República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1714-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2019-93430092-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-93430092-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ALPROSTAPINT / ALPROSTADIL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / ALPROSTADIL 500 mcg; aprobada por Certificado Nº 56835.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOTOSCANA FARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALPROSTAPINT / ALPROSTADIL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / ALPROSTADIL 500 mcg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-03680233-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-03680294-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-03680107-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-03680168-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 56835, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-93430092-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.27 16:51:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.27 16:51:42 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ALPROSTAPINT 500 Ug

ALPROSTADIL

SOLUCION (CONCENTRADO PARA INFUSION)

500 ug

Venta bajo receta **Industria Alemana**

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene:

Alprostadil (PGE1).....500 ug

Excipientes:

Alcohol absoluto c.s.p. 1 ml

FORMA FARMACEUTICA

Solución (concentrado para infusión)

ACCION TERAPEUTICA

Prostagladinas

INDICACIONES:

Mantenimiento de la apertura del conducto arterioso de Botalli

PGE_1 está indicada para el mantenimiento de la apertura del conducto arterioso de Botalli de recién nacidos con insuficiencia cardíaca cianótica que dependen de la apertura del conducto arterioso para sobrevivir. La terapia permite superar el período necesario hasta que se pueda realizar una operación correctiva o paliativa esencial para la supervivencia del paciente.

Tales anomalías congénitas consisten en:

- Malformaciones con flujo sanguíneo pulmonar reducido tales como atresia pulmonar, estenosis pulmonar, atresia tricúspidea, tetralogía de Fallot.
- Malformaciones con flujo sanguíneo sistémico reducido tales como coartación de la aorta, interrupción del arco aórtico con estenosis valvular o atresia izquierda del corazón.
- Transposición de vasos con o sin otros defectos.

Insuficiencia cardíaca crónica severa en candidatos a trasplante cardíaco

Además, como medida de emergencia, la PGE_1 está indicada como terapia adicional en candidatos a trasplante cardíaco con insuficiencia cardíaca severa crónica refractaria que, a pesar de tomar los medicamentos usuales (inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, antagonistas de la aldosterona, beta-bloqueadores y diuréticos), se han vuelto extremadamente sintomáticos e inestables. En estos pacientes refractarios al tratamiento, la administración de PGE_1 puede causar una mejoría significativa de los valores hemodinámicos por medios invasivos, una reducción del NT-pro-BNP (marcador pronóstico de supervivencia) y un aumento en la probabilidad de sobrevivir el trasplante cardíaco en condiciones estables.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Diego A. Congiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica:

Grupo Farmacoterapeutico: Prostagladinas

Codigo ATC: C01EA01Alprostadil pertenece a un grupo de prostagladinas presentes de forma natural en el organismo con varias acciones farmacológicas, entre las que cabe destacar vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria y la activación plaquetaria.

Mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterioso de Botalli:

Debido a su efecto sobre la musculatura lisa del conducto arterioso de Botalli, alprostadil inhibe el cierre funcional del conducto poco después del nacimiento o lo revierte , lo cual en los neonatos con flujo sanguíneo reducido significa un aumento de la circulación pulmonar o sistémica.

Se asume también una reducción de la resistencia vascular pulmonar, mejorando la circulación pulmonar en los recién nacidos en los que el defecto cardiaco congénito está asociado a un aumento de la resistencia vascular pulmonar

Alprostadil causa una mejoría del suministro de oxígeno a los tejidos en casos de defecto cardiaco cianótico congénito.

En neonatos con una interrupción del arco aórtico o con coartación de la aorta severa, alprostadil mantiene la perfusión de la aorta distal, permitiendo que la sangre fluya a través del conducto arterioso de Botalli desde la arteria pulmonar hasta la aorta.

En neonatos con una interrupción del arco aórtico o con coartación aórtica grave, Alprostadil permite mantener la perfusión aórtica distal, permitiendo que la sangre fluya a través del conducto arterioso de Botalli desde la arteria pulmonar hasta la aorta. Alprostadil reduce la obstrucción de la aorta en los recién nacidos con estenosis del istmo aórtico, ya sea relajando el tejido ductal en la pared aórtica o aumentando el diámetro efectivo de la aorta como consecuencia de la dilatación ductal

En los recién nacidos con estas anomalías del arco aórtico, la circulación sistémica de la parte inferior del cuerpo esta aumentada, lo que significa una mejora en el suministro del oxígeno a los tejidos y un mejor flujo sanguíneo renal.

El tiempo para alcanzar un efecto máximo después del inicio de la infusión en niños con coartación de la aorta es de aproximadamente 3 horas (15 minutos – 11 horas); en niños con interrupción del arco aórtico es usualmente 1 ½ horas (15 minutos – 4 horas) y en niños con defectos cardiacos cianóticos es aproximadamente de 30 minutos.

Insuficiencia cardiaca crónica severa en candidatos para trasplante cardiaco:

Para estos pacientes críticamente enfermos, el efecto farmacológico más importante de Alprostadil es la mejoría de la hemodinámica, demostrada mediante:

- elevación del volumen sistólico y del gasto cardíaco sin efecto inotrópico.
- elevación de la perfusión orgánica, principalmente la perfusión renal, etc.
- reducción de la resistencia vascular sistémica y regulación de la hipertensión pulmonar reversible.

Dra. Patricia E. Rutewicz
ABOGADA F°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusti
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

Farmacocinética

No se encuentra disponible estudios con neonatos

Absorción
El método de administración es por vía intravenosa.

Distribución
Con la excepción del sistema nervioso central, Alprostadil se distribuye rápidamente por todo el cuerpo.

Metabolismo
Alprostadil "PINT" 500 microgramos es muy inestable *in vivo* (la vida media de eliminación plasmática es de aprox. 30 segundos). El metabolito principal 15-keto-13,14-dihidro-PGE_1 es metabolizado al metabolito biológicamente activo 13,14-dihidro-PGE_1.
Aproximadamente 80% del Alprostadil en la circulación sistémica es metabolizado en el primer paso a través de los pulmones (principalmente por beta y omega oxidación).

Eliminación
La excreción de los metabolitos tiene lugar principalmente a través de los riñones (88%/24 horas). El 12% son eliminados a través de las heces.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de mutagenicidad con Alprostadil no revelaron riesgo de efectos mutagénicos. No se han realizado estudios especiales de carcinogénesis, no siendo necesarios en base a los resultados de los estudios de toxicidad crónica y los estudios de mutagenicidad, así como en relación con la duración terapéutica de la administración.

No hay indicación de efectos teratogénicos del Alprostadil.
No se ha observado influencia en el desarrollo postnatal de la descendencia y en la fertilidad.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Posología:

Mantenimiento de la apertura del conducto arterioso de Botalli:

Infusión inicial de 0,05 – 0,1 microgramos de Alprostadil/kg/minuto.

Tras la obtención de la respuesta terapéutica deseada, que en el caso de flujo sanguíneo pulmonar reducido significa una mejora en el suministro de oxígeno y, en el caso de flujo sanguíneo sistémico reducido significa una mejora de la presión arterial sistémica y del pH sanguíneo, la dosis debe ser reducida a la más baja posible que permita seguir manteniendo la respuesta terapéutica deseada. Esto se puede conseguir reduciendo escalonadamente la dosis a entre 0,01 y 0,025 microgramos/kg/minuto.

