GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Alprostadil (PGE1)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist **Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm** und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von **Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm** beachten?
3. Wie ist **Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm** anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist **Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm** aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm und wofür wird es angewendet?

Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm enthält als wirksamen Bestandteil Alprostadil, einen körpereigenen Stoff aus der Gruppe der Prostaglandine (PGE1), der die kleinen arteriellen Blutgefäße erweitert und die Fließeigenschaften des Blutes verbessert.

Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm ist in Packungen mit 5 Ampullen zu 1 ml erhältlich.

Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm wird angewendet:

- Bei Neugeborenen mit angeborenem und mit Blausucht (Zyanose) einhergehendem Herzfehler zur zeitweiligen Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit einer Kurzschlussverbindung zwischen Lungen- und Körperkreislauf (Duktus arteriosus Botalli). Die Therapie ermöglicht die Überbrückung des Zeitraumes, bis eine zum Überleben unerlässliche Operation durchgeführt werden kann.

Zu den angeborenen Herzfehlern gehören:

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

- Im Sinne einer Letztmaßnahme als Zusatztherapie bei schwerer chronischer Herzschwäche bei Herztransplantationskandidaten, die trotz der üblichen medikamentösen Behandlung (ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Aldosteronantagonisten, Betablocker und Diuretika) schwerst symptomatisch und instabil geworden sind. Bei diesen Patienten kann die Gabe von *Alprostadil*

„PINT“ 500 Mikrogramm eine signifikante Besserung des Herz-Kreislaufes, eine Senkung des NT-proBNP (ein Marker für die Überlebenswahrscheinlichkeit) und eine Erhöhung der Erlebenswahrscheinlichkeit einer Herztransplantation unter stabilen Verhältnissen bewirken.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* beachten?

***Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* darf nicht angewendet werden:**

- wenn Sie allergisch gegen Alprostadil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Bei Neugeborenen zur Offenhaltung des Duktus arteriosus Botalli zusätzlich:
- bei Atemnotsyndrom
- bei stark erniedrigtem Blutdruck
- bei spontan offen bleibendem Duktus arteriosus Botalli.

Bei Herztransplantationskandidaten mit schwerer chronischer Herzschwäche zusätzlich:
- bei nicht hinreichend behandelten Formen von Herzrhythmusstörungen und Durchblutungsstörungen des Herzmuskels.
- bei Herzinfarkt bzw. Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Therapiebeginn.
- bei Patienten, bei denen klinisch bzw. im Röntgen der Verdacht auf Flüssigkeitsansammlung in der Lunge (Lungenödem) bzw. Anzeichen einer beginnenden Flüssigkeitsansammlung (z.B. Verdichtungen eines Lungenabschnitts) besteht, und bei schwerer Belüftungsstörung der Lunge infolge chronischer Einengung der Atemwege.
- bei Patienten mit Zeichen einer plötzlichen Leberschädigung (erhöhte Leberwerte) oder mit bekannter schwerer Leberschädigung.
- wenn Blutungskomplikationen zu erwarten sind (frische Magen-Darmgeschwüre, Mehrfachverletzung).
- In der Stillzeit (siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm darf bei ***Neugeborenen zur Offenhaltung des Duktus arteriosus Botalli*** nur von Fachärzten in Kinderkliniken mit der Möglichkeit zur Diagnostik von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und zur Kinder- Intensivpflege verabreicht werden.

Folgende Parameter sind bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern regelmäßig zu überwachen:
- Messung der Gasverteilung von Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut (arterielle Blutgase PO_2, PCO_2)
- Messung des pH-Wertes im Blut (arterieller Blut-pH)
- Blutdruck
- Elektrokardiogramm („Herzspannungskurve“)
- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- anfangs kontinuierliche Überwachung der Atmung (Respiratorischer Status)

Bei Kindern mit Fehlentwicklung des Aortenbogens (ein Abschnitt der Hauptschlagader) sind zusätzlich zu den oben angeführten Parametern noch folgende Werte zu überwachen:
- Blutdruck (gemessen in der absteigenden Hauptschlagader oder in der unteren Extremität)
- Palpation (Betastung) des Pulses der Oberschenkelarterie (A. femoralis)
- Messung der Nieren-Ausscheidung

