

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 1 ml enthält 500 Mikrogramm Alprostadil (PGE<sub>1</sub>).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Klare, farblose Lösung

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

##### **Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli**

PGE<sub>1</sub> eignet sich zur zeitweiligen Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit des Ductus arteriosus Botalli von Neugeborenen mit angeborenem zyanotischem Herzfehler, für die ein offener Ductus arteriosus lebensnotwendig ist. Die Therapie ermöglicht die Überbrückung des Zeitraumes, bis eine zum Überleben unerlässliche korrigierende oder palliative Operation durchgeführt werden kann.

Zu den angeborenen Herzfehlern gehören:

- Missbildungen mit eingeschränkter Lungendurchblutung wie Pulmonalatresie, Pulmonalstenose, Trikuspidalatresie, Fallotsche Tetralogie.
- Missbildungen miteingeschränkter Systemdurchblutung wie Aortenistmusstenose, unterbrochener Aortenbogen mit Klappenstenose oder Atresien des linken Herzens.
- Transposition der großen Gefäße mit oder ohne Anomalien.

##### **Schwere chronische Herzinsuffizienz bei Herztransplantationskandidaten**

PGE<sub>1</sub> eignet sich weiters im Sinne einer Letztmaßnahme als Zusatztherapie bei schwerer chronischer therapierefraktärer Herzinsuffizienz bei Herztransplantationskandidaten, die trotz der üblichen Medikation (ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Aldosteronantagonisten, Betablocker und Diuretika) schwerst symptomatisch und instabil geworden sind. Bei diesen therapierefraktären Patienten kann die Gabe von PGE<sub>1</sub> eine signifikante Besserung der invasiven Hämodynamik, eine Senkung des NT-proBNP (Marker für Überlebenschancen) und eine Erhöhung der Überlebenschancen einer Herztransplantation unter stabilen Verhältnissen bewirken.

#### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

##### **Dosierung:**

##### **Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli:**

Einleitung der Infusion mit 0,05 – 0,1 Mikrogramm Alprostadil/kg Körpergewicht/min.

Nach Erreichen eines Effektes, der bei Lungenminderdurchblutung eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung und bei verminderter Systemdurchblutung eine Verbesserung des systemischen Blutdrucks und des Blut-pHs bewirkt, ist die Infusionsrate unter Erhaltung der gewünschten Wirkungen auf die niedrigstmögliche Dosierung zu senken. Dies kann durch Dosisreduktion auf 0,01 bis 0,025 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min erreicht werden.

Eine frühzeitige Verabreichung zur Vermeidung des Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli wird empfohlen, da ein Re-opening, wenn überhaupt, nur mit höherer Dosis (> 0,1 Mikrogramm/kg

Körpergewicht/min) erzielt werden kann.

Ist der therapeutische Effekt nach 0,05 – 0,1 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min nicht ausreichend, kann die Dosis bis auf maximal 0,4 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min erhöht werden. Allerdings bringen höhere Infusionsraten nur selten ausgeprägtere Wirkungen, jedoch meist schwerwiegendere Nebenwirkungen.

Im Allgemeinen ist bei Kindern mit zyanotischem Herzfehler mit einer Öffnung des Ductus arteriosus Botalli innerhalb von 30 Minuten bis 3 Stunden nach Beginn der PGE<sub>1</sub>-Therapie zu rechnen, wobei ein Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks um durchschnittlich 20 – 30 mmHg festzustellen ist.

#### **Schwere chronische Herzinsuffizienz bei Herztransplantationskandidaten:**

Auf Grund aktueller klinischer Studien wird bevorzugt eine niedrige Anfangsdosis und Erhaltungsdosis von 2,5 Nanogramm/kg/min empfohlen. Wegen dieser niedrigen Dosierung ist eine weitere Reduktion bei Auftreten von Nebenwirkungen nicht möglich; die Infusion sollte bei Auftreten von Nebenwirkungen folglich ausgesetzt werden. Sollte es innerhalb von 24 Stunden nicht zu einem Sistieren der Nebenwirkungen kommen (dies gilt v.a. bei Hypotonie), ist davon auszugehen, dass die Nebenwirkungen nicht medikamentenassoziiert sind. Eine Progression der Erkrankung als Ursache ist in Erwägung zu ziehen. In solchen Fällen ist die Weiterführung der Therapie in Anbetracht des Nutzen/Risiko-Verhältnisses abzuwägen.

Sollte der Patient auf diese niedrige Anfangsdosis nicht ansprechen, sind Dosiserhöhungen prinzipiell möglich. Als maximal tolerierte Dosis wurden in klinischen Studien 5 bis 40 Nanogramm/kg/min ermittelt. Eine entscheidende Indikation stellt eine nicht suffizient gesenkte pulmonale Hypertension dar. Eine deutliche Erhöhung des Nebenwirkungsrisikos ist gegen den möglichen therapeutischen Nutzen abzuwiegen.