Se recomienda la administración temprana para evitar el cierre del conducto arterioso de Botalli, dado que una reapertura, de ser posible, solo se logra con una dosis más alta (> 0,1 microgramos/kg/minuto). Si la respuesta terapéutica después de 0,05 – 0,1 microgramos/kg/minuto no es suficiente, se puede incrementar la dosis hasta 0,4 microgramos/kg/minuto. Sin embargo, solo en raros casos una dosis superior provoca efectos más marcados, aunque frecuentemente causan efectos secundarios graves.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

IF-2020-03080500-APN-DERMANMAT

Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

En general, en niños con insuficiencia cardíaca cianótica se produce la apertura del conducto arterioso de Botalli dentro de los 30 minutos hasta 3 horas después del inicio del tratamiento con PGE_1, con un incremento de la presión parcial de oxígeno de 20 – 30 mmHg en promedio.

Insuficiencia cardiaca crónica severa en candidatos para trasplante cardiaco

Basándose en estudios clínicos recientes, se recomienda una dosis inicial más baja y una dosis de mantenimiento de 2,5 nanogramos/kg/min. Debido a esta baja dosificación, no es posible reducir aún más la dosis en caso de reacciones adversas; si se producen reacciones adversas, la infusión debe suspenderse. Si dentro de un lapso de 24 horas no disminuyen las reacciones adversas (sobre todo en caso de hipotensión), se puede suponer que estas reacciones adversas no están asociadas al fármaco; debe considerarse la posibilidad de una progresión de la enfermedad como causa. En estos casos, el tratamiento debe continuarse después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos.

Si el paciente no responde a esta dosis baja inicial, en principio es posible incrementar la dosis. En estudios clínicos, la dosis más alta tolerada que se ha determinado es de 5 a 40 nanogramos/kg/min. Una hipertensión pulmonar que ha sido reducida de manera insuficiente es una indicación decisiva; debe evaluarse el riesgo significativamente mayor de reacciones adversas contra el posible beneficio terapéutico.

Si hay un aumento de la dosis, se debe determinar para cada paciente la dosis efectiva y tolerable usando un catéter en el lado derecho del corazón durante 24-72 horas. Antes de comenzar el tratamiento y antes de cualquier aumento de dosis, se debe realizar una medición hemodinámica completa (frecuencia cardíaca, presión arterial periférica, presión arterial pulmonar, presión venosa central, presión de enclavamiento capilar pulmonar y gasto cardíaco) mediante termodilución, así como una determinación de los valores de laboratorio, especialmente los valores de creatinina. Un aumento del índice cardíaco de al menos un 20% se considera un parámetro hemodinámico de éxito.

Niños y adolescentes:
Debido a datos insuficientes en seguridad y eficacia, el uso de Alprostadil en niños y adolescentes menores de 18 años no se encuentra recomendado.

Pacientes con insuficiencia renal:
Alprostadil se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que los estudios clínicos no han proporcionado suficiente información para recomendar una dosificación clara para estos pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática:
Alprostadil debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que los estudios clínicos no han proporcionado información suficiente para recomendar una dosis clara para estos pacientes.

Pacientes con alteración en la función pulmonar:
Alprostadil debe usarse con precaución en pacientes con alteración de la función pulmonar, ya que los estudios clínicos no han proporcionado información suficiente para recomendar una dosis clara para estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada:
Alprostadil debe usarse con precaución en pacientes de edad avanzada, dado que existen insuficientes datos clínicos para una recomendación definitiva de dosificación en este grupo de pacientes.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Colagiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

Ver Advertencias y Precauciones especiales de utilización.

Forma de administración:

Mantenimiento de la apertura del conducto arterioso de Botalli:
La forma de administración que se prefiere para Alprostadil es la perfusión intravenosa continua sistémica a través de una vena de gran calibre, empleando bombas de infusión automáticas. *Alprostadil 500 ug – Solución concentrado para infusión* debe ser diluido antes de su administración. Las soluciones apropiadas para la dilución son solución salina fisiológica o solución glucosa al 5%

Insuficiencia cardíaca crónica grave en candidatos a trasplante cardíaco:
Solo después de la dilución con solventes apropiados para la infusión intravenosa central continua mediante bombas de infusión automáticas adecuadas. Las soluciones apropiadas para la dilución son la salina fisiológica o solución glucosada al 5%

Duración de la administración:

Mantenimiento de permeabilidad del conducto arterioso de Botalli:

Alprostapint 500 ug debe usarse durante un periodo de 2-3 dias antes de la fecha programada de la cirugía, sin embargo, después de evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios el tratamiento puede prolongarse (hasta 3 semanas) en casos excepcionales (Ver advertencias y precauciones especiales de utilización y Efectos Adversos)

Insuficiencia cardiaca crónica severa en candidatos para trasplante cardiaco:

La duración del tratamiento depende de las necesidades clínicas.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las soluciones vehículo apropiadas son solución salina fisiológica o solución de glucosa al 5%.

Preparación de la solución de infusión:

Mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterioso de Botalli:

Generalmente 1 ml de Alprostapint 500 ug se diluye con solución de cloruro de sodio isotónica esteril o solución de glucosa acuosa 5% bajo condiciones asépticas para obtener un volumen final de 100 ml – 250 ml. La solución preparada contendrá 500 microgramos de PGE1.

Para una tasa de infusión de 50 ng/kg/min se aplican los siguientes valores:

Solución para infusión, incluido el volumen de la ampolla (ml)	Concentración de alprostadil de la solución (ug/ml)	Tasa de infusión (ml/kg/h)
250	2	1,5
100	5	0.6

Insuficiencia cardiaca crónica severa en candidatos para trasplante cardiaco:

Como norma, 1 ml de Alprostapint 500 ug se diluye con solución de cloruro de sodio isotónica o solución de glucosa acuosa al 5% bajo condiciones asépticas para obtener un volumen final de 100 ml. Esta solución para infusión se aplica durante un periodo de 48 horas.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

Para una tasa de infusión de 2,5 ng/kg/min:

Solucion para infusión, incluido el volumen de la ampolla (ml)	Concentración de alprostadil de la solución (ug/ml)	Tasa de infusión (ml/kg/h)
100	5	0.03

Alprostadil 500 ug no debe almacenarse sin diluir en recipientes de plástico. Si el concentrado entra en contacto directo con superficies plásticas, los plastificantes pueden lixiviarse. Esto puede provocar, entre otras cosas, turbidez en la solución y decoloración del recipiente. En este caso, el medicamento y el envase deben desecharse. La lixiviación parece ser un fenómeno dependiente de la concentración de etanol absoluto, por lo que se puede evitar debiendo diluir Alprostadil siempre antes de administrarse al paciente y siempre tras haber añadido primero el volumen correspondiente de diluyente y evitando que contacte directamente con las paredes de plástico. Por lo tanto, se recomienda agregar directamente *Alprostadil 500 ug* dentro de la solución ya preparada, evitando de esta manera el contacto directo con las paredes del envase.

¡Las soluciones preparadas deberán ser desechadas una vez transcurridas 24 horas desde su preparación!

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al Alprostadil o a cualquiera de los componentes del producto.

Si es utilizado para el mantenimiento de la apertura del conducto arterioso de Botalli:

- Síndrome de dificultad respiratoria
- Condiciones hipotensoras severas
- Apertura espontanea del conducto arterioso de Botalli.