Bei Neugeborenen mit reduzierter Lungendurchblutung ist der Anstieg der Sauerstoffbindung

(Oxygenierung) umgekehrt proportional zu den anfangs gemessenen Blutsauerstoffwerten (Baseline pO2-Werten). Ein besseres Ansprechen auf die Therapie wurde bei Patienten mit niedrigen Baseline pO2-Werten (< 40 mmHg) festgestellt. Bei Patienten mit hohen Baseline pO2-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. Am häufigsten tritt Atemstillstand (Apnoe) bei blausüchtigen (zyanotischen) Neugeborenen und einem Geburtsgewicht von unter 2 kg während der ersten Infusionsstunden auf. Es wird beschrieben, dass 10 bis 12% der Kinder mit angeborenen Herzfehlern davon betroffen sind. Die Möglichkeit 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 Intubation vor dem Transport in Erwägung zu ziehen.

Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2 kg sind für folgende Nebenwirkungen besonders anfällig: Herz-Kreislauf (kardiovaskuläre) Nebenwirkungen, Atemdepression (Abflachung der Atmung); blausüchtige Kinder sind besonders für eine Abflachung der Atmung gefährdet (Atemdepression). Ebenso besteht eine solche Gefährdung bei einer Infusionsdauer von mehr als 48 Stunden (Herz-Kreislauf und zentralnervöse Nebenwirkungen) und bei einem pH-Wert von 7,1 oder weniger (zentralnervöse Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4).

Die Gabe von Alprostadil an Neugeborene kann in Folge einer Verdickung der Magenschleimhaut im Bereich des Magenausgangs zu einem Verschluss des Magenausgangs führen. Dies scheint mit der Therapiedauer und der kumulierten verbreichten Dosis in Zusammmenhang zu stehen. Bei Neugeborenen, die das Arzneimittel mehr als 5 Tage erhalten, ist das Auftreten einer dosisabhängigen Verdickung der Magenschleimhaut im Bereich des Magenausgangs bzw. eines Verschlusses des Magenausgangs streng zu überprüfen. Das Auftreten dieser Nebenwirkung wird bei 7 % der Patienten beschrieben (siehe Abschnitt 4).

In klinischen Studien werden bei Langzeitbehandlung bei 50 – 60 % der Patienten eine Knochenzubildung an langen Knochen der Arme und Beine (Hyperostose), Mineralisationsstörungen von Deckknochen (Bindegewebsknochen des Hirn- und Gesichtsschädels) und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (ein Enzym, das Hinweise auf Krankheiten der Leber und des Skeletts liefern kann) 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 ein Fortbestehen von 38 Wochen. Häufigkeit und Schweregrad der Knochenzubildung waren von der Therapiedauer und Gesamtdosis abhängig; keine Beziehung bestand zur Dosierung.

Bei Untersuchungen des Gewebes des Duktus arteriosus Botalli, der Lungenarterie – in beiden Fällen vor allem nach langer Behandlungsdauer - und der Hauptschlagader zeigten sich Wandschwächungen mit Wassereinlagerung, Rissbildungen und/oder Aussackungen, deren Bedeutung jedoch unklar ist. Weiters wurden nach langen Behandlungsdauern unbehandelbare Durchfälle beobachtet (siehe Abschnitt 4).

Bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom (Respiratory-Distress-Syndrom) muss die Anwendung von PGE1 unbedingt vermieden werden. Ein Atemnotsyndrom muss in jedem Fall abgeklärt werden, um Verwechslungen mit einem angeborenen Herzfehler auszuschließen. Falls eine kurzfristige komplette diagnostische Abklärung nicht möglich sein sollte, muss die Diagnose klinisch anhand von Blausucht (pO2 < 40 Torr) und mittels Röntgenbild zum Nachweis einer reduzierten Lungendurchblutung gestellt werden.

Neugeborene mit Blutungsneigung sind sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von PGE1 sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen, da die Zusammenlagerung von Blutplättchen (Thrombozytenaggregation) stark herabgesetzt wird.