Bei Dosiserhöhungen sollte mittels Rechtsherzkatheter über 24 - 72 Stunden untersucht werden, welche Dosis für den einzelnen Patienten wirksam und verträglich ist. Vor Beginn der Therapie sowie vor jeder Dosissteigerung ist bei liegendem Rechtsherzkatheter eine komplette hämodynamische Messung (Herzfrequenz, peripherer Blutdruck, Pulmonaldruck, zentralvenöser Druck, pulmonaler kapillärer Wedgedruck und Herzzeitminutenvolumen) mittels Thermodilution sowie eine Bestimmung der Laborwerte, v.a. der Kreatininwerte durchzuführen. Als hämodynamischer Erfolgsparameter gilt eine Zunahme des Herzindex um mindestens 20%.

#### **Kinder und Jugendliche:**

Alprostadil wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

#### **Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:**

Alprostadil muss bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da es aus klinischen Studien keine ausreichenden Informationen für eine klare Dosierungsempfehlung für diese Patienten gibt (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:**

Alprostadil muss bei Patienten mit Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da es aus klinischen Studien keine ausreichenden Informationen für eine klare Dosierungsempfehlung für diese Patienten gibt.

#### **Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion:**

Alprostadil muss bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da es aus klinischen Studien keine ausreichenden Informationen für eine klare Dosierungsempfehlung für diese Patienten gibt.

#### **Ältere Patienten:**

Alprostadil muss bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, da es aus klinischen Studien keine ausreichenden Informationen für eine klare Dosierungsempfehlung für diese Patienten gibt.

Siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.8.

#### **Art der Anwendung:**

##### **Offenhaltung des Ductus arteriosus Botalli:**

Alprostadil wird vorzugsweise mittels kontinuierlicher i.v. Infusion in eine großen Vene mittels geeigneter automatischer Infusionspumpen systemisch verabreicht.

*Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* ist vor Gebrauch zu verdünnen! Als Verdünnungsmittel eignen sich physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glukoselösung (siehe Abschnitt 6.6).

##### **Schwere chronische Herzinsuffizienz bei Herztransplantationskandidaten:**

Nur nach Verdünnung mit geeigneten Trägerlösungen zur kontinuierlichen zentralvenösen Infusion mittels geeigneter automatischer Infusionspumpen. Geeignete Trägerlösungen sind physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glukoselösung (siehe Abschnitt 6.6).

#### **Dauer der Anwendung:**

##### **Offenhaltung des Ductus arteriosus Botalli:**

*Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* sollte im Allgemeinen nur bis zur Operation über einen Zeitraum von 2 bis 3 Tagen angewendet werden. In Ausnahmefällen kann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine Anwendung auch länger (bis zu 3 Wochen) erfolgen (bei Neonaten mit hypoplastischem Links-Herz-Syndrom vor einer Herztransplantation oder bei Neonaten, bei denen eine längere Wachstums- und Reifungsphase zur Reduktion des Operationsrisikos gewünscht wird) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

##### **Schwere chronische Herzinsuffizienz bei Herztransplantationskandidaten:**

Die Anwendungsdauer richtet sich nach den klinischen Erfordernissen.

#### **4.3. Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Alprostadil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

##### **Bei Offenhaltung des Ductus arteriosus Botalli zusätzlich:**

- Atemnotsyndrom,
- Schwere hypotone Zustände,
- Spontan offenbleibender Ductus arteriosus Botalli.

##### **Bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz bei Herztransplantationskandidaten zusätzlich:**

- Patienten mit nicht hinreichend behandelten Formen von Herzrhythmusstörungen und koronarer Herzkrankheit.
- Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Therapiebeginn.
- Patienten, bei denen klinisch bzw. radiologisch der Verdacht auf ein Lungenödem bzw. Anzeichen eines beginnenden Lungenödems (z.B. Lungeninfiltrationen) besteht, und bei schwerer chronisch obstruktiver Ventilationsstörung.
- Patienten mit Zeichen einer akuten Leberschädigung (erhöhte Transaminasen oder Gamma GT) oder mit bekannter schwerer Leberschädigung.
- Wenn Blutungskomplikationen zu erwarten sind (frische Magen-Darmgeschwüre, Polytrauma).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

#### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli**

Bei Kindern darf PGE<sub>1</sub> nur von Ärzten, die in der Anwendung geübt sind, in Kinderkliniken mit der Möglichkeit zu kardiologischer Diagnostik und pädiatrischer Intensivpflege verabreicht werden.

