



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-39126093-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-39126093-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHET S.A., solicita la aprobación del nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ALPROSTADIL RICHET / ALPROSTADIL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, ALPROSTADIL 0,5 mg/1 ml; aprobado por Certificado N° 54.793.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHET S.A., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada ALPROSTADIL RICHET / ALPROSTADIL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, ALPROSTADIL 0,5 mg/1 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-49066189-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.793, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-39126093-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.27 16:10:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.27 16:10:30 -03:00



INDUSTRIA ARGENTINA



Alprostadil Richet®
Alprostadil 0,5 mg/ml

Solución Inyectable

VENTA BAJO RECETA

■ **FORMULA:**

Cada ampolla contiene:

Alprostadil..... 0,5 mg

Alcohol c.s.p.. 1,0 ml

■ **ACCION TERAPEUTICA:**

Alprostadil Richet® está indicado para mantener temporalmente la permeabilidad del conducto arterioso hasta que pueda efectuarse una cirugía correctiva o paliativa en infantes que tienen defectos congénitos y quienes dependen de dicho conducto para su sobrevivencia. Tales defectos congénitos incluyen atresia pulmonar, estenosis pulmonar, atresia tricúspide, tetralogía de Fallot, interrupción de la arcada aórtica, coartación de la aorta, estenosis aórtica, atresia aórtica, atresia mitral o transposición de los grandes vasos con o sin otros defectos.

■ **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:**

Posología

Se recomienda iniciar la administración a una dosis de 0,05 - 0,1 microgramos de alprostadil/kg/minuto. Tras la obtención de la respuesta terapéutica deseada, determinada por un incremento de la PO₂ en neonatos con flujo sanguíneo pulmonar reducido o por un incremento de la presión sanguínea sistémica y del pH sanguíneo en neonatos con flujo sanguíneo sistémico reducido, la dosis debe ser reducida a la más baja posible que permita seguir manteniendo la respuesta terapéutica. La dosis se puede disminuir escalonadamente de 0,1 a 0,05 microgramos de alprostadil/ kg/ minuto, a



continuación, de 0,05 a 0,025 microgramos de alprostadil/ kg/ minuto y, por último, de 0,025 a 0,01 microgramos de alprostadil/kg/minuto.

Si con la dosis inicial de 0,1 microgramos de alprostadil/kg/minuto se obtiene una respuesta terapéutica insuficiente, ésta puede incrementarse, con precaución, hasta 0,4 microgramos de alprostadil/kg/minuto, aunque, generalmente, con dosis superiores no se logran efectos más marcados.

Administración

La forma de administración que se prefiere para Alprostadil Richet® es la perfusión intravenosa continua a través de una vena de gran calibre, empleando dispositivos de perfusión para garantizar un control preciso de la velocidad de perfusión (ml perfundidos/ hora) dado que una administración demasiado rápida podría originar una intoxicación. Como alternativa, Alprostadil Richet® puede ser administrado también mediante perfusión intra-arterial controlada a través de la cateterización de la arterial umbilical, colocando el extremo del catéter a la altura del conducto arterioso. A pesar de que el incremento de la oxigenación sanguínea (PO₂) que se obtiene es similar, independientemente de la vía de administración empleada, el perfil de reacciones adversas que puede manifestarse es diferente, especialmente la rubefacción, cuya presentación es más frecuente cuando se recurre a la vía intra-arterial.

Preparación de la solución para perfusión: diluir el volumen deseado de una ampolla de Alprostadil Richet® (500 microgramos de alprostadil en 1 ml) en el volumen que corresponda de solución isotónica estéril (glucosa al 5% o cloruro sódico al 0,9%). El grado de dilución (concentración de alprostadil en la solución para perfusión) dependerá del dispositivo de perfusión controlada que se vaya a utilizar y de las necesidades del neonato.

En la siguiente tabla se muestra cómo preparar soluciones para perfusión con diferentes concentraciones de alprostadil (microgramos de alprostadil/ml de solución de perfusión):



Vol. de solución isotónica estéril	Microgramos de ALPROSTADIL Richet® añadidos		
	100 microgramos (0,2 ml)**	250 microgramos (0,5 ml)**	500 microgramos (1 ml)**
250 ml	0,4	1,0	2,0
100 ml	1,0	2,5	5,0
50 ml	2,0	5,0	10,0
25 ml	4,0	10,0	20,0

**volumen extraído de la ampolla.

La velocidad de perfusión puede ser calculada mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de perfusión (ml/h)} = \frac{\text{peso paciente (kg)} \times 60 \text{ min/h} \times \text{dosis (microgramos/kg/min)} \times \text{Concentración de alprostadil en solución para perfusión (microgramos/ml)}}{\text{Concentración de alprostadil en solución para perfusión (microgramos/ml)}}$$