Während der Behandlung ist der arterielle Blutdruck intervallmäßig sorgfältig zu überwachen [Nabelarterienkatheter oder Speichenarterie (A. radialis), Abhören (Auskultation) oder Ultraschall (Doppler Schallkopf)]. Bei deutlichem arteriellem Blutdruckabfall ist die Infusionsrate sofort abzusenken.

Aufgrund des erhöhten Vorkommens von Infektionen während einer Therapie mit Alprostadil wird eine vorsorgliche Antibiotikagabe empfohlen.

Die meisten Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Atemstillstand, Erröten der Haut, Fieber, Überregbarkeit, verlangsamte Herzfrequenz und/oder verminderter Blutdruck zeigen einen übermäßigen Prostaglandineffekt sowie die Notwendigkeit einer Dosisreduktion an.

Die Gabe von *Alprostadil „PINT" 500 Mikrogramm* bei ***Herztransplantationskandidaten mit schwerer chronischer Herzschwäche*** ist an ein medizinisches Zentrum mit entsprechender Erfahrung in der Betreuung von Herztransplantationskandidaten mit der Möglichkeit einer intensiven Überwachung (invasives hämodynamisches Monitoring) über 48 - 72 Stunden und der Möglichkeit einer individuellen Patientenschulung auf die chronische ambulante Infusionstherapie gebunden.

Falls der Patient auf die Gabe von *Alprostadil „PINT" 500 Mikrogramm* anspricht, ist bei gleichzeitiger subjektiver Verträglichkeit 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 „PINT" 500 Mikrogramm* sollte im ersten Monat wöchentlich und danach in monatlichen Abständen an einem Herzschwäche-Zentrum überwacht werden. In der ersten Zeit nach Therapiebeginn zu Hause sollte eine ambulante Krankenschwester beigezogen werden.

Diese Art der längerfristigen Anwendung von *Alprostadil „PINT" 500 Mikrogramm* erfordert ein hohes Maß an Mitwirkung des Patienten, z. B. keimfreies Bereiten von Infusionslösungen, gewissenhafte Selbstverabreichung der Infusion, sorgfältiger Umgang mit dem Katheter. Es ist unbedingt erforderlich, dass Sie von Ihrem Arzt eine adäquate Information und Schulung über eine sichere Anwendung sowie Anzeichen einer möglichen Infektion des Dauerkatheters erhalten. Das keimfreie Bereiten von Infusionslösungen ist besonders wichtig.

Eine gleichmäßige und kontinuierliche Infusion mit Alprostadil ist unbedingt erforderlich. Schon kurze Unterbrechungen der Dauerinfusion können zu einer raschen Verschlechterung Ihrer Symptome führen.
Eine Therapie mit Alprostadil ist oft ohne Unterbrechung und über längere Zeiträume erforderlich. Dies erfordert von Ihnen ein hohes Maß an Eigenverantwortung, wenn Sie dieser Form der Therapie zustimmen.

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 Herzschwäche muss aus medizinischen Gründen eine zuverlässige Verhütungsmethode angewandt werden.

Alprostadil muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden, da es keine ausreichenden Informationen für eine klare Dosierungsempfehlung gibt. Obwohl positive Effekte von PGE_1 hinsichtlich Verbesserung der Nierenfunktion beschrieben sind, kann es zu einer Einschränkung der Harnausscheidung durch die Weitstellung der Gefäße kommen.

Anwendung von *Alprostadil „PINT" 500 Mikrogramm* zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm kann die Wirkung von folgenden Arzneimitteln verstärken:
- blutdrucksenkende Arzneimittel
- Arzneimittel zur Vorbeugung von arteriellen Blutpfropfen (Thromben) bzw. zur Auflösung von Blutpfropfen (Thromben)
- gefäßerweiternde Arzneimittel (die gleichzeitige Anwendung mit Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm sollte nur unter intensiver Herz-Kreislauf-Überwachung erfolgen)

Die gefäßerweiternde Wirkung von *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* kann von gefäßverengenden Mitteln (Metaraminol, Adrenalin, Phenylephrin) abgeschwächt werden.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Alprostadil und der Standardtherapie zur Behandlung angeborener Herzfehler bei Neugeborenen berichtet.
Eine Standardtherapie inkludiert Antibiotika wie Penicillin oder Gentamycin, Vasopressoren wie Dopamin oder Isoproterenol, Herzglykoside und Diuretika wie Furosemid.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Teilen Sie Ihrem Arzt vor der Anwendung mit, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Da bisher keine ausreichenden Untersuchungen am Menschen vorliegen, sollte *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn unbedingt erforderlich. In jedem Stadium der Herzschwäche muss aus medizinischen Gründen eine zuverlässige Verhütungsmethode angewandt werden (siehe Abschnitt 2).