Folgende Parameter sind bei Kindern mit kongenitalen Herzfehlern regelmäßig zu überwachen:

- arterielle Blutgase (PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>)
- arterieller Blut-pH
- Blutdruck
- EKG
- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- Respiratorischer Status (anfangs kontinuierliche Überwachung).

Bei Kindern mit Anomalien des Aortenbogens sind zusätzlich zu den oben angeführten Parametern noch folgende Werte zu überwachen:

- Blutdruck (gemessen in der absteigenden Aorta oder in der unteren Extremität)
- Palpation des femoralen Pulses
- Messung der renalen Ausscheidung.

Bei Neugeborenen mit reduzierter Lungendurchblutung ist der Anstieg der Oxygenierung umgekehrt proportional zu den gemessenen Baseline pO<sub>2</sub>-Werten. Ein besseres Ansprechen auf die Therapie wurde bei Patienten mit niedrigen Baseline pO<sub>2</sub>-Werten (< 40 mmHg) festgestellt. Bei Patienten mit hohen Baseline pO<sub>2</sub>-Werten (> 40 mmHg) konnte lediglich ein geringes Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden. Bei Neugeborenen mit reduzierter Lungendurchblutung wird die Wirksamkeit des Alprostadils mittels Zunahme der Blutsauerstoffwerte gemessen. Bei Neugeborenen mit reduzierter systemischer Durchblutung wird die Wirksamkeit des Alprostadils mittels Zunahme des systemischen Blutdrucks und des Blut-pH Wertes gemessen.

Klinischen Studien zufolge nimmt der Behandlungserfolg mit dem Alter des Neugeborenen ab. Apnoe tritt am häufigsten bei zyanotischen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 2000 g während der ersten Infusionsstunden auf. Eine Inzidenzrate von 10 bis 12% bei Kindern mit kongenitalen Herzfehlern wird beschrieben. Die Möglichkeit zu einer sofortigen Intubation und Langzeitbeatmung muss vorhanden sein. Dies gilt auch während allfälliger Transporte. Falls eine Dosisreduktion vor einem Transport nicht toleriert wird, ist eine elektive Intubation vor dem Transport in Erwägung zu ziehen. PGE<sub>1</sub> ist während einer für die zur Erreichung der gewünschten Wirkung möglichst kurzen Zeit und in kleinstmöglicher Dosierung zu infundieren. Das Risiko einer Langzeitbehandlung muss dabei gegen die Vorteile für den kritisch erkrankten Neugeborenen abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2000 g sind für folgende Nebenwirkungen prädisponiert: kardiovaskuläre Nebenwirkungen, Atemdepression; zyanotische Kinder für Atemdepression. Ebenso besteht eine solche Prädisposition bei einer Infusionsdauer von mehr als 48 Stunden (kardiovaskuläre und zentralnervöse Nebenwirkungen) und bei einem pH von 7,1 oder weniger (zentralnervöse Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.8).

Die Gabe von Alprostadil an Neugeborene kann in Folge einer Antrum-Hyperplasie zu einer Magenausgangsstenose führen. Dies scheint mit der Therapiedauer und der kumulierten verabreichten Dosis in Zusammenhang zu stehen. Bei Neugeborenen, die das Arzneimittel mehr als 5 Tage erhalten, ist das Auftreten einer dosis- abhängigen Hyperplasie der Magenschleimhaut im Antrum bzw. eines Magenausgangsverschlusses streng zu überprüfen. Das Auftreten dieser Nebenwirkung wird bei 7 % der Patienten beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien werden bei Langzeitbehandlung bei 50 – 60 % der Patienten eine kortikale Proliferation langer Röhrenknochen (Hyperostose), Mineralisationsstörungen von Deckknochen und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase beschrieben, die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbildeten. Die meisten Veränderungen entwickelten sich innerhalb von 6 bis 12 Wochen zurück, in wenigen Fällen zeigte sich eine Persistenz von 38 Wochen. Inzidenz und Schweregrad der Hyperostose waren mit Therapiedauer und Gesamtdosis assoziiert, keine Assoziation bestand zur Dosierung.

Ferner zeigten pathologische Studien nach Behandlung von Kleinkindern mit PGE<sub>1</sub> histologisch eine Schädigung des Ductus arteriosus Botalli, der Lungenarterien oder der Aorta (Wandschwächung mit Ödem-, Riss- und/oder Aneurysmbildung) Die Spezifität oder klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt. Weiters wurden bei Langzeitbehandlung therapieresistente Diarrhöe beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese unerwünschten

Wirkungen zeigen eine Assoziation zur Dosierung. Eine Schwächung der Wand des Ductus Botalli sowie der Lungenarterien wurde generell bei Langzeitbehandlung berichtet.