Si es utilizado para insuficiencia cardiaca crónica grave en candidatos para trasplante cardiaco:

- Pacientes con formas de arritmias cardíacas y enfermedad cardíaca coronaria insuficientemente tratadas.
- Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento.
- Pacientes con sospecha de edema pulmonar basada en hallazgos clínicos o radiológicos, o con signos de edema pulmonar incipiente (p.ej. infiltrados pulmonares) y en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Pacientes con signos de daño hepático agudo (transaminasas elevadas o actividad de gamma-GT) o con daño hepático grave conocido.
- Si se esperan complicaciones hemorrágicas (úlceras gástricas o duodenales agudas, politraumatismo).
- Lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE UTILIZACION:

Mantenimiento de la apertura del conducto arterioso de Botalli

En niños, la PGE_1 debe ser administrada sólo por personal médico entrenado y en centros con instalaciones de diagnóstico cardiológico y con acceso a cuidados intensivos pediátricos.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°93 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

Los siguientes parámetros deben monitorizarse regularmente en niños con defectos cardíacos congénitos:

- gases de la sangre arterial (P_{O2}, P_{CO2})
- pH sanguíneo arterial
- tensión arterial
- ECG
- frecuencia cardíaca
- frecuencia respiratoria
- estado respiratorio (inicialmente con monitorización continua).

En niños con anomalías del arco aórtico, además de los parámetros anteriores deben controlarse los siguientes parámetros:

- tensión arterial (medida en la aorta descendente o en la extremidad inferior).
- palpación del pulso femoral
- medición de la eliminación renal

En neonatos con flujo pulmonar reducido, el aumento de la oxigenación es inversamente proporcional a los valores de pO2 previos. Se observó una mejor respuesta al tratamiento en pacientes con bajos valores iniciales de pO2 (< 40 mmHg). En los pacientes con altos valores iniciales de pO2 (> 40 mmHg), sólo se observó una respuesta baja al tratamiento. En neonatos con flujo pulmonar reducido, la eficacia de Alprostadil se mide supervisando el aumento en la oxigenación sanguínea. En neonatos con flujo sanguíneo sistémico disminuido, la eficacia se determina por la supervisión del aumento de la presión arterial sistémica y el pH sanguíneo.

De acuerdo a los estudios clínicos, la respuesta terapéutica disminuye con la edad del neonato.

La apnea ocurre con mayor frecuencia en neonatos cianóticos con un peso al nacer inferior a 2000 g durante las primeras horas de la infusión. En niños con defectos cardíacos congénitos, se ha observado una tasa de incidencia del 10 al 12%. Las opciones de intubación inmediata y aspiración por períodos prolongados deben encontrase disponibles. Esto aplica también al traslado eventual. Si no es tolerada una reducción en la dosis antes del traslado, se debe considerar la intubación electiva previa al traslado. La PGE_1 debe ser infundida en la dosificación más baja posible y durante el menor tiempo posible para lograr el efecto deseado. El riesgo de un tratamiento a largo plazo debe ser valorado cuidadosamente en relación con los beneficios en un neonato gravemente enfermo

Los neonatos con un peso al nacer inferior a 2000 g están predispuestos a las siguientes reacciones adversas: reacciones adversas cardiovasculares, depresión respiratoria; niños cianóticos a la depresión respiratoria. Esta predisposición también existe con una duración de la infusión de más de 48 horas (reacciones adversas cardiovasculares y nerviosas centrales) y con un pH de 7,1 o inferior (efectos secundarios nerviosos centrales)

La administración de Alprostadil a neonatos puede provocar estenosis gástrica secundaria a una hiperplasia antral. Este efecto parece estar relacionado con la duración del tratamiento y la dosis acumulada administrada del fármaco. En neonatos que reciben este medicamento durante más de 5 días, la aparición de una hiperplasia de la mucosa gástrica en el antro o de una oclusión de salida gástrica dependiente de la dosis debe ser estrechamente monitorizada. Se ha observado la aparición de este efecto secundario en el 7 % de los pacientes

Los estudios clínicos mostraron que, para el tratamiento a largo plazo, 50-60 % de los pacientes desarrollan una proliferación cortical de los huesos largos (hiperostosis), trastornos de la mineralización del tejido óseo y un aumento en la fosfatasa alcalina, que fueron reversibles tras la interrupción del fármaco. La mayoría de los cambios desapareció dentro de las 6 a 12 semanas, en pocos casos se observó una persistencia de 38 semanas. La incidencia y la gravedad

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

de la hiperostosis se han asociado con la duración del tratamiento y la dosis total; sin embargo, no se ha determinado la asociación con la dosificación.

Además, los estudios patológicos después del tratamiento de niños con PGE_1 mostraron daños histológicos en el conducto arterioso de Botalli, las arterias pulmonares o la aorta (debilitamiento de la pared con edema, ruptura y/o aneurismas), cuya especificidad o relevancia clínica se desconoce. Además, se ha observado diarrea resistente al tratamiento durante la administración a largo plazo. Estas reacciones adversas mostraron ser dependientes de la dosis. El debilitamiento de la pared del conducto arterioso de Botalli, así como de las arterias pulmonares se ha reportado principalmente durante la administración prolongada.

En los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de las membranas hialinas) que a veces se confunde con cardiopatía cianótica, se debe evitar el uso de PGE_1 por completo. En cualquier caso, se tiene que realizar un diagnóstico diferencial entre el síndrome de dificultad respiratoria y la enfermedad cardíaca cianótica (flujo sanguíneo pulmonar reducido). En caso de que no se disponga de las herramientas diagnósticas apropiadas, el diagnóstico tiene que basarse en la presencia de cianosis (pO2 < 40 Torr) y en la evidencia radiológica de reducción del flujo sanguíneo pulmonar.

Los recién nacidos con tendencia a tener hemorragias deben ser monitorizados cuidadosamente. El uso de PGE_1 debe hacerse con especial precaución ya que la agregación plaquetaria se reduce considerablemente.

Durante el tratamiento, la presión arterial debe ser controlada cuidadosamente a intervalos (catéter vía arteria umbilical o arteria radial, auscultación o transductor Doppler). En casos de disminución significativa de la presión arterial, la velocidad de infusión debe reducirse inmediatamente.

Dada la alta incidencia de infecciones secundarias durante el tratamiento con Alprostadil, se recomiendan antibióticos profilácticos.

La mayoría de los efectos secundarios son dependientes de la dosis. La apnea, el rubor, la fiebre, la hiper -excitabilidad, la bradicardia y/o la hipotensión son signos de un efecto excesivo de las prostaglandinas y de la necesidad de reducir la dosis.

Insuficiencia cardíaca crónica grave en candidatos a trasplante cardíaco

La administración de Alprostadil solo puede ser realizada en un centro médico con suficiente experiencia en el cuidado de candidatos a trasplante cardíaco y con la posibilidad de monitorización hemodinámica invasiva durante 48 - 72 horas y con la posibilidad de una capacitación individualizada del paciente en terapia de infusión ambulatoria crónica.

Para asegurar un efecto hemodinámico óptimo en la circulación general con PGE_1, se debe garantizar un balance positivo de fluidos con una monitorización hemodinámica invasiva simultánea. Se realizará una reevaluación hemodinámica 12 horas después de la administración continua de la dosis óptima de mantenimiento individual. En este punto, se considera como mejoría hemodinámica suficiente alcanzada con PGE1 el mantenimiento de un incremento agudo del índice cardíaco de al menos un 20% en comparación con el valor inicial antes de la aplicación de PGE_1 y, si es necesario, una reducción de la resistencia vascular pulmonar a al menos 4 Wood. Cálculo de las unidades Wood:

$$\frac{\text{presión arterial pulmonar media - presión de enclavamiento capilar pulmonar media}}{\text{gasto cardíaco}}$$

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

IF-2020-03080100-APN-DERMANMAT

En casos de tolerancia subjetiva simultánea de Alprostadil, se encuentra justificada la terapia de infusión crónica. Para ello, se implanta un catéter venoso central permanente conectado a una bomba portátil automática.

La terapia de infusión crónica ambulatoria con Alprostadil debe controlarse cada semana durante el primer mes y posteriormente cada mes en un centro para insuficiencia cardíaca. Después de la primera vez tras iniciar el tratamiento en casa, se recomienda la presencia de una enfermera ambulatoria.