Stillzeit

Da bisher keine Erfahrungen mit der Anwendung von Alprostadil bei Stillenden vorliegen, ist vor Anwendung von Alprostadil abzustillen (siehe Abschnitt 2).

Fortpflanzungsfähigkeit

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

“Achtung: Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen.”
Es wurden keine Untersuchungen zu möglichen Auswirkungen einer Anwendung von *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* bei Patienten mit schwerer chronischer Herzschwäche auf das Reaktionsvermögen und die Verkehrstüchtigkeit sowie die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Eine bestehende schwere chronische Herzschwäche 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.

Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm enthält Ethanol :

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 im Anwendungsgebiet Offenhaltung des Duktus arteriosis Botalli bzw. bis zu 2,3 ml Bier oder 1 ml Wein pro kg Köpergewicht/24 Stunden bei der maximalen Einzeldosis im Anwendungsgebiet schwere chronische Herzschwäche.
Gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden. Ist bei Schwangeren bzw.

Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

3. Wie ist *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* anzuwenden?

Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm darf grundsätzlich nur von erfahrenen Ärzten bzw. medizinischem Personal unter der Aufsicht von erfahrenen Ärzten verabreicht werden.

Dosierung:

Offenhalten des Duktus arteriosus Botalli:
Einleitung der Infusion mit 0,05 – 0,1 Mikrogramm Alprostadil/kg Körpergewicht/min.

Nach Erreichen eines Effektes, der bei Neugeborenen mit Lungenminderdurchblutung eine Verbesserung der Sauerstoffanreicherung und bei Neugeborenen mit verminderter Systemdurchblutung eine Verbesserung des Systemblutdrucks und Blut-pHs bewirkt, ist die Infusionsrate unter Erhaltung der gewünschten Wirkungen auf die kleinstmögliche 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 Duktus arteriosis Botalli wird empfohlen, da eine Wiedereröffnung, falls 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 0,4 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min erhöht werden. Allerdings bringen höhere Infusionsraten nur selten ausgeprägtere Wirkungen, jedoch meist schwerwiegendere Nebenwirkungen.

Im Allgemeinen ist bei blausüchtigen Kindern mit einer Öffnung des Duktus arteriosus Botalli innerhalb von 30 Minuten bis 3 Stunden nach Beginn der Alprostadil-Therapie zu rechnen, wobei ein Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks (Teildrucks des im Blut gelösten Sauerstoffs) um durchschnittlich 20 – 30 mmHg festzustellen ist.

Schwere chronische Herzschwäche bei Herztransplantationskandidaten:
Die Behandlung mit *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* wird durch den Arzt eingeleitet und kann anschließend mit Unterstützung durch eine ambulante Krankenschwester und nach entsprechender Schulung auch zu Hause durchgeführt werden. Die ambulante chronische Infusionstherapie mit *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* sollte im ersten Monat wöchentlich und danach in monatlichen Abständen an einem Herzschwäche-Zentrum überwacht werden. Diese Art der längerfristigen Anwendung von *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* erfordert ein hohes Maß an Mitwirkung des Patienten, z. B. keimfreies Bereiten von Infusionslösungen, gewissenhafte Selbstverabreichung der Infusion, sorgfältiger Umgang mit dem Katheter. Besonders ist es wichtig, dass die vom Arzt ermittelte Dosierung grundsätzlich eingehalten wird. Wenn der therapeutische Effekt unzureichend ist bzw. wenn es im Zusammenhang mit der Anwendung von *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* zu unerwünschten Wirkungen kommt, muss umgehend der behandelnde Arzt konsultiert werden. Ein plötzliches Absetzen oder eine stärkere Reduktion der *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* - Dosierung soll nicht erfolgen, da schon kurze Unterbrechungen der Dauerinfusion zu einer raschen Verschlechterung Ihrer Symptome führen können. Außer in lebensgefährlichen Situationen (z.B. bei Bewusstlosigkeit, Kollaps etc.) darf die Infusionsgeschwindigkeit von *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* nur nach Anordnung eines Arztes angepasst werden.