Bei Neugeborenen mit dem Respiratory-Distress-Syndrom (Atemnotsyndrom, Hyalinmembranerkrankung), welches manchmal mit der zyanotischen Herzkrankheit verwechselt wird, muss die Anwendung von PGE<sub>1</sub> unbedingt vermieden werden. Respiratory-Distress-Syndrom und die zyanotische Herzkrankheit (verringerte Lungendurchblutung) müssen in jedem Fall differentialdiagnostisch abgeklärt werden. Falls eine kurzfristige komplette diagnostische Abklärung nicht möglich sein sollte, muss die Diagnose klinisch anhand von Zyanose ( $pO_2 < 40$  Torr) und röntgenologisch zum Nachweis einer reduzierten Lungendurchblutung gestellt werden.

Neugeborene mit Blutungsneigung sind sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von PGE<sub>1</sub> sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen, da die Thrombozytenaggregation stark herabgesetzt wird.

Während der Behandlung ist der arterielle Blutdruck intervallmäßig sorgfältig zu überwachen (Katheter über Nabelarterie oder A. radialis, Auskultation oder Doppler Schallkopf). Bei deutlichem arteriellem Blutdruckabfall ist die Infusionsrate sofort abzusenken.

Aufgrund der erhöhten Inzidenz von Sekundärinfektionen während einer Therapie mit Alprostadil wird eine prophylaktische Antibiose empfohlen.

Die meisten Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Apnoe, Flush, Fieber, Überregbarkeit, Bradykardie und/oder Hypotension zeigen einen exzessiven Prostaglandineffekt sowie die Notwendigkeit einer Dosisreduktion an.

#### **Schwere chronische Herzinsuffizienz bei Herztransplantationskandidaten**

Die Gabe der Anfangsdosis von Alprostadil ist an ein medizinisches Zentrum mit entsprechender Erfahrung in der Betreuung von Herztransplantationskandidaten mit der Möglichkeit eines invasiven hämodynamischen Monitorings über 48 - 72 Stunden und der Möglichkeit einer individuellen Patientenschulung auf die chronische ambulante Infusionstherapie gebunden.

Um eine optimale hämodynamische Wirkung im Gesamtkreislauf unter PGE<sub>1</sub> sicherzustellen, muss eine positive Flüssigkeitsbilanz unter invasivem hämodynamischen Monitoring gewährleistet werden. 12 Stunden nach kontinuierlicher Anwendung der optimalen individuellen Erhaltungsdosis ist eine hämodynamische Reevaluierung durchzuführen. Als ausreichende hämodynamische Besserung durch PGE<sub>1</sub> gilt zu diesem Zeitpunkt eine Erhaltung der akuten Zunahme des Herzindex um mindestens 20% im Vergleich zum Ausgangswert vor PGE<sub>1</sub>-Anwendung, sowie, falls notwendig, eine Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes auf mindestens 4 Wood. Berechnung der Woodeinheiten:

Pulmonaler Mitteldruck – kapillarer Verschlussdruck

Herzminutenvolumen

Bei gleichzeitiger subjektiver Verträglichkeit von Alprostadil ist nun eine chronische Infusionstherapie gerechtfertigt. Zu diesem Zweck wird ein zentralvenöser Dauerkatheter, der an eine automatische tragbare Pumpe angeschlossen ist, implantiert.

Die ambulante chronische Infusionstherapie mit Alprostadil sollte im ersten Monat wöchentlich und danach in monatlichen Abständen an einem Herzinsuffizienz-Zentrum überwacht werden. In der ersten Zeit nach Therapiebeginn zu Hause sollte eine ambulante Krankenschwester beigezogen werden.

Diese Art der längerfristigen Anwendung von Alprostadil erfordert ein hohes Maß an Mitwirkung des Patienten, z.B. aseptisches Bereiten von Infusionslösungen, gewissenhafte Selbstverabreichung der Infusion, sorgfältiger Umgang mit dem Katheter. Eine adäquate Information und Schulung des Patienten durch den Arzt ist unbedingt erforderlich. Das aseptische Bereiten von Infusionslösungen sollte besonders geschult werden. Weiters muss der Patient hinsichtlich Erkennung der Symptomatik einer Infektion des zentralvenösen Katheters vorbereitet sowie auf die Notwendigkeit einer umgehenden stationären Behandlung hingewiesen werden.

Der Patient muss außerdem darauf hingewiesen werden, dass unbedingt eine gleichmäßige und kontinuierliche Infusion mit Alprostadil erforderlich ist und dass schon kurze Unterbrechungen der Dauerinfusion zu einem raschen Ausbruch der Symptomatik führen. Bei einer Anwendung von Alprostadil sollte auch berücksichtigt werden, dass eine derartige Therapie oft ohne Unterbrechung und über längere Zeiträume erforderlich ist. Die Bereitwilligkeit und Akzeptanz des Patienten, wesentliche Eigenverantwortung bei dieser Therapie einzubringen, sollte bei einer Anwendung von Alprostadil als nötige Voraussetzung angesehen werden.

