ter a dose ajustada pelo médico conforme cada caso, podendo variar entre 200 mcg e 1000 mcg.

Para assegurar a precisão da quantidade aplicada de Alprostadil Fagron, a Fagron desenvolveu o sistema aplicador *Airless Pen*, no qual cada *pump* contém 100 mcg. A dose total prescrita deve ser inserida no meato uretral sem intervalo entre um *pump* e outro.

O sistema aplicador *Airless Pen* possibilita o uso de Alprostadil Fagron em Pentravan® de forma segura e indolor.

## Sugestão de Formulação

### Alprostadil Fagron em Pentravan® em sistema aplicador *Airless Pen*\*

Alprostadil Fagron	100 mcg / 1 <i>pump</i>
Pentravan®	qsp 2 g
<i>Airless Pen</i>	1 un

**Posologia:** Aplicar o número de *pumps* indicado de 5 a 30 minutos antes da atividade sexual. Pode ser utilizado até 3 vezes por semana com intervalo de 24 horas entre as aplicações. Considerar que cada *pump* contém 100 mcg de Alprostadil Fagron.

**Modo de aplicar:** Inserir a ponta de silicone do *Airless Pen* por cerca de 5 mm diretamente ao meato uretral na glândula e acionar êmbolo do aplicador até o final (sem intervalo entre um *pump* e outro). É comum que parte do produto não penetre no orifício, permanecendo sobre a pele. Nesse caso, deve-se massagear suavemente até que o produto seja absorvido (em média 15 segundos). Idealmente, quanto maior a quantidade de produto introduzido na uretra maior é a eficácia.

## Pentravan<sup>®</sup>

### Promotor de permeação transdérmica de alta performance com estudo de permeação em pele humana

Em um estudo de permeação *ex vivo* em célula de Franz, em pele humana *full thickness*, objeto de uma tese de mestrado de um grupo da Universidade Federal de Juiz de Fora e publicado no International Journal of Pharmaceutical Compounding (IJPC, 2014), foi avaliada a performance de permeação de hormônios esteroidais sexuais em Pentravan<sup>®</sup>. Os resultados indicaram que Pentravan<sup>®</sup> mostrou-se capaz de promover índices de permeação transdérmica de hormônios em 48 horas, compatíveis com os níveis necessários para exercerem efeito biológico de forma sistêmica com eficácia assegurada graças ao perfil satisfatório de permeação através da pele.

*Polonini HC, Brandão MAF, Ferreira AO et al. Evaluation of Percutaneous Absorption Performance for Human Female Sexual Steroids into Pentravan Cream. IJPC 2014; 18(4):332-340.*

### Alprostadil Fagron em Pentravan<sup>®</sup> em Airless Pen\*

Com o objetivo de disponibilizar a solução ideal para administração de Alprostadil Fagron em Pentravan<sup>®</sup>, garantindo maior eficácia do tratamento e conforto do paciente, a Fagron desenvolveu o sistema aplicador *Airless Pen*.

#### Benefícios da *Airless Pen*

- Sistema não invasivo e completamente indolor
- Ponta flexível de silicone para maior conforto na aplicação
- Controle preciso da dose aplicada para maior segurança no tratamento
- Sistema aplicador *Airless Pen*, que assegura proteção ao produto contra exposição ao ar, luz e umidade
- Facilidade na aplicação
- Maior adesão ao tratamento

#### O kit de tratamento é composto por

- Instruções de preparo para a farmácia
- *Airless Pen*
- Estojo térmico para conservação da temperatura do produto por até 3 horas
- Recomendações de uso para o paciente



Instruções de preparo para a farmácia



Estojo térmico e *Airless Pen*



Recomendações de uso para o paciente

\*Alprostadil Fagron em Pentravan<sup>®</sup> em sistema aplicador *Airless Pen* - Patente requerida n° BR102016015716-1

## 10 motivos para usar Pentravan<sup>®</sup> na urologia

1. Pentravan<sup>®</sup> possui elevada biocompatibilidade, que é responsável pela maior permeação e maior tolerância cutânea
2. Sensorial agradável e não pegajoso, que ajuda na adesão do paciente
3. Pentravan<sup>®</sup> é produzido com moderna tecnologia que possibilita a formação de matriz lipossomal a partir de fosfolipídeos vegetais
4. Pentravan<sup>®</sup> é livre de parabenos, propilenoglicol, petrolato e álcool
5. A permeação de Pentravan<sup>®</sup> é comprovada por estudos de permeação realizados em pele humana para: cetoprofeno, testosterona, progesterona, estradiol, estriol e resveratrol
6. Melhor controle do tratamento através da administração de hormônios e fármacos por via transdérmica, possibilitando fácil ajuste de dose ou descontinuação, se necessário
7. Melhor opção para reposição de testosterona da forma mais fisiológica possível, conveniente e não invasiva. Apresenta elevada biodisponibilidade e reduzidos efeitos adversos
8. Concentração da ação local de fármacos e hormônios, importante especialmente no tratamento da disfunção erétil, proporcionando resposta mais rápida com reduzida ação sistêmica
9. Possibilidade de associações terapêuticas sinérgicas e cientificamente embasadas por via transdérmica, utilizando Pentravan<sup>®</sup> como veículo promotor de permeação
10. Pentravan<sup>®</sup> é um produto de abrangência global, que apresenta extenso histórico de uso seguro por milhares de pacientes no mundo