Aufgrund aktueller klinischer Studien wird bevorzugt eine niedrige Anfangsdosis und

Erhaltungsdosis von 2,5 Nanogramm/kg/min empfohlen. Aufgrund dieser niedrigen Dosierung ist eine weitere Reduktion nicht möglich. Beim Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4), sollte daher die Infusion pausiert werden. Sollten sich innerhalb von 24 Stunden die Nebenwirkungen nicht einstellen (dies gilt vor allem für einen erniedrigten Blutdruck), ist davon auszugehen, dass die Nebenwirkungen nicht medikamenten- abhängig sind. Ein Fortschreiten der Erkrankung als Ursache ist in Erwägung zu ziehen. In solchen Fällen ist die Weiterführung der Therapie in Anbetracht des Nutzen/Risiko- Verhältnisses durch den Arzt abzuwägen.

Sollten Sie auf diese niedrige Anfangsdosis nicht ansprechen, so sind Dosiserhöhungen prinzipiell möglich. Als maximal tolerierte Dosis wurden in klinischen Studien 5 bis 40 Nanogramm pro Kilogramm pro min ermittelt. Entscheidend ist ein nicht ausreichend gesenkter Lungenhochdruck. Eine deutliche Erhöhung des Nebenwirkungsrisikos ist gegen den möglichen therapeutischen Nutzen durch den Arzt 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 Herz-Kreislauf Messung (Herzfrequenz, peripherer Blutdruck, Pulmonalisdruck, zentralvenöser Druck, pulmonaler kapillarer Wedgedruck) mittels Thermodilution sowie eine Bestimmung der Laborwerte, v.a. der Nierenwerte (Kreatinin) durchzuführen.

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Alprostadil muss bei Patienten mit Leberschwäche 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.

Art der Anwendung:
Offenhaltung des Duktus arteriosus Botalli:
Alprostadil wird vorzugsweise mittels kontinuierlicher intravenöser Infusion in einer großen Vene mittels geeigneter automatischer Infusionspumpen systemisch verabreicht. *Alprostadil „PINT" 500 Mikrogramm* ist vor Gebrauch zu verdünnen! Als Verdünnungsmittel eignen sich physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glukoselösung.

Schwere chronische Herzschwäche bei Herztransplantationskandidaten:
Nur nach Verdünnung mit geeigneten Trägerlösungen zur kontinuierlichen zentralvenösen Infusion mittels geeigneter automatischer Infusionspumpen.

Alprostadil „Pint" 500 Mikrogramm darf nicht unverdünnt in Plastikbehältnissen aufbewahrt werden. Geeignete Trägerlösungen sind physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glukoselösung.

Herstellung der Infusionslösung:

Schwere chronische Herzschwäche bei Herztransplantationskandidaten: Grundsätzlich wird 1 ml *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* keimfrei 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

Alprostadil „Pint“ 500 Mikrogramm – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht unverdünnt in Plastikbehältnissen aufbewahrt werden. Bei direktem Kontakt des Konzentrates mit Kunststoffoberflächen kann es zur Auswaschung von Weichmachern kommen. Dies führt unter Umständen zur Trübung der Lösung und zur Verfärbung des Behältnisses. In diesem Fall sind Arzneimittel und Behältnis zu verwerfen. Es scheint sich hierbei um ein konzentrationsabhängiges Phänomen zu handeln. Zur Vermeidung wird empfohlen, das Konzentrat in die bereits vorbereitete Infusionslösung einzubringen und dabei direkten Kontakt mit den Wänden des Behältnisses zu vermeiden.

Über 24 Stunden alte Lösungen sind zu entsorgen!

Dauer der Anwendung:
Offenhaltung des Duktus arteriosus Botalli:
Alprostadil „Pint“ 500 Mikrogramm 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 durch den Arzt eine Anwendung auch länger (bis zu 3 Wochen) erfolgen.