Da bisher keine Erfahrungen mit der Anwendung von Alprostadil bei Schwangeren vorliegen, sollte Alprostadil während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn unbedingt erforderlich. In jedem Stadium der Herzinsuffizienz muss aus medizinischen Gründen eine zuverlässige Verhütungsmethode angewandt werden.

Alprostadil muss bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da es aus klinischen Studien keine ausreichenden Informationen für eine klare Dosierungsempfehlung für diese Patienten gibt. Obwohl positive Effekte von PGE<sub>1</sub> hinsichtlich Verbesserung der Nierenfunktion beschrieben sind, kann eine zu starke Nachlastsenkung zu einer Einschränkung der Diurese führen.

Dieses Arzneimittel enthält pro ml 790 mg Ethanol (Alkohol), d.h. bis 1 ml Bier oder 0,4 ml Wein pro kg Körpergewicht/Stunde bei der maximalen Einzeldosis in der Indikation Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli bzw. bis zu 2,3 ml Bier oder 1 ml Wein pro kg Körpergewicht/24 Stunden bei der maximalen Einzeldosis in der Indikation schwere chronische Herzinsuffizienz.

#### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Alpha - Sympathomimetika (Metaraminol, Adrenalin, Phenylephrin) können die gefäßerweiternde Wirkung von PGE<sub>1</sub> vermindern.

Unter der Behandlung mit PGE<sub>1</sub> kann die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertonika verstärkt werden.

Durch den antiaggregatorischen Effekt von PGE<sub>1</sub> kann die blutungsfördernde Wirkung von oralen Antikoagulantien, Heparin, Thrombozytenaggregationshemmern und Thrombolytika verstärkt werden.

Die gleichzeitige Gabe von anderen vasodilatierenden Pharmaka sollte wegen einer möglichen Verstärkung der vasodilatatorischen Wirkung nur unter intensiver Herz-Kreislauf-Überwachung erfolgen.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Alprostadil und der Standardtherapie zur Behandlung angeborener Herzfehler bei Neugeborenen berichtet.

Eine Standardtherapie inkludiert Antibiotika wie Penicillin oder Gentamicin, Vasopressoren wie Dopamin oder Isoproterenol, Herzglykoside und Diuretika wie Furosemid.

#### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### ***Schwangerschaft***

Da bisher keine Erfahrungen mit der Anwendung von Alprostadil bei Schwangeren vorliegen, sollte Alprostadil während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn unbedingt erforderlich. In jedem Stadium der Herzinsuffizienz muss aus medizinischen Gründen eine zuverlässige Verhütungsmethode angewandt werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### ***Stillzeit***

Da bisher keine Erfahrungen mit der Anwendung von Alprostadil bei Stillenden vorliegen, ist vor Anwendung von Alprostadil abzustillen (siehe Abschnitt 4.3).

##### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zu Beeinflussung der Fertilität im Zuge einer Therapie mit Alprostadil vor.

#### 4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu möglichen Effekten einer Anwendung von Alprostadil bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz auf das Reaktionsvermögen und die Verkehrstüchtigkeit sowie die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Eine bestehende schwere chronische Herzinsuffizienz und deren Behandlung können zu einer Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens oder der Verkehrsfähigkeit sowie der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

Im Einzelfall sollte der Arzt entscheiden, ob mit derartigen Beeinträchtigungen zu rechnen ist.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Sehr häufige und häufig auftretende Nebenwirkungen wie Apnoe, Flush, Fieber, Bradykardie und Hypotension sind dosisabhängig (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Neugeborenen mit angeborenen Ductus-botalli abhängigen Herzfehlern, die mit Alprostadil Infusionen behandelt wurden, waren die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen mit der pharmakologischen Wirkung des Medikaments assoziiert.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten	$< 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### **Folgende Nebenwirkungen konnten unter anderem bei 436 mit Alprostadil behandelten Neugeborenen beobachtet werden:**

##### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

###### Häufig:

Disseminierte intravaskuläre Koagulation.

###### Gelegentlich:

Anämie, Hyperämie, Thrombozytopenie, Blutungen, Anstieg des CRP (C-reaktives Protein).

###### Selten:

Veränderungen der Leukozytenzahl, Anstieg der Thrombozyten.

##### ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen***

###### Sehr häufig:

Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei Langzeittherapie.

###### **Häufig:**

###### **Hypokaliämie**

###### Gelegentlich:

Hyperkapnie, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hypoglykämie, ketotische Hyperglykämie\*.

