

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ALPROSTADIL Richet® (Alprostadil)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	0,5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 5 ampolletas de vidrio incoloro con 1 mL cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S.A., CIUDAD DE PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIOS RICHEL S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-11-116-C01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	19 de julio de 2011
<b>Composición:</b>	
Cada ampolleta contiene:	
Alprostadil	0,5 mg
Alcohol etílico	1,0 mL
Alcohol etílico	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C.

- **Indicaciones:**

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.

- **Contraindicaciones:**

No posee contraindicaciones.

- **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 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 (por < 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 descende 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.

- **Embarazo y lactancia:**

Alprostadil no debe administrarse a mujeres embarazadas o durante el período de lactancia.

- **Interacciones medicamentosas:**

No se han reportado interacciones medicamentosas entre Alprostadil Inyección y la terapia estándar de neonatos con flujo sanguíneo pulmonar restringido o flujo sanguíneo sistémico restringido. La terapia estándar incluye antibióticos, tales como Penicilina y Gentamicina; vasopresores, como Dopamina e Isoproterenol; glicósidos cardíacos y diuréticos, como la Furosemida.

- **Efectos secundarios:**

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, diarrea, fiebre, convulsiones, coagulación intravascular diseminada e hipopotasemia.

- **Sobredosis:**

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología y optativamente, otros Centros de

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

- **Posología:**

En infantes con lesiones que limitan el flujo sanguíneo pulmonar (cuando la sangre fluye a través del conducto arterioso desde la aorta hasta la arteria pulmonar) Alprostadil se puede administrar por infusión continua a través de un catéter umbilical arterial colocado en, o justo arriba, de la unión de la aorta descendente y el conducto arterioso, o por vía intravenosa. Se han presentado efectos adversos con ambas vías de administración, pero los tipos de reacciones son diferentes. Una incidencia más alta de flujo rápido ha sido asociada con la administración intraarterial más que con la administración intravenosa.

La infusión debe iniciarse con 0,1 microgramo de alprostadil por kilogramo de peso corporal por minuto. Si la aorta no se puede cateterizar vía arteria umbilical, la infusión puede ser administrada a través de un catéter adelantado de la periferia dentro de una vena grande.

En infantes con lesiones que limitan el flujo sanguíneo sistémico (la sangre fluye a través del conducto arterioso desde la arteria pulmonar a la aorta), Alprostadil puede administrarse por infusión continua a través de un catéter en la arteria umbilical que pasa a través del conducto arterioso y en la arteria pulmonar proximal al conducto arterioso o por vía intravenosa. La infusión debe iniciarse con 0,1 microgramo de Alprostadil por kilogramo de peso corporal por minuto. Si la arteria pulmonar no se puede cateterizar vía arteria umbilical, la infusión puede ser administrada a través de un catéter adelantado de la periferia dentro de una vena grande. Cuando se logra el efecto, reducir la infusión a la dosis más baja posible mientras se mantienen los efectos deseados. Para administrarse por goteo intravenoso o bomba de infusión constante.

**INSTRUCCIONES PARA DILUIR:**

Para preparar las soluciones para infusión, se diluye 1 ml de Alprostadil Richet® con solución intravenosa estéril de cloruro de sodio al 0,9% o solución intravenosa estéril de dextrosa al 5%. Se diluye a volúmenes adecuados para el sistema de distribución disponible. Se preparan soluciones para infusión frescas cada 24 horas. Ejemplos: Se disuelve 1 ml de Alprostadil Richet® solución estéril (500 microgramos de alprostadil) en 25 a 100 ml de solución intravenosa estéril de cloruro de sodio al 0,9% o solución intravenosa estéril de dextrosa al 5% para obtener una solución que contenga 500 mcg de alprostadil. La velocidad de infusión para distribuir 0,1 mcg por kilogramo de peso corporal por minuto se puede calcular de la siguiente manera:

$$\text{velocidad de infusión (ml/h)} = \frac{\text{peso corporal (kg)} \times \text{volumen que contiene}}{500 \text{ mcg de alprostadil}} \times 83.3$$

Con una bomba de infusión limitada a velocidades de infusión discretas, infundir de 2 a 4 ml/hora. Se calcula el volumen de solución salina al 0,9% o dextrosa al 5% para agregar 1 ml de Alprostadil Richet® solución estéril para distribuir 0,1 mcg de alprostadil por kilogramo de peso corporal por minuto a la velocidad de bombeo, calculándose de la siguiente fórmula:

$$\text{volumen de solución salina o dextrosa (ml)} = \text{velocidad de bombeo (ml/h)} \times 83.3 - 1$$

peso corporal (kg)

La solución para infusión puede mezclarse convenientemente en una cámara de mezclado graduada colocada entre el recipiente que contiene la solución intravenosa y la bomba.

Se cambia la dosis de 0,1 microgramo por kilogramo de peso corporal por minuto reduciendo la velocidad de bombeo a 0,05 mcg/kg de peso corporal por minuto al reducir la velocidad de bombeo a la mitad de la velocidad original.

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

#### **Farmacología y Farmacocinética:**

Alprostadil (prostaglandina E1) se incluye en una familia de lípidos acídicos naturales con varios efectos farmacológicos. La vasodilatación, la inhibición de la agregación de las plaquetas y la estimulación del músculo liso intestinal y uterino se encuentran entre los efectos más notables. Dosis intravenosas de 1 a 10 mcg de Alprostadil por kg de peso corporal reducen la presión sanguínea en los mamíferos por disminución de la resistencia periférica. Los incrementos reflejos en el volumen cardíaco y ritmo acompañan la reducción de la presión sanguínea.

El músculo liso del conducto arterioso es especialmente sensible al Alprostadil y tiras del conducto de corderos se relajan marcadamente en presencia de Alprostadil. Además, la administración de Alprostadil reabrió el conducto cerrado de ratas, conejos y corderos recién nacidos. Estas observaciones condujeron a la investigación del Alprostadil en infantes con defectos congénitos que restringían el flujo sanguíneo pulmonar o sistémico y que dependían de un conducto arterioso específico para la oxigenación adecuada de la sangre y una perfusión corporal baja.

En infantes con flujo sanguíneo pulmonar restringido, cerca del 50 % respondieron a la infusión de Alprostadil con un aumento al menos de 10 torr en el pO<sub>2</sub> sanguíneo (aumento medio de cerca de 14 torr y aumento medio en la saturación de oxígeno cercano al 23 %). De forma general, los pacientes que respondieron mejor tenían un pO<sub>2</sub> sanguíneo bajo antes de tratamiento y tenían 4 días de edad o menos.

En los infantes con flujo sanguíneo sistémico restringido, el alprostadil aumentó a menudo el pH en los que tenían acidosis, presión arterial sistémica incrementada y disminución de la relación de la presión pulmonar arterial a la presión aórtica.

La infusión de Alprostadil debe ser continua porque se metaboliza muy rápidamente. Cerca del 80 % del Alprostadil circulante se puede metabolizar en un paso a través de los pulmones, principalmente  $\beta$  y  $\omega$ -oxidación. Los metabolitos son excretados fundamentalmente por los riñones y la excreción es casi completa dentro de las 24 horas después de su administración. No se ha encontrado Alprostadil sin cambios en la orina y no existe evidencia de que el alprostadil o sus metabolitos se retengan en los tejidos.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Ninguno.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 30 de septiembre de 2017.