Schwere chronische Herzschwäche bei Herztransplantationskandidaten:
Die Anwendungsdauer richtet sich nach den klinischen Erfordernissen.

Wenn eine größere Menge *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* angewendet wurde

Bei Neugeborenen:
Atemstillstand, langsamer Herzschlag, Fieber, niedriger Blutdruck und Hautrötung können Anzeichen einer Überdosierung sein.
Bei Atemstillstand und langsamem Herzschlag ist die Infusion abzubrechen und eine entsprechende medikamentöse Behandlung einzuleiten.
Die Wiederaufnahme der Behandlung muss mit Vorsicht erfolgen. Beim Auftreten von Fieber oder niedrigem Blutdruck sollte die Infusionsrate so lange reduziert werden, bis die Symptome abklingen.
Hautrötung ist normalerweise auf einen unsachgemäß angebrachten Katheter zurückzuführen und kann durch Neuplatzierung der Katheterspitze gebessert werden.

Bei Erwachsenen:
Nebenwirkungen können verstärkt auftreten, vor allem kann es - bedingt durch den gefäßerweiternden Effekt - zu Blutdrucksenkung und einer reflektorischen erhöhten Herzschlagfolge (erhöhter Puls) kommen.
Bei Auftreten solcher Beschwerden informieren Sie umgehend den behandelnden Arzt.

Wenn die Anwendung von *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* vergessen wurde

Es kann zu einer Verschlechterung ihres Herz-Kreislaufzustandes kommen. Nehmen Sie in diesen

Fällen sofort ärztlichen Kontakt auf.
Wenn die Behandlung mit *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* abgebrochen wird

Es kann zu einer Verschlechterung ihres Herz-Kreislaufzustandes kommen. Nehmen Sie in diesen Fällen sofort ärztlichen Kontakt auf.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Bei Kindern mit angeborenen schweren Herzfehlern wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet

Sehr häufig (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen):

Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei Langzeittherapie (ein Enzym, welches im Skelettsystem, der Leber und den Gallengängen vorkommt), Fieber, Überwärmung des Körpers, Atemstillstand (dosisabhängig) (siehe Abschnitt 2), vermehrte Knochenbildung langer Knochen, Mineralisationsstörungen von Deckknochen (Bindegewebsknochen des Hirn- und Gesichtsschädels) bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 2).

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Übermäßig stark ablaufende Blutgerinnung, wobei Gerinnungsfaktoren verbraucht werden und daraus schließlich eine Blutungsneigung resultiert (disseminierte intravaskuläre Koagulation), vom Gehirn ausgehende (zerebrale) Krampfanfälle, krampfartiges Muskelzucken, Kopfschmerzen, zu niedriger Blutdruck, verlangsamte oder beschleunigte Herztätigkeit, Herzstillstand, Durchfall, Schwellung der Haut, Blutvergiftung (Sepsis), Hautrötung mit Hitzegefühl. Niedriger Kaliumspiegel im Blut (Kaliummangel).

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Blutarmut, vermehrte Blutfülle, Verminderung der Blutplättchen, Blutungen, Anstieg des C-reaktiven Proteins (Hinweis auf eine entzündliche Erkrankung), erhöhter Kohlenstoffdioxidgehalt im Blut, erhöhter oder erniedrigter Blutkaliumspiegel, erniedrigter Blutkalziumspiegel, erniedrigter Blutzuckerspiegel, erhöhter Blutzuckerspiegel mit Anstieg von Ketonkörpern (Ketonkörper ist ein Begriff für bestimmte Substanzen, z.B. Aceton und Acet-Essigsäure, die beim Abbau von Fetten als Zwischenprodukt entstehen)*, Überstrecken des Nackens, Übererregbarkeit, Nervosität, Lethargie, Schwindel, Missempfindung (z.B. Kribbeln) in Händen und Füßen, Schock, stauungsbedingtes Herzversagen, Herzrhythmusstörungen, Flüssigkeitsansammlung in der Lunge infolge einer Herzschwäche, Brustschmerzen, Herzklopfen, Schwindel, Sprödigkeit der Gefäße, plötzliche Flüssigkeitsansammlung in der Lunge, verlangsamte oder beschleunigte Atmung, pfeifende Atmung, Atemnot einschließlich Abflachung der Atmung, entzündliche Erkrankung der Speiseröhre, die durch anormal langen Rückfluss (Reflux) von Magensäure hervorgerufen wird, mit dem häufigsten Symptom von Sodbrennen, Bauchfellentzündung, nekrotisierende Enterokolitis (entzündliche Erkrankung des Dünn- und Dickdarms mit Zerstörung der Darmschleimhaut). Verdickung der Magenschleimhaut mit Verschluss des Magenausgangs bei Langzeittherapie (dosisabhängig) (siehe Abschnitt 2), erhöhte Leberwerte (Bilirubin und Transaminasen), Gelenksbeschwerden, Überbein, Nierenversagen, stark verringerte bzw. fehlende Harnproduktion, Ausscheiden von Blut im Harn;