\*Bei Verabreichung an das Neugeborene einer Diabetikerin.

##### ***Erkrankungen des Nervensystems***

###### Sehr häufig:

Hyperthermie.

Häufig:

Zerebrale Krampfanfälle, krampfartiges Muskelzucken, Kopfschmerzen.

Gelegentlich:

Hyperextension des Nackens, Übererregbarkeit, Nervosität, Lethargie, Schwindel, Parästhesien.

Selten:

Verwirrheitszustände.

***Herzerkrankungen***

Häufig:

Bradykardie, Tachykardie, Herzstillstand.

Gelegentlich:

Schock, kongestives Herzversagen, Herzblock zweiten Grades, supraventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, kardiales Ödem, Brustschmerzen, Herzklopfen, Schwindel.

***Gefässerkrankungen***

Häufig: Hypotonie.

Gelegentlich:

Vaskuläre Fragilität (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt:

Schädigung des Ductus arteriosus Botalli, der Lungenarterie oder der Aorta (Wandschwächung mit Ödem-Riss- und/oder Aneurysmabildung) bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4).

***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums***

Sehr häufig:

Apnoe (dosisabhängig) (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich:

Akutes Lungenödem, Bradypnoe, Tachypnoe, pfeifende Atmung, Atemnot einschließlich Atemdepression.

***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Häufig:

Diarrhöe.

Gelegentlich:

Reflux, Peritonitis, nekrotisierende Enterokolitis, Hyperplasie der Magenschleimhaut im Antrum inkl. Verschluss des Magenausgangs bei Langzeittherapie (dosisabhängig) (siehe Abschnitt 4.4).

***Leber- und Gallenerkrankungen***

Gelegentlich:

Erhöhte Bilirubinwerte, Transaminasen.

***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Häufig:

Rötung, Ödem.

Selten:

Allergische Reaktionen (z. B.: Hautausschlag, Pruritus, Fieber, Hitzegefühl, Schüttelfrost, Schweißausbruch).

***Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen***

Sehr häufig:

Hyperostose, Mineralisationsstörungen von Deckknochen bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich:

Gelenksbeschwerden.

***Erkrankungen der Nieren und Harnwege***

Gelegentlich:

Nierenversagen, Anurie, Hämaturie.

***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Sehr häufig:

Fieber.

Häufig:

Sepsis, kutane Vasodilatation (Flushing)\*

\* Dies ist die einzige Nebenwirkung mit direktem Bezug auf die Verabreichungsart, häufiger bei intraarterieller Verabreichung

Gelegentlich:

Infektionen, Hypothermie, Urticaria, Tachyphylaxie, Erwärmung, Schwellung, Schmerzen, lokalisierendes Ödem am Applikationsort, Rötung der infundierten Vene, Phlebitis, Vasalgie, Angiitis. Diese Nebenwirkungen sind größtenteils reversibel und lassen sich durch Dosisreduktion vermindern.

Selten:

Thrombose an der Katheterspitze und lokale Blutung.

Sehr selten:

Anaphylaktische /anaphylaktoide Reaktionen.

Für bestimmte Nebenwirkungen prädisponiert sind Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2000g (kardiovaskuläre Nebenwirkungen, Atemdepression), zyanotische Kinder (Atemdepression). Ebenso besteht eine solche Prädisposition bei einer Infusionsdauer von mehr als 48 Stunden (kardiovaskuläre und zentralnervöse Nebenwirkungen) und bei einem pH von 7,1 oder weniger (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).

***Langzeitanwendung***

Bei Langzeitbehandlung werden bei 50 – 60% der Patienten eine kortikale Proliferation langer Röhrenknochen (Hyperostose), Mineralisationsstörungen von Deckknochen und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase beschrieben, die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbilden. Ferner wurde bei Langzeittherapie eine Schädigung des Ductus, der Lungenarterie oder der Aorta (Wandschwächung mit Ödem-, Riss-, und/oder Aneurysmabildung) sowie therapieresistente Diarrhoe beobachtet.

In Einzelfällen kann es bei Langzeittherapie aufgrund einer dosisabhängigen Hyperplasie der Magenschleimhaut im Antrum zur einem Verschluss des Magenausgangs kommen. Das Auftreten dieser Nebenwirkung wird bei 7 % der Patienten beschrieben(siehe Abschnitt 4.4).

***Bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:***

***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Nicht bekannt:

Thrombozytophilie, Veränderung der Leukozytenzahl, Anstieg des CRP (C-reaktives Protein).

***Erkrankungen des Nervensystems***

Sehr häufig:

Kopfschmerzen, Fieber.

Nicht bekannt:

Parästhesien, Schwindel, Verwirrheitszustände.

***Herzerkrankungen***

Häufig:

Tachykardie.