Este tipo de administración prolongada de Alprostadil requiere un alto grado de implicación por parte del paciente en, por ejemplo, la preparación aséptica de las soluciones de infusión, autoadministración concienzuda de la infusión y manipulación cuidadosa del catéter. Es absolutamente necesario que el médico proporcione al paciente las instrucciones y la formación práctica adecuada. Se debe practicar especialmente la preparación aséptica de la solución de infusión. Además, el paciente debe ser capaz de reconocer los síntomas de una infección del catéter venoso central; el paciente también debe ser informado acerca de la necesidad de un tratamiento hospitalario inmediato.

Además, se debe avisar al paciente que una infusión estable y continua con Alprostadil es absolutamente necesaria y que incluso las interrupciones breves de la infusión continua conducen a una rápida aparición de los síntomas. Cuando se utiliza Alprostadil, también debe tenerse en cuenta que este tipo de terapia requiere frecuentemente proceder sin interrupciones y durante períodos de tiempo más prolongados. La disposición del paciente y su aceptación de asumir la responsabilidad personal esencial de esta terapia constituyen un requisito previo necesario para la aplicación del Alprostadil.

Dado que no hay datos sobre el uso de Alprostadil en mujeres embarazadas, Alprostadil no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. Por razones médicas, se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz y fiable en todas las etapas de la insuficiencia cardíaca.

Alprostadil debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que los estudios clínicos no han proporcionado suficiente información para recomendar una dosificación clara para estos pacientes. Aunque se han observado efectos positivos de la PGE_1 con respecto a una mejoría de la función renal, una reducción excesiva de la poscarga puede llevar a una reducción de la diuresis.

Este medicamento contiene 790 mg de etanol (alcohol) por ml, es decir, hasta 1 ml de cerveza o 0,4 ml de vino por kg/hora para la dosis máxima indicada para el mantenimiento de la apertura del conducto arterioso de Botalli o hasta 2,3 ml de cerveza o 1 ml de vino por kg/24 horas para la dosis máxima única indicada para la insuficiencia cardíaca crónica grave.

Interacciones entre la droga y prueba de Laboratorio.

Los α-simpaticomiméticos (metaraminol, adrenalina, fenilefrina) pueden disminuir el efecto vasodilatador de la PGE_1.

Bajo el tratamiento con PGE_1 se puede intensificar el efecto de los antihipertensivos.

El efecto anticoagulante de la PGE_1 puede intensificar el efecto hemorrágico de los anticoagulantes orales, la heparina, los inhibidores de la agregación plaquetaria y los agentes trombolíticos.

La administración simultánea de otros fármacos vasodilatadores sólo debe realizarse bajo control cardiovascular intensivo debido a un posible aumento del efecto vasodilatador.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

No se observaron interacciones entre el Alprostadil y la terapia estándar para el tratamiento de defectos cardíacos congénitos en neonatos.

La terapia estándar incluye antibióticos como la penicilina o gentamicina, vasopresores como la dopamina o el isoproterenol, glucósidos cardíacos y diuréticos como la furosemida

Carcinogenesis, mutagenesis y trastornos de fertilidad.

Efectos teratogenicos
Puesto que no existen datos sobre el uso de Alprostadil en mujeres embarazadas, Alprostadil no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. En todas las etapas de la insuficiencia cardíaca, se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz y fiable por razones médicas

Lactancia
Debido a que no existen datos sobre el uso de Alprostadil en mujeres en periodo de lactancia, se debe suspender la lactancia antes de usar Alprostadil

Trastornos de Fertilidad
No existen datos disponibles respecto al efecto en la fertilidad durante el tratamiento con Alprostadil.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINAS

No se han realizado estudios sobre los posibles efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave que reciben tratamiento con Alprostadil.
Una condición ya existente de insuficiencia cardíaca crónica grave y su tratamiento pueden provocar una disminución de la capacidad para conducir y operar máquinas.
El médico debe decidir en cada caso individual si es de esperar que se produzcan tales impedimentos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia como apnea, rubor, fiebre, bradicardia y la hipotensión son efectos dependientes de la dosis

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con la infusión de Alprostadil en neonatos con defectos cardíacos congénitos dependientes del conducto arterioso de Botalli, se relacionaron con los efectos farmacológicos del medicamento.

La evaluación de las reacciones adversas se basa en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 hasta <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 hasta <1/100
Raras	≥1/10.000 hasta <1/1.000
Muy raras	<1/10.000
No se conoce la frecuencia	no puede estimarse sobre la base de los datos disponibles

<u>Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y reportadas durante el tratamiento con Alprostadil (436 neonatos tratados):</u>

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

Frecuentes:
Coagulación intravascular diseminada.
Poco frecuentes:
Anemia, hiperemia, trombocitopenia, hemorragia, aumento de la PCR (Proteína C reactiva).
Raras:
Cambios en el recuento de leucocitos, aumento de los trombocitos.

Trastornos metabólicos y nutricionales
Muy frecuentes:
Elevación de la fosfatasa alcalina en el tratamiento a largo plazo.
Frecuentes:
Hipopotasemia
Poco frecuentes:
Hipercapnia, hiperpotasemia ~~o hipopotasemia~~, hipocalcemia, hipoglicemia, hiperglicemia cetónica*.
*Cuando se administra al recién nacido de una mujer diabética.

Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuentes:
Hipertermia.
Frecuentes:
Convulsiones cerebrales, torsión espasmódica de los músculos, cefaleas.
Poco frecuentes:
Hiperextensión del cuello, hiper-excitabilidad, nerviosismo, letargia, vértigo, parestesia.
Raras:
Desorientación.

Trastornos cardíacos
Frecuentes:
Bradicardia, taquicardia, paro cardíaco.
Poco frecuentes:
Shock, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo cardíaco de segundo grado, taquicardia supraventricular, fibrilación ventricular, edema cardíaco, dolor torácico, palpitaciones, vértigo.

Trastornos vasculares
Frecuentes:
Hipotonía.
Poco frecuentes:
Fragilidad vascular No conocidas:
Daños en el conducto arterioso de Botalli, la arteria pulmonar o la aorta (debilitamiento de la pared con ruptura del edema o formación de aneurismas) durante el tratamiento a largo plazo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy frecuentes:
Apnea (dependiente de la dosis)
Poco frecuentes:
Edema pulmonar agudo, bradipnea, taquipnea, respiración silbante, disnea incluyendo depresión respiratoria.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes:
Diarrea.
Poco frecuentes:
Reflujo, peritonitis, enterocolitis necrosante, hiperplasia de la mucosa gástrica del antro, incluyendo oclusión del píloro en el tratamiento a largo plazo (dependiente de la dosis)

Dra. Patricia E. Ratowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

IF-2020-03980500-APN-DERMA#ANMAT
Farm. Diego N. Conglusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

Trastornos hepáticos y biliares
Poco frecuentes:
Elevación de bilirrubina, transaminasas.

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes:
Rubor, edema.
Raras:
Reacciones alérgicas (erupción cutánea, prurito, fiebre, sensación de calor, escalofríos, sudoración).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes:
Hiperostosis, trastornos de la mineralización del tejido óseo durante el tratamiento a largo plazo
Poco frecuentes:
Dolor articular

Trastornos renales y del tracto urinario
Poco frecuentes:
Insuficiencia renal, anuria, hematuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.
Muy frecuentes:
Fiebre.
Frecuentes:
Sepsis, vasodilatación cutánea (rubor)*
* Esta es la única reacción adversa directamente relacionada con la vía de administración, siendo más frecuente con la administración intraarterial.
Poco frecuentes:
Infecciones, hipotermia, urticaria, taquifilaxia, calor, hinchazón, dolor, edema localizado en el lugar de administración, eritema de la vena infundida, flebitis, vasalgia, angitis.
Estos efectos secundarios son en su mayoría reversibles y pueden mejorar con la reducción de la dosis.
Raras:
Trombosis en la punta del catéter y sangrado local.
Muy raras:
Reacciones anafilácticas / anafilactoides.