Infektionen, Unterkühlung, Nesselausschlag, Toleranzentwicklung, Erwärmung, Schwellung, Schmerzen, lokalisierte Schwellung am Verabreichungsort, Rötung und Entzündung der infundierten Vene, Gefäßschmerz, Entzündung von Blutgefäßen.

Diese Nebenwirkungen sind großteils umkehrbar und lassen sich durch Dosisreduktion vermindern.

* Bei Verabreichung an das Neugeborene einer Zuckerkranken

Selten (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen):
Veränderungen der Anzahl der weißen Blutkörperchen, Anstieg der Blutplättchen, Verwirrtheitszustände, allergische Reaktionen (z.B.: Hautausschlag, Juckreiz, Fieber, Hitzegefühl, Schüttelfrost, Schweißausbruch), Blutpfropfen (Thrombose) an der Katheterspitze und lokale Blutung.

Sehr Selten (kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen):

Allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen, können mit Blutdruckabfall, Schwindel und Übelkeit einhergehen.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Schädigung des Duktus arteriosus Botalli, der Lungenarterie oder der Hauptschlagader (Wandschwächung mit Flüssigkeitsansammlung, Rissbildung und Aussackung von Blutgefäßen) bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 2).

Für bestimmte Nebenwirkungen besonders gefährdet sind Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2 kg (Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen, Atemabflachung) und blausüchtige Kinder (Atemabflachung). Ebenso besteht eine solche Gefährdung bei einer Infusionsdauer von mehr als 48 Stunden (Herz-Kreislauf- und zentralnervöse Nebenwirkungen) und bei einer Übersäuerung des Blutes (pH von 7,1 oder weniger) (Zentralnervenstystem). Siehe Abschnitt 2.

Langzeitanwendung
Bei Langzeitbehandlung werden bei 50 – 60 % der Patienten eine vermehrte Knochenbildung langer Knochen (Hyperostose), Mineralisationsstörungen von Deckknochen (Bindegewebsknochen des Hirn- und Gesichtsschädels) und eine Erhöhung bestimmter Laborwerte (alkalische Phosphatase) beschrieben, die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbilden.
Ferner wurde bei Langzeittherapie eine Schädigung des Duktus arteriosis Botalli, der Lungen- oder der Hauptschlagader (Wandschwächung mit Wasseransammlung, Rissbildung und/oder Aussackung) sowie Durchfall, der nicht auf eine Therapie anspricht, beobachtet.

In Einzelfällen kann es bei Langzeittherapie aufgrund einer dosisabhängigen Verdickung der Magenschleimhaut zu einem Verschluss des Magenausgangs kommen. Das Auftreten dieser Nebenwirkung wird bei 7 % der Patienten beschrieben (siehe Abschnitt 2).