Nicht bekannt:

Herzinsuffizienz, Tachyarrhythmie, Herzklopfen, Brustschmerzen, Schwindel.

***Gefässerkrankungen***

Häufig:

Hypotonie.

***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums***

Nicht bekannt:

Akutes Lungenödem.

***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Sehr häufig:

Erbrechen.

Häufig:

Diarrhö, Abdominalschmerz.

Nicht bekannt:

Übelkeit, Anorexie.

### ***Leber- und Gallenerkrankungen***

Nicht bekannt:

Cholezystitis, Transaminasenerhöhung.

### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Sehr häufig:

Flush, Häufig:

Erythem.

Nicht bekannt:

Anaphylaktische /anaphylaktoide Reaktionen, Pruritus.

### ***Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen***

Sehr häufig:

Gelenks-, Muskelschmerzen.

Nicht bekannt:

Gelenksbeschwerden, Hyperostose von Röhrenknochen bei Langzeittherapie.

### ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege***

Häufig:

Anstieg des Serum-Kreatinins.

### ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Sehr häufig:

Ruhelosigkeit, Fieber, Malaise.

Häufig:

Schüttelfrost, Infektion des zentralvenösen Zugangs (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt:

Sepsis, Hitzegefühl, Schweißausbruch, Müdigkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9. Überdosierung**

### ***Bei Neugeborenen:***

#### ***Symptome:***

Apnoe, Bradykardie, Pyrexie, Hypotonie und Flushing können Anzeichen einer Überdosierung sein.

#### ***Therapie:***

Bei Apnoe und Bradykardie ist die Infusion abzubrechen und eine entsprechende medikamentöse Behandlung einzuleiten.

Die Wiederaufnahme der Behandlung muss mit Vorsicht erfolgen. Beim Auftreten von Pyrexie oder Hypotonie sollte die Infusionsrate so lange reduziert werden, bis die Symptome abklingen. Flush ist normalerweise auf einen unsachgemäß angebrachten Katheter zurückzuführen und kann durch Neuplatzierung der Katheterspitze gebessert werden.

### **Bei Erwachsenen:**

#### ***Symptome:***

Die Nebenwirkungen können verstärkt auftreten, vor allem kann es - bedingt durch den vasodilatatorischen Effekt - zu Blutdrucksenkung und einer reflektorischen Tachykardie kommen. Bei Symptomen der Überdosierung ist die Dosis von *Alprostadi „PINT“ 500 Mikrogramm- Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* zu reduzieren oder die Therapie zu beenden.

#### ***Therapie:***

Die Therapie der Überdosierungssymptome erfolgt symptomatisch, erübrigt sich jedoch im Allgemeinen aufgrund der raschen Metabolisierung der Substanz.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prostaglandine : ATC-Code C01E A01

Alprostadil gehört zu einer Gruppe natürlich vorkommender Prostaglandine. Zu den wichtigsten pharmakologischen Wirkungen der Substanz gehören Gefäßerweiterung sowie Hemmung der Thrombozytenaggregation und -aktivierung.

#### **Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli**

Durch seine Wirkung auf die glatte Muskulatur des Ductus arteriosus Botalli verhindert Alprostadil das funktionelle Schließen des Ductus kurz nach der Geburt oder macht es rückgängig, was bei Neugeborenen mit Minderdurchblutung eine vermehrte Lungen- oder systemische Durchblutung bewirkt. Es wird auch eine Verminderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes angenommen, was bei Neugeborenen, bei denen der angeborene Herzfehler mit einem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand verbunden ist, zu einer verbesserten Lungendurchblutung führt.

Bei angeborenem zyanotischem Herzfehler bewirkt Alprostadil eine bessere Sauerstoffversorgung der Gewebe.

Bei Neugeborenen mit unterbrochenem Aortenbogen oder mit sehr schwerer Aortenisthmusstenose wird durch Alprostadil die distale aortale Perfusion aufrechterhalten, indem der Blutfluss durch den Ductus arteriosus Botalli von der Lungenarterie zur Aorta ermöglicht wird. Bei Neugeborenen mit Aortenisthmusstenose vermindert Alprostadil die Obstruktion der Aorta, entweder indem es das Gewebe des Ductus in der Aortenwand relaxiert oder indem es den effektiven Durchmesser der Aorta durch Erweiterung des Ductus vergrößert.

Bei Neugeborenen mit diesen Anomalien des Aortenbogens wird der systemische Blutfluss in den Unterkörper erhöht, was eine bessere Sauerstoffversorgung der Gewebe und eine bessere renale Durchblutung bewirkt.