Ejemplo: para administrar 0,1 microgramos de alprostadil/kg/min a un neonato de 2,8 kg, empleando una solución para perfusión con una concentración de alprostadil de 5 microgramos/ml:

$$\text{Velocidad de perfusión} = \frac{0,1 \text{ microgramos /kg/min} \times 2,8 \text{ kg} \times 60 \text{ min/h}}{5 \text{ microgramos / ml}} = 3,36 \text{ ml/h}$$

- Cuando se emplee un dispositivo con una cámara de perfusión volumétrica, primero debe añadirse el volumen que corresponda de diluyente (solución isotónica estéril de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%) y, a continuación, el medicamento sin diluir empleando una jeringuilla de vidrio. Además, el medicamento sin diluir debe añadirse de modo que no contacte



directamente con las paredes de plástico de la cámara de perfusión volumétrica. La toma de estas precauciones se debe a que el medicamento sin diluir contiene como excipiente etanol absoluto, que no es compatible con todos los tipos de plásticos, y puede provocar la lixiviación de ciertos aditivos de los componentes plásticos (ver **INCOMPATIBILIDADES**). La lixiviación parece ser un fenómeno dependiente de la concentración de etanol absoluto, por lo que se puede evitar con facilidad. Para ello, Alprostadil Richet®, debe diluirse siempre antes de perfundirse al paciente y siempre tras haber añadido primero el volumen correspondiente de diluyente y evitando que contacte directamente con las paredes de plástico. No obstante, y debido al riesgo de lixiviación, antes de perfundir la solución para perfusión, debe inspeccionarse visualmente la cámara y su contenido. Si el aspecto de la cámara cambiase y la solución se volviese turbia significaría que se ha producido un fenómeno de lixiviación. En ese caso, se debe desechar tanto la cámara como la solución para perfusión debido a la presencia de partículas insolubles.

La solución para perfusión deberá desecharse una vez transcurridas 24 horas tras su preparación.

Se recomienda el lavado de manos tras la manipulación de Alprostadil Richet®, así como evitar su contacto con ojos, piel y ropa.

Debe tenerse especial cuidado al calcular y preparar las soluciones de Alprostadil Richet®

■ **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

■ **ADVERTENCIAS:**

Debe administrarse solamente a las dosis recomendadas. Deberá administrarla únicamente personal capacitado en Hospitales y clínicas con cuidado intensivo disponible de inmediato.

Aproximadamente 10 a 12% de los neonatos con cardiopatías congénitas, tratado con Alprostadil presentaron apnea.

Generalmente se observa con mayor frecuencia en neonatos que pesen menos de 2 kg al nacer y generalmente se presenta durante la primera hora de la infusión del fármaco. Por lo tanto, Alprostadil Richet® solución estéril debe usarse donde la asistencia ventilatoria esté disponible inmediatamente.



■ **PRECAUCIONES:**

Alprostadil Richet® solución estéril debe administrarse por infusión durante el menor tiempo y a la dosis más baja que produzca los efectos deseados. El riesgo de la infusión a largo plazo de Alprostadil Richet® debe ponderarse contra los posibles beneficios que los infantes críticamente enfermos deriven de su administración.

En estudios anatomopatológicos realizados en niños tratados con prostaglandina E1 se han evidenciado cambios histológicos a nivel del conducto arterioso y de las arterias pulmonares compatibles con un debilitamiento de estas estructuras. La especificidad o la relevancia clínica de estos hallazgos es aún desconocida.

En infantes y perros, se ha presentado proliferación cortical de los huesos largos después de las infusiones de Alprostadil a largo plazo. La proliferación en infantes retrogradó después de discontinuar el fármaco.

Usar cuidadosamente Alprostadil Richet® solución estéril en neonatos con tendencia al sangrado.

Debe tenerse cuidado para evitar el uso de Alprostadil Richet® solución estéril en neonatos con síndrome de distress respiratorio (enfermedad de la membrana hialina) que algunas veces puede confundirse con cardiopatías cianóticas. Si no están disponibles de inmediato los métodos de diagnóstico completo, la cianosis ($pO_2 < 40$ mm Hg) y flujo sanguíneo pulmonar limitado aparente en un examen de rayos X son buenos indicadores de defectos congénitos del corazón. En todos los infantes, principalmente cuando se inicia la infusión, monitorear intermitentemente la presión arterial por un catéter en la arteria umbilical, auscultación o con un transductor Doppler. Si la presión arterial desciende en forma significativa, se reduce la velocidad de infusión de inmediato.

Se ha reportado debilitamiento de la pared del conducto arterioso y de la arteria pulmonar, particularmente durante la administración prolongada.

La administración de alprostadil a neonatos (o bebés) puede provocar una obstrucción del vaciado gástrico secundario a hiperplasia antral. Este fenómeno parece estar relacionado con la duración de la terapia y la dosis acumulativa de alprostadil. Los neonatos (o bebés) que reciban alprostadil a las dosis recomendadas durante más de 120 horas, deben ser estrechamente monitorizados para evidenciar posibles signos de hiperplasia antral y de obstrucción del vaciado gástrico.