Los recién nacidos con un peso al nacer inferior a 2000 g tienen una predisposición a algunas reacciones adversas (efectos secundarios cardiovasculares, depresión respiratoria); los niños cianóticos (depresión respiratoria). Esta predisposición también existe para periodos de infusión de más de 48 horas de duración (efectos secundarios cardiovasculares y nerviosos centrales) y para valores de pH de 7,1 o menos (efectos secundarios del sistema nervioso central) (véase la sección 4.4).

Tratamiento a largo plazo
En el tratamiento a largo plazo, se observó que entre el 50 y 60% de los pacientes desarrolla una proliferación cortical de los huesos largos (hiperostosis), trastornos de mineralización del tejido óseo y un aumento de la fosfatasa alcalina, síntomas que fueron reversibles después de la interrupción del fármaco.

Además, con el tratamiento a largo plazo se han observado daños en el conducto arterioso de Botalli, la arteria pulmonar o la aorta (debilitamiento de la pared con formación de edema, ruptura o aneurismas), así como diarrea resistente al tratamiento.

En casos aislados, el tratamiento a largo plazo puede dar lugar al cierre del píloro debido a la hiperplasia de la mucosa gástrica en el antro, dependiente de la dosis. La aparición de este efecto secundario se observa en el 7 % de los pacientes (véase el apartado 4.4).

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave se han observado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
No conocidas:
Trombocitofilia, cambio en el recuento de leucocitos, aumento de la PCR (proteína C reactiva).

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes:
Cefalea, fiebre.
No conocidos:
Parestesia, vértigo, desorientación

Trastornos cardíacos
Frecuentes:
Taquicardia.
No conocidos:
Insuficiencia cardíaca, taquiarritmia, palpitaciones, dolor torácico, vértigo.

Trastornos vasculares
Frecuentes:
Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
No conocidos:
Edema pulmonar agudo.

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes:
Vómito.
Frecuentes:
Diarrea, dolor abdominal.
No conocidas:
Náusea, anorexia.

Trastornos hepáticos y biliares
No conocidas:
Colecistitis, elevación de transaminasas.

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes:
Rubor.
Frecuentes:
Eritema.
No conocidas:
Reacciones anafilácticas/anafilactoides, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes:
Dolor articular, dolor muscular.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

No conocidas:
Problemas articulares, hiperostosis del tejido óseo en caso de tratamiento a largo plazo.

Trastornos renales y del tracto urinario
Frecuentes:
Elevación de la creatinina sérica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.
Muy frecuentes:
Intranquilidad, fiebre, malestar.
Frecuentes:
Escalofríos, infección del acceso venoso central (ver sección 4.4).
No conocidas:
Sepsis, sensación de calor, sudoración, fatiga.

SOBREDOSIFICACION:

En recién nacidos:
Síntomas:
Apnea, bradicardia, pirexia, hipotensión y rubor pueden ser signos de una sobredosis.

Tratamiento:
En caso de apnea y bradicardia, se debe interrumpir la infusión e iniciar un tratamiento farmacológico adecuado. Se recomienda precaución cuando se reanude el tratamiento.
En caso de pirexia o hipotensión, se debe reducir la velocidad de infusión hasta que los síntomas desaparezcan. Por lo general, el rubor es causado por un catéter arterial colocado incorrectamente y se puede mejorar al cambiar la posición de la punta del catéter.

En adultos:
Síntomas:
Los efectos no deseados pueden ocurrir más a menudo en adultos; en particular, debido al efecto vasodilatador, puede bajar la presión sanguínea y se puede producir taquicardia refleja. Si se presentan síntomas de una sobredosis, la dosis de *Alprostadil "PINT" 500 microgramos concentrado para solución para infusión* debe reducirse o se debe suspender la terapia de infusión.

Tratamiento:
El tratamiento de los síntomas de sobredosis es sintomático; sin embargo, debido al rápido metabolismo de la sustancia, generalmente no se requiere un tratamiento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

-Hospital de Pediatria Ricardo Gutierrez: (011)4962-6666 / 2247

-Hospital A.Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

INCOMPATIBILIDADES:

Las soluciones vehiculo apropiadas para infusión iv, son soluciones salinas fisiológica o solución de glucosa del 5%. La compatibilidad con otras soluciones de infusión no se ha aprobado.

CONSERVACION:

Almacenar en un refrigerador (2-8°C) protegido de la luz.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego M. [illegible]
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

PRESENTACION:

Envase conteniendo 5 ampollas de 1 ml.

Ante la eventualidad de una sobredosificación dirigirse al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas. (011) 4654-6648 ó 4658-7777
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notifcar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 y notificarlo a farmacovigilancia.argentina@grupobiotoscana.com

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de SaludCertificado N°56835

Titular del Certificado: Pint Pharma GmbH, Wipplingerstraße 34, Topp 112, 1010 Viena, Austria

Fabricado por: BAG Health Care GmbH, Amtsgerichtstraße 1 – 5, 35423 Lich, Alemania

Importado y Distribuido por: BIOTOSCANA FARMA S.A., Av. Arturo Illia 668. Villa Sarmiento. Pcia de Bs As.

Director Tecnico: Diego N. Congiusta - Matrícula Nacional: 17336

Fecha de última revisión:

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusta
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-03680107-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-93430092 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 17:23:58 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 17:23:59 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE
ALPROSTAPINT 500 UG
ALPROSTADIL
Solución (Concentrado para infusión)
500 ug

Venta Bajo Receta **Industria Alemana**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, dado que contiene información importante.

- Conserve este prospecto, ya que puede querer leerlo nuevamente en otra ocasión.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento le fue recetado a usted personalmente y no debe entregarlo a terceros. Puede dañar a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas.
- Si observa alguna reacción adversa, informe a su médico. Esto también rige para reacciones adversas no mencionadas en el prospecto.

Este prospecto adjunto al estuche contiene:

1. ¿Qué es Alprostapint 500 Ug y para qué se utiliza?
2. ¿Qué debe tener en cuenta antes de usar Alprostapint 500 Ug?
3. ¿Cómo debe usar Alprostapint 500 Ug?
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Alprostapint 500 Ug
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Alprostapint 500 Ug y para qué se utiliza?

El principio activo de Alprostapint 500 ug es alprostadil. Es un medicamento que pertenece al grupo de los medicamentos denominados prostaglandinas.

Alprostapint 500 ug está indicada para el mantenimiento de la apertura del conducto arterioso de Botalli de recién nacidos con insuficiencia cardíaca cianótica que dependen de la apertura del conducto arterioso para sobrevivir. La terapia permite superar el período necesario hasta que se pueda realizar una operación correctiva o paliativa esencial para la supervivencia del paciente.

Tales anomalías congénitas consisten en:

- Malformaciones con flujo sanguíneo pulmonar reducido tales como atresia pulmonar, estenosis pulmonar, atresia tricúspidea, tetralogía de Fallot.
- Malformaciones con flujo sanguíneo sistémico reducido tales como coartación de la aorta, interrupción del arco aórtico con estenosis valvular o atresia izquierda del corazón.
- Transposición de vasos con o sin otros defectos.