Die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Effekts nach Infusionsbeginn beträgt bei Kindern mit Aortenisthmusstenose im Allgemeinen etwa 3 Stunden (15 Minuten - 11 Stunden), bei Unterbrechung des Aortenbogens im Allgemeinen etwa 1 ½ Stunden (15 Minuten - 4 Stunden) und bei zyanotischem Herzfehler etwa 30 Minuten.

#### **Schwere chronische Herzinsuffizienz bei Herztransplantationskandidaten**

Bei diesen kritisch kranken Patienten ist die wesentlichste pharmakologische Wirkung von Alprostadil die Besserung der Hämodynamik nachgewiesen durch:

- Steigerung von Schlagvolumen und Herzzeitvolumenindex ohne inotropischen Effekt.
- Steigerung der Organperfusion, v.a. der Nierenperfusion etc.

- Senkung des systemischen Gefäßwiderstandes und Regulation der reversiblen pulmonalen Hypertension.

## 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Untersuchungen an Neugeborenen liegen nicht vor.

### Absorption

Die Verabreichung erfolgt intravenös.

### Verteilung

Alprostadil wird mit Ausnahme des Zentralnervensystems im Körper rasch verteilt.

### Metabolisierung

Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm ist in vivo sehr instabil (die Plasmaeliminations-HWZ beträgt ca. 30 Sek.). Der Hauptmetabolit 15-keto-13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> wird in den biologisch aktiven Metaboliten 13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> metabolisiert. Ca. 80% des systemisch zirkulierenden Alprostadil wird bei der ersten Lungenpassage metabolisiert (vor allem durch Beta- und Omega-Oxidation).

### Elimination

Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen über die Nieren (88%/24 Stunden). 12% werden über die Faeces eliminiert.

## 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenitätsuntersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung für Alprostadil. Spezielle Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt, da sich aufgrund des Ausgangs der chronischen Toxizitätsstudien und der Mutagenitätsstudien sowie in Verbindung mit der therapeutischen Anwendungsdauer hierzu keine Notwendigkeit ergibt.

Es ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Alprostadil.

Einflüsse auf die postnatale Entwicklung von Nachkommen und auf die Fertilität wurden nicht festgestellt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Absoluter Alkohol

### 6.2. Inkompatibilitäten

Geeignete Trägerlösungen für die Infusion sind physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glukoselösung. Die Kompatibilität mit anderen Infusionslösungen oder Arzneimitteln wurde nicht geprüft.

### 6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden.

### 6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei Kühlschranktemperatur (2-8°C), Lichtschutz erforderlich.

### 6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Die Ampullen sind Braunglasampullen hydr.Kl.I Ph. Eur. Packungen mit 5 Ampullen zu 1 ml

## 6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Geeignete Trägerlösungen sind physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glukoselösung.

### Herstellung der Infusionslösung:

#### Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli:

Im Allgemeinen wird 1 ml *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* aseptisch mit steriler isotonischer Kochsalzlösung oder 5%iger wässriger Glukoselösung auf 100 ml – 250 ml verdünnt. Die zubereitete Lösung enthält dann 500 Mikrogramm PGE<sub>1</sub>.

Für eine Infusionsrate von 50 Nanogramm Alprostadil/kg/min gelten:

Infusionslösung einschließlich Ampullenvolumen (ml)	Alprostadil-Konzentration der Lösung (Mikrogramm/ml)	Infusionsrate (ml/kg/h)
250	2	1,5
100	5	0,6

#### Schwere chronische Herzinsuffizienz bei Herztransplantationskandidaten:

Grundsätzlich wird 1 ml *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* aseptisch mit steriler isotonischer Kochsalzlösung oder 5%iger wässriger Glukoselösung auf 100 ml verdünnt. Diese Infusionslösung wird über 48 Stunden infundiert.

Für eine Infusionsrate von 2,5 Nanogramm Alprostadil/kg/min gelten:

Infusionslösung einschließlich Ampullenvolumen (ml)	Alprostadil-Konzentration der Lösung (Mikrogramm/ml)	Infusionsrate (ml/kg/h)
100	5	0,03

Ein direkter Kontakt des Konzentrates mit Kunststoffoberflächen ist zu vermeiden, daher wird empfohlen, *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* in die bereits vorbereitete Trägerlösung nach vorheriger Entnahme eines analogen Volumens einzubringen und dabei direkten Kontakt mit den Wänden des Behältnisses zu vermeiden. Bei direktem Kontakt des Konzentrates mit Kunststoffoberflächen kann es zur Auswaschung von Weichmachern kommen. Dies führt u. U. zur Trübung der Lösung und zur Verfärbung des Behältnisses. In diesem Fall sind Arzneimittel und Behältnis zu verwerfen.

Über 24 Stunden alte Lösungen sind zu verwerfen!

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

PINT – Pharma GmbH, Wien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-25656

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.12.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.01.2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2019

**Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.