En neonatos (o bebés) con flujo sanguíneo pulmonar reducido, la oxigenación aumenta de forma inversamente proporcional a los valores pre-tratamiento de PO_2 ; es decir, se obtiene la mejor respuesta terapéutica en aquellos pacientes con bajos valores de PO_2 (menos de 40 mm de Hg), mientras que en pacientes con altos valores de PO_2 (mayor de 40 mm de Hg) normalmente



la respuesta es mínima. En neonatos (o bebés) con flujo sanguíneo pulmonar reducido, la eficacia de alprostadil se determina monitorizando el aumento de la oxigenación sanguínea. En neonatos (o bebés) con flujo sanguíneo sistémico reducido, la eficacia se determina monitorizando el aumento de la presión sanguínea sistémica y el pH sanguíneo.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 99,9% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 790 mg/ampolla.

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 periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

No se han descrito interacciones farmacológicas entre alprostadil y la terapia estándar empleada en neonatos (o bebés) con anomalías cardíacas congénitas.

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

■ **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

No procede.

■ **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

No procede.

■ **REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Alprostadil están relacionadas con sus efectos farmacológicos conocidos. Estos incluyen: rubor, bradicardia, hipotensión, taquicardia, paro cardíaco, edema, apnea, dia- rrea, fiebre, convulsiones, coagulación intravascular diseminada e hipopotasemia.

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con alprostadil (436 neonatos tratados) con las siguientes frecuencias: 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 ($< 1/10.000$).



Sistema de clasificación de por órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipopotasemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Bradicardia, hipotensión, taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Apnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Obstrucción gástrica, hipertrofia de la mucosa gástrica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Exostosis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Fragilidad vascular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Muy frecuentes	Pirexia transitoria
	Frecuentes	Vasodilatación cutánea



administración		(rubefacción)*
----------------	--	----------------

■ **SOBREDOSIFICACION:**

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160 Optativamente, otros Centros de intoxicación".

Los efectos de Alprostadil se reducen rápidamente cuando se detiene la infusión.

La sobredosis puede cursar con apnea, bradicardia, pirexia, hipotensión y rubefacción. Si se presenta apnea o bradicardia, se debe interrumpir la perfusión e instaurar el tratamiento médico apropiado. Si se reinicia el tratamiento deberá realizarse con suma precaución. Si se presenta pirexia o hipotensión, se debe reducir la velocidad de perfusión hasta la desaparición de estos síntomas.

La rubefacción es debida normalmente a una colocación incorrecta del catéter intra-arterial, soliendo remitir tras la adecuada recolocación del extremo del mismo.

■ **INCOMPATIBILIDADES**

Debe evitarse el empleo de sistemas de perfusión de plástico blando (ej: kits de PVC).

Se recomienda el empleo de sistemas de perfusión de plástico duro o de vidrio.

El medicamento sin diluir no debe entrar en contacto directo con las paredes de plástico del kit de perfusión.

El medicamento sin diluir debe extraerse de la ampolla empleando jeringas de vidrio.

Alprostadil Richet® no debe ser diluido en otras soluciones que no sean las descritas en **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION**

■ **PRESENTACION:**

Envases conteniendo 1, 5 y 10 ampollas, y envases para Uso Hospitalario Exclusivo conteniendo 1, 50 y 100 ampollas.

■ **CONSERVACION:**

Conservar en el refrigerador entre 2°C y 8°C.

Una vez que el medicamento ha sido diluido, la solución para perfusión debe administrarse dentro de las 24 horas siguientes a su preparación. La solución



para perfusión no requiere precauciones especiales de conservación aunque, por razones microbiológicas, se recomienda que sea administrada de inmediato excepto que la dilución del medicamento se haya realizado en condiciones de esterilidad controladas y validadas. Transcurridas más de 24 horas desde su preparación, la solución para perfusión debe ser desechada y una nueva solución fresca deberá ser preparada.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.793**

Información a profesionales y usuarios: 0800-777-2924

**Fecha de última revisión del prospecto autorizado por el ANMAT:
02/10/2017**

Director técnico: MARCOS A. PAIRETTI – Farmacéutico
LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. C1416BMC
Teléfono: 5129-5555 - E-mail: dirtec@richet.com

Firmado digitalmente por:
MIKULSKYJ Lidja Cristina
Fecha y hora: 17/04/2024 12:14:14



Firmado digitalmente por: PAIRETTI
Marcos Ariel
Fecha y hora: 17/04/2024 12:15:02





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-39126093- RICHET - Prospectos - Certificado N54.793

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.13 12:28:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.13 12:28:07 -03:00