Bei Patienten mit schwerer chronischer Herzschwäche wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen):
Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, Erröten, Gelenks-, Muskelschmerzen, Ruhelosigkeit, Fieber, Unwohlsein.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
Beschleunigte Herztätigkeit, Blutdruckabfall, Durchfall, Bauchschmerzen, entzündliche Rötung der Haut, verschlechterter Nierenwert (Anstieg des Serum-Kreatinins), Schüttelfrost, Infektion des zentralen Venenkatheters (siehe Abschnitt 2).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Vermehrung der Blutplättchen, Veränderung der Anzahl weißer Blutzellen, Anstieg des C- reaktiven

Proteins (Hinweis auf eine entzündliche Erkrankung), Missempfindungen (Ameisenlaufen, Kribbeln) in den Gliedern, Schwindel, Verwirrtheitszustände, Herzschwäche, Herzrhythmusstörung mit schnellem Herzschlag, Herzklopfen, Brustschmerzen, Schwindel, Akute Flüssigkeitsansammlung in der Lunge (Ödem), Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gallenblasenentzündung, Erhöhung der Leberwerte (Transaminasen), Allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen, Juckreiz, Gelenksbeschwerden, vermehrte Knochenbildung (Hyperostose) an den langen Knochen der Arme und Beine bei Langzeittherapie, Blutvergiftung (Sepsis), Hitzegefühl, Schweißausbruch, Müdigkeit.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:
Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. Im Kühlschrank lagern (2℃ – 8℃).

Ungeöffnete Ampullen können bis zu 36 Monate aufbewahrt werden.

Die Haltbarkeit nach Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung oder Glukoselösung zur Infusion beträgt bei kühler Lagerung (Kühlschrank) und vor Licht geschützt 24 Stunden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Faltkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: Trübung der Lösung bzw. Verfärbung des Behältnisses.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Hausabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* enthält

Der Wirkstoff ist Alprostadil.
1 ml der klaren Injektionslösung enthält 500 Mikrogramm Alprostadil.

Der sonstige Bestandteil ist: Absoluter Alkohol.

Wie Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Infusionsbereitung aussieht und Inhalt der Packung

Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm ist eine klare, farblose Lösung und in Packungen mit 5 Ampullen zu je 1 ml erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
PINT-Pharma GmbH, Wien

Hersteller:
PINT-Pharma GmbH, Wien

Z. Nr.: 1-25656

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juli 2019

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Schwere chronische Herzinsuffizienz bei Herztransplantationskandidaten:

Um eine optimale hämodynamische Wirkung im Gesamtkreislauf unter PGE1 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 PGE1 gilt zu diesem Zeitpunkt eine Erhaltung der akuten Zunahme des Herzindex um mindestens 20% im Vergleich zum Ausgangswert vor PGE1-Anwendung, sowie, falls notwendig, eine Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes auf mindestens 4 Wood.
Berechnung der Woodeinheiten:

$$\frac{\text{Pulmonaler Mitteldruck – kapillarer Verschlussdruck}}{\text{Herzminutenvolumen}}$$

Therapie bei Überdosierung:

Bei Symptomen der Überdosierung ist die Dosis von *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* zu reduzieren oder die Therapie zu beenden.
Die Therapie der Überdosierungssymptome erfolgt symptomatisch, erübrigt sich jedoch im Allgemeinen aufgrund der raschen Metabolisierung der Substanz.

Herstellung der Infusionslösung:

Offenhalten des Duktus arteriosus Botalli:
Im Allgemeinen wird 1 ml *Alprostadil „PINT“ 500 Mikrogramm* keimfrei mit steriler isotonischer Kochsalzlösung oder 5%iger wässriger Glukoselösung auf 100 ml - 250ml verdünnt. Die zubereitete Lösung enthält dann 500 Mikrogramm PGE1.

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 Herzschwäche bei Herztransplantationskandidaten: Grundsätzlich wird 1 ml *Alprostadil „PINT" 500 Mikrogramm* keimfrei 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

Alprostadil „Pint" 500 Mikrogramm – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht unverdünnt in Plastikbehältnissen aufbewahrt werden. Bei direktem Kontakt des Konzentrates mit Kunststoffoberflächen kann es zur Auswaschung von Weichmachern kommen. Dies führt unter Umständen zur Trübung der Lösung und zur Verfärbung des Behältnisses. In diesem Fall sind Arzneimittel und Behältnis zu verwerfen. Es scheint sich hierbei um ein konzentrationsabhängiges Phänomen zu handeln. Zur Vermeidung wird empfohlen, das Konzentrat in die bereits vorbereitete Infusionslösung einzubringen und dabei direkten Kontakt mit den Wänden des Behältnisses zu vermeiden.

Über 24 Stunden alte Lösungen sind zu entsorgen!