Además Alprostapint 500 es utilizado, como medida de emergencia, está indicada como terapia adicional en candidatos a trasplante cardíaco con insuficiencia cardíaca severa crónica refractaria que, a pesar de tomar los medicamentos usuales (inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, antagonistas de la aldosterona, beta-bloqueadores y diuréticos), se han vuelto extremadamente sintomáticos e inestables. En estos pacientes refractarios al tratamiento, la administración de PGE_1 puede causar una mejoría significativa de los valores hemodinámicos por medios invasivos, una reducción del NT-pro-BNP (marcador pronóstico de supervivencia) y un aumento en la probabilidad de sobrevivir el trasplante cardíaco en condiciones estables.

2. ¿Qué debe tener en cuenta antes de usar Alprostapint 500 Ug?

No use Alprostapint 500 Ug:

Dra. Patricia G. Rutowicz
ABOGADA F°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Conglusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

- si es alérgico al alprostadil o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

Si es utilizado para el mantenimiento de la apertura del conducto arterioso de Botalli:

- Síndrome de dificultad respiratoria
- Condiciones hipotensoras severas
- Apertura espontanea del conducto arterioso de Botalli.

Si es utilizado para insuficiencia cardiaca crónica grave en candidatos para trasplante cardiaco:

- Pacientes con formas de arritmias cardíacas y enfermedad cardíaca coronaria insuficientemente tratadas.
- Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento.
- Pacientes con sospecha de edema pulmonar basada en hallazgos clínicos o radiológicos, o con signos de edema pulmonar incipiente (p.ej. infiltrados pulmonares) y en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Pacientes con signos de daño hepático agudo (transaminasas elevadas o actividad de gamma-GT) o con daño hepático grave conocido.
- Si se esperan complicaciones hemorrágicas (úlceras gástricas o duodenales agudas, politraumatismo).
- Lactancia

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Alprostapint 500 Ug

Mantenimiento de la apertura del conducto arterioso de Botalli

En niños, la PGE_1 debe ser administrada sólo por personal médico entrenado y en centros con instalaciones de diagnóstico cardiológico y con acceso a cuidados intensivos pediátricos.

Los siguientes parámetros deben monitorizarse regularmente en niños con defectos cardíacos congénitos:

- gases de la sangre arterial (P_{O2}, P_{CO2})
- pH sanguíneo arterial
- tensión arterial
- ECG
- frecuencia cardíaca
- frecuencia respiratoria
- estado respiratorio (inicialmente con monitorización continua).

En niños con anomalías del arco aórtico, además de los parámetros anteriores deben controlarse los siguientes parámetros:

- tensión arterial (medida en la aorta descendente o en la extremidad inferior).
- palpación del pulso femoral
- medición de la eliminación renal

En neonatos con flujo pulmonar reducido, el aumento de la oxigenación es inversamente proporcional a los valores de pO2 previos. Se observó una mejor respuesta al tratamiento en pacientes con bajos valores iniciales de pO2 (< 40 mmHg). En los pacientes con altos valores iniciales de pO2 (> 40 mmHg), sólo se observó una respuesta baja al tratamiento. En neonatos con flujo pulmonar reducido, la eficacia de Alprostadil se mide supervisando el aumento en la oxigenación sanguínea. En neonatos con flujo sanguíneo sistémico disminuido, la eficacia se determina por la supervisión del aumento de la presión arterial sistémica y el pH sanguíneo.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma

IF-2020-03880500-APN-DERMANMAT

Farm. Diego N. Conglusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20660
Biotoscana Farma S.A.

De acuerdo a los estudios clínicos, la respuesta terapéutica disminuye con la edad del neonato.

La apnea ocurre con mayor frecuencia en neonatos cianóticos con un peso al nacer inferior a 2000 g durante las primeras horas de la infusión. En niños con defectos cardíacos congénitos, se ha observado una tasa de incidencia del 10 al 12%. Las opciones de intubación inmediata y aspiración por períodos prolongados deben encontrase disponibles. Esto aplica también al traslado eventual. Si no es tolerada una reducción en la dosis antes del traslado, se debe considerar la intubación electiva previa al traslado. La PGE_1 debe ser infundida en la dosificación más baja posible y durante el menor tiempo posible para lograr el efecto deseado. El riesgo de un tratamiento a largo plazo debe ser valorado cuidadosamente en relación con los beneficios en un neonato gravemente enfermo

Los neonatos con un peso al nacer inferior a 2000 g están predispuestos a las siguientes reacciones adversas: reacciones adversas cardiovasculares, depresión respiratoria; niños cianóticos a la depresión respiratoria. Esta predisposición también existe con una duración de la infusión de más de 48 horas (reacciones adversas cardiovasculares y nerviosas centrales) y con un pH de 7,1 o inferior (efectos secundarios nerviosos centrales)

La administración de Alprostadil a neonatos puede provocar estenosis gástrica secundaria a una hiperplasia antral. Este efecto parece estar relacionado con la duración del tratamiento y la dosis acumulada administrada del fármaco. En neonatos que reciben este medicamento durante más de 5 días, la aparición de una hiperplasia de la mucosa gástrica en el antro o de una oclusión de salida gástrica dependiente de la dosis debe ser estrechamente monitorizada. Se ha observado la aparición de este efecto secundario en el 7 % de los pacientes

Los estudios clínicos mostraron que, para el tratamiento a largo plazo, 50-60 % de los pacientes desarrollan una proliferación cortical de los huesos largos (hiperostosis), trastornos de la mineralización del tejido óseo y un aumento en la fosfatasa alcalina, que fueron reversibles tras la interrupción del fármaco. La mayoría de los cambios desapareció dentro de las 6 a 12 semanas, en pocos casos se observó una persistencia de 38 semanas. La incidencia y la gravedad de la hiperostosis se han asociado con la duración del tratamiento y la dosis total; sin embargo, no se ha determinado la asociación con la dosificación.

Además, los estudios patológicos después del tratamiento de niños con PGE_1 mostraron daños histológicos en el conducto arterioso de Botalli, las arterias pulmonares o la aorta (debilitamiento de la pared con edema, ruptura y/o aneurismas), cuya especificidad o relevancia clínica se desconoce. Además, se ha observado diarrea resistente al tratamiento durante la administración a largo plazo. Estas reacciones adversas mostraron ser dependientes de la dosis. El debilitamiento de la pared del conducto arterioso de Botalli, así como de las arterias pulmonares se ha reportado principalmente durante la administración prolongada.

En los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de las membranas hialinas) que a veces se confunde con cardiopatía cianótica, se debe evitar el uso de PGE_1 por completo. En cualquier caso, se tiene que realizar un diagnóstico diferencial entre el síndrome de dificultad respiratoria y la enfermedad cardíaca cianótica (flujo sanguíneo pulmonar reducido). En caso de que no se disponga de las herramientas diagnósticas apropiadas, el diagnóstico tiene que basarse en la presencia de cianosis ($pO2 < 40$ Torr) y en la evidencia radiológica de reducción del flujo sanguíneo pulmonar.

Los recién nacidos con tendencia a tener hemorragias deben ser monitorizados cuidadosamente. El uso de PGE_1 debe hacerse con especial precaución ya que la agregación plaquetaria se reduce considerablemente.

Durante el tratamiento, la presión arterial debe ser controlada cuidadosamente a intervalos (catéter vía arteria umbilical o arteria radial, auscultación o transductor Doppler). En casos de disminución significativa de la presión arterial, la velocidad de infusión debe reducirse inmediatamente.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Conglusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

Dada la alta incidencia de infecciones secundarias durante el tratamiento con Alprostadil, se recomiendan antibióticos profilácticos.

La mayoría de los efectos secundarios son dependientes de la dosis. La apnea, el rubor, la fiebre, la hiper -excitabilidad, la bradicardia y/o la hipotensión son signos de un efecto excesivo de las prostaglandinas y de la necesidad de reducir la dosis.

Insuficiencia cardíaca crónica grave en candidatos a trasplante cardíaco

La administración de Alprostadil solo puede ser realizada en un centro médico con suficiente experiencia en el cuidado de candidatos a trasplante cardíaco y con la posibilidad de monitorización hemodinámica invasiva durante 48 - 72 horas y con la posibilidad de una capacitación individualizada del paciente en terapia de infusión ambulatoria crónica.

En casos de tolerancia subjetiva simultánea de Alprostadil, se encuentra justificada la terapia de infusión crónica. Para ello, se implanta un catéter venoso central permanente conectado a una bomba portátil automática.

La terapia de infusión crónica ambulatoria con Alprostadil debe controlarse cada semana durante el primer mes y posteriormente cada mes en un centro para insuficiencia cardíaca. Después de la primera vez tras iniciar el tratamiento en casa, se recomienda la presencia de una enfermera ambulatoria.

Este tipo de administración prolongada de Alprostadil requiere un alto grado de implicación por parte del paciente en, por ejemplo, la preparación aséptica de las soluciones de infusión, autoadministración concienzuda de la infusión y manipulación cuidadosa del catéter. Es absolutamente necesario que el médico proporcione al paciente las instrucciones y la formación práctica adecuada. Se debe practicar especialmente la preparación aséptica de la solución de infusión. Además, el paciente debe ser capaz de reconocer los síntomas de una infección del catéter venoso central; el paciente también debe ser informado acerca de la necesidad de un tratamiento hospitalario inmediato.

Además, se debe avisar al paciente que una infusión estable y continua con Alprostadil es absolutamente necesaria y que incluso las interrupciones breves de la infusión continua conducen a una rápida aparición de los síntomas. Cuando se utiliza Alprostadil, también debe tenerse en cuenta que este tipo de terapia requiere frecuentemente proceder sin interrupciones y durante períodos de tiempo más prolongados. La disposición del paciente y su aceptación de asumir la responsabilidad personal esencial de esta terapia constituyen un requisito previo necesario para la aplicación del Alprostadil.

Dado que no hay datos sobre el uso de Alprostadil en mujeres embarazadas, Alprostadil no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. Por razones médicas, se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz y fiable en todas las etapas de la insuficiencia cardíaca.

Alprostadil debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que los estudios clínicos no han proporcionado suficiente información para recomendar una dosificación clara para estos pacientes. Aunque se han observado efectos positivos de la PGE_1 con respecto a una mejoría de la función renal, una reducción excesiva de la poscarga puede llevar a una reducción de la diuresis.

Uso de Alprostapint 500 Ug con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Alprostadil 500 ug es capaz de intensificar los efectos de los siguientes productos farmacéuticos:

-medicamentos para bajar la presión arterial

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

-fármacos que evitan la formación de coágulos sanguíneos arteriales (trombos) o que disuelven coágulos sanguíneos
-agentes vasodilatadores (solo debe administrarse bajo un control intensivo del sistema cardiovascular)

Los α-simpaticomiméticos (metaraminol, adrenalina, fenilefrina) pueden disminuir el efecto vasodilatador de la PGE_1.

Bajo el tratamiento con PGE_1 se puede intensificar el efecto de los antihipertensivos.

El efecto anticoagulante de la PGE_1 puede intensificar el efecto hemorrágico de los anticoagulantes orales, la heparina, los inhibidores de la agregación plaquetaria y los agentes trombolíticos.

La administración simultánea de otros fármacos vasodilatadores sólo debe realizarse bajo control cardiovascular intensivo debido a un posible aumento del efecto vasodilatador.

No se observaron interacciones entre el Alprostadil y la terapia estándar para el tratamiento de defectos cardíacos congénitos en neonatos.

La terapia estándar incluye antibióticos como la penicilina o gentamicina, vasopresores como la dopamina o el isoproterenol, glucósidos cardíacos y diuréticos como la furosemida

Embarazo, lactancia y fertilidad

No existen datos sobre el uso de Alprostapint 500 Ug en embarazo, lactancia y fertilidad. Alprostadil no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. En todas las etapas de la insuficiencia cardíaca, se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz y fiable por razones médicas
Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los posibles efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave que reciben tratamiento con Alprostadil.

Alprostapint 500 Ug contiene etanol

Este medicamento contiene 99,9% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 780 mg/ampolla, lo que equivale a 20 ml de cerveza o 8 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en el periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia.

3. ¿Cómo debe usar Alprostapint 500 Ug?

Este medicamento sólo debe ser administrado por personal médico entrenado y en centros con unidades de cuidados intensivos pediátricos. Siga exactamente las instrucciones de administracción de Alprostapint 500 Ug indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 0,05 a 0,1 microgramos de alprostadil/ kg de peso / minuto. Cuando se alcance la respuesta deseada, debe reducirse escalonadamente la dosis hasta la dosis más baja que permita mantener la respuesta terapéutica.

IF-2020-03080500-APN-DERMAMMAT
Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA
Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

Si usa más Alprostapint 500 Ug del que debe

Si se administra más alprostadil del necesario puede aparecer interrupción de la respiración, latidos lentos del corazón, fiebre, tensión sanguínea baja y sofoco. En ese caso debe reducirse la velocidad de la administración hasta que desaparezcan estos síntomas y tratarlos adecuadamente.
En caso de sobredosis o ingestión accidental consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

-Hospital de Pediatria Ricardo Gutierrez: (011)4962-6666 / 2247

-Hospital A.Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Si olvidó usar Alprostapint 500 Ug

No administrar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Alprostapint 500 Ug

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En niños con defectos cardíacos congénitos severos, se han observado los siguientes efectos secundarios:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):
Aumento de la fosfatasa alcalina durante el tratamiento a largo plazo (una enzima que se encuentra en el sistema esquelético, el hígado y los conductos biliares), fiebre, sobrecalentamiento del cuerpo, insuficiencia respiratoria (dependiente de la dosis), aumento de la formación ósea de huesos largos, trastornos de mineralización ósea de los huesos del cerebro y la cara en el tratamiento a largo plazo.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)
Coagulación sanguínea excesivamente fuerte, donde los factores de coagulación se consumen y finalmente resultan en una tendencia hemorrágica (coagulación intravascular diseminada), convulsiones cerebrales (que se originan en el cerebro), espasmos musculares convulsivos, dolores de cabeza, presión arterial baja, frecuencia cardíaca más lenta o acelerada, paro cardíaco, diarrea, hinchazón, envenenamiento de la sangre (sepsis), enrojecimiento con sensación de calor. Nivel bajo de potasio en la sangre (deficiencia de potasio).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 paciente de cada 100)
Anemia, perfusión excesiva de los vasos sanguíneos, disminución del número de plaquetas, sangrado, aumento de la proteína C reactiva (que indica una enfermedad inflamatoria), aumento de la concentración de dióxido de carbono en la sangre, niveles elevados o bajos de potasio en la sangre, niveles más bajos de calcio en la sangre, sangre más baja niveles de azúcar, aumento de azúcar en sangre con cuerpos cetónicos elevados (cuerpos cetónicos es un término para ciertas sustancias como la acetona y el ácido acetoacético, que se producen como un producto intermedio durante la descomposición de las grasas) *, estiramiento excesivo del cuello, irritabilidad, nerviosismo, letargo, mareos, parestesia (por ejemplo, hormigueo) en manos y pies, shock, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, acumulación de líquido en los pulmones debido a insuficiencia cardíaca, dolor en el pecho, palpitaciones

IF-2020-03980500-APN-DERMA#ANMAT

Farm. Diego N. Cangiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA

del corazón, mareos, fragilidad de los vasos, acumulación repentina de líquido en los pulmones, respiración lenta o rápida, sibilancias, dificultad para respirar, incluyendo aplanamiento de la respiración, enfermedad inflamatoria del esófago, que es causada por un reflujo anormalmente largo de ácido estomacal, con el síntoma más común de acidez estomacal, peritonitis, enterocolitis necrotizante (enfermedad inflamatoria del intestino delgado y grueso con destrucción de la mucosa intestinal). Engrosamiento de la mucosa gástrica en el estómago, incluido el cierre de la salida del estómago en caso de tratamiento a largo plazo (dependiente de la dosis, ver sección 2), aumento de los valores hepáticos (bilirrubina y transaminasas), dolor en las articulaciones, protuberancia bíblica, insuficiencia renal, en gran medida producción de orina reducida o ausente, orina que contiene sangre.

Infecciones, hipotermia, urticaria, desarrollo de tolerancia, calentamiento, hinchazón, dolor, edema localizado en el sitio de administración, enrojecimiento de la vena infundida, dolor vascular, inflamación de los vasos sanguíneos.
Estos efectos son en su mayoría reversibles y pueden mejorarse mediante la reducción de la dosis.

* Cuando se administra a neonatos de diabéticos.

Raras (pueden afectar hasta 1 paciente de cada 1000)
Cambios en la cantidad de glóbulos blancos, aumento de plaquetas, confusión, reacciones alérgicas (incluyendo erupción cutánea, picazón, fiebre, sensación de calor, escalofríos, sudoración), coágulos de sangre (trombosis) en la punta del catéter y hemorragia local.

Muy raro (puede afectar hasta 1 paciente de cada 10000)
Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que pueden estar asociadas con una disminución de la presión arterial, mareos y náuseas.

Desconocido (no puede estimarse por los datos disponibles)
En caso de daño a largo plazo del tratamiento del conducto arterioso Botalli, la arteria pulmonar o la aorta (debilitamiento de la pared con acumulación de líquido, desgarro y / o ensanchamiento de los vasos sanguíneos).

Los recién nacidos con un peso al nacer de menos de 2 kg tienen una predisposición a algunos efectos secundarios (efectos secundarios cardiovasculares, aplanamiento de la respiración) y los bebés cianóticos al aplanamiento de la respiración.
Tal riesgo también existe para períodos de infusión de más de 48 horas (efectos secundarios cardiovasculares y nerviosos centrales) y para la sobreacidificación de la sangre (valores de pH de 7.1 o menos) (sistema nervioso central).

Tratamiento a largo plazo
Para el tratamiento a largo plazo, 50-60% de los pacientes desarrollan una mayor formación ósea de huesos largos (hiperostosis), trastornos de mineralización de los huesos de cobertura (huesos del cerebro y la cara) y un aumento de ciertos valores de laboratorio (fosfatasa alcalina), que fueron reversibles después de la interrupción del producto.
Además, se han observado lesiones del conducto arterioso Botalli, la arteria pulmonar o la aorta (debilitamiento de la pared con acumulación de líquido, desgarro y / o ensanchamiento), así como diarrea resistente a la terapia con el tratamiento a largo plazo.

En el tratamiento a largo plazo, el engrosamiento de la mucosa gástrica en la salida del estómago o el cierre de la salida del estómago pueden ocurrir en casos aislados. Se ha observado la aparición de este efecto secundario en el 7% de todos los pacientes.

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave, se han observado los siguientes efectos secundarios:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):
Dolor de cabeza, fiebre, vómitos, rubor, dolor articular y muscular, inquietud, malestar general.

IF-2020-03080560-APN-DERMAANMAT

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
MP 17336 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)
Frecuencia cardíaca acelerada, disminución de la presión arterial, diarrea, dolor abdominal, enrojecimiento inflamatorio de la piel, insuficiencia renal (aumento de la creatinina sérica), escalofríos, infecciones del catéter venoso central.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Alprostapint 500 Ug

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Tras la dilución, la mezcla puede conservarse durante un máximo de 24 horas a temperatura ambiente.

No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Alprostapint 500 Ug

- El principio activo es alprostadil, 0,5 mg.
- Los demás componentes son etanol anhidro.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ampollas de vidrio de 1ml. Cada envase de Alprostapint 500 Ug contiene 5 ampollas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación dirigirse al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas. (011) 4654-6648 ó 4658-7777
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notifcar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 y notificarlo a farmacovigilancia.argentina@biotoscana.com
MANTENER EL MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD:
CERTIFICADO N° 56835

Titular del Certificado: Pint Pharma GmbH, Wipplingerstraße 34, Topp 112, 1010 Viena, Austria

Fabricado por: BAG Health Care GmbH, Amtsgerichtstraße 1 – 5, 35423 Lich, Alemania

Importado y Distribuido por: BIOTOSCANA FARMA S.A., Av. Arturo Illia 668. Villa Sarmiento. Pcia de Bs As.

Dra. Patricia E. Butowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Longluata
Director Técnico
MN 17366 MP 20969
Biotoscana Farma S.A.

Director Tecnico: Diego N. Congiusta - Matrícula Nacional: 17336

Fecha de última revisión:

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
M.N. 17336
Biotoscana Farma SA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-03680168-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-93430092 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 17:24:18 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 17:24:19 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

ALPROSTAPINT 500 Ug

ALPROSTADIL 500 Ug

SOLUCION (CONCENTRADO PARA INFUSION)

Venta bajo receta Industria Alemana

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene:

Alprostadil (PGE1).....500 microgramos

Alcohol absoluto c.s.p. 1 ml

CONSERVACION:

Almacenar en un refrigerador (2 – 8°C) protegido de la luz.

PRESENTACION:

Envase conteniendo 5 ampollas de 1 ml

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 56835

Vencimiento:

Lote:

Titular del Certificado: Pint Pharma GmbH, Wipplingerstraße 34, Topp 112, 1010 Viena, Austria

Fabricado por: BAG Health Care GmbH, Amtsgerichtstraße 1 – 5, 35423 Lich, Alemania

Importado y Distribuido por: BIOTOSCANA FARMA S.A., Av. Arturo Illia 668. Villa Sarmiento. Pcia de Bs As.

Director Tecnico: Diego N. Congiusta - Matrícula Nacional: 17336

Fecha de última revisión:

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20959
Biotoscana Farma S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-03680233-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-93430092 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 17:24:31 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 17:24:51 -03:00

ETIQUETA

ALPROSTAPINT 500 Ug

ALPROSTADIL 500 Ug

Solución (concentrado para infusión) 5 ampollas de 1 ml

Almacenar en un refrigerador (2 – 8°C) protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 56835

Titular del Certificado: Pint Pharma GmbH, Wipplingerstraße 34, Topp 112, 1010 Viena, Austria

Fabricado por: BAG Health Care GmbH, Amtsgerichtstraße 1 – 5, 35423 Lich, Alemania

Importado y Distribuido por: BIOTOSCANA FARMA S.A., Av. Arturo Illia 668. Villa Sarmiento. Pcia de Bs As.

Director Técnico: Diego N. Congiusta - Matrícula Nacional: 17336

Lote/Vencimiento:

Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T°95 F°702
APODERADA
Biotoscana Farma SA

Farm. Diego N. Congiusta
Director Técnico
MN 17336 MP 20068
Biotoscana Farma S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-03680294-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-93430092 ROT ETIQUETA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 17:25:00 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.16 17:24:44 -03:00