

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Alprostadil (PGE_1)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- 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 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von *Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* beachten?
3. Wie ist *Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist *Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und wofür wird es angewendet?

Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält als wirksamen Bestandteil Alprostadil, einen körpereigenen Stoff aus der Gruppe der Prostaglandine (PGE_1), der die kleinen arteriellen Blutgefäße erweitert und die Fließeigenschaften des Blutes verbessert.

Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in Packungen mit 5 Ampullen zu 1 ml erhältlich.

Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird angewendet:

- Bei Neugeborenen mit angeborenem und mit Blausucht (Zyanose) einhergehendem Herzfehler zur zeitweiligen Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit einer Kurzschlussverbindung zwischen Lungen- und Körperkreislauf (Ductus 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 Aortenisthmusstenose, 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 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beachten?

Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie oder Ihr Kind 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, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Alprostadil 500 Mikrogramm – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung anwenden.

Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf bei Neugeborenen zur Offenhaltung des Duktus arteriosus Botalli nur in Kinderkliniken mit der Möglichkeit zur Diagnostik von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und zur Kinder-Intensivpflege durch gut ausgebildetes medizinisches Fachpersonal verabreicht werden.

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

- Messung der Gasverteilung von Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut (arterielle Blutgase P_{O_2} , P_{CO_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 Kindern mit reduziertem Lungen-Blutfluss ist der Anstieg der Sauerstoffbindung (Oxygenierung) umgekehrt proportional zu den anfangs gemessenen Blutsauerstoffwerten (Baseline pO_2 -Werten). Ein besseres Ansprechen auf die Therapie wurde bei Patienten mit niedrigen Baseline pO_2 -Werten (< 40 mmHg) festgestellt. Bei Patienten mit hohen Baseline pO_2 -Werten (> 40 mmHg) konnte lediglich ein geringes Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden.

Bei Neugeborenen mit reduziertem Lungen-Blutfluss wird die Wirksamkeit überprüft durch Messung des Blut- Sauerstoffsättigungs- Anstiegs. Bei Neugeborenen mit reduziertem systemischen Blutfluss wird die Wirksamkeit bestimmt durch die Überprüfung des Anstieges des systemischen Blutdrucks und des Blut- pHs.

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.

Alprostadil soll über die kürzest mögliche Zeit in der niedrigsten Dosis, welche die erwünschte therapeutische Reaktion herbeiführt, infundiert werden. Das Risiko einer Langzeitbehandlung muss dabei gegen die Vorteile für den kritisch erkrankten Neugeborenen abgewogen werden.

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).

Bei Verabreichung von Alprostadil an Neugeborene kann es zum Auftreten einer dosisabhängigen Verdickung der Magenschleimhaut im Bereich des Magenausgangs bzw. eines Verschlusses des Magenausgangs kommen. Das Auftreten dieser Nebenwirkung wird bei 7 % der Patienten beschrieben (siehe Abschnitt 4). Neugeborene, die Alprostadil in der empfohlenen Dosierung länger als 120 Stunden erhalten, sind sorgfältig hinsichtlich des Auftretens einer Verdickung der Magenschleimhaut und eines Magenausgangverschlusses zu beobachten.

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.

Eine Schwächung der Wand des Ductus Botalli sowie der Lungenarterien wurde generell bei Langzeitbehandlung berichtet.

Ferner zeigten pathologische Studien nach Behandlung mit PGE1 histologisch eine Schädigung des Ductus arteriosus Botalli, der Lungenarterien oder der Aorta (Wandschwächung mit Ödem- bzw.

Rissbildung und/oder Aussackungen). Die Spezifität oder klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt. Ferner wurden bei Langzeitbehandlung Behandlungs- resistente Durchfälle beobachtet (siehe Abschnitt 4). Diese unerwünschten Wirkungen zeigen eine Beziehung zur Dosierung.

Bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom (Respiratory-Distress-Syndrom, hyalines Membransyndrom) muss die Anwendung von PGE₁ unbedingt vermieden werden. Ein Atemnotsyndrom und ein eingeschränkter Lungen-Blutfluss) müssen 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 anhand eines reduzierten Lungen-Blutflusses 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, Übererregbarkeit, verlangsamte Herzfrequenz und/oder verminderter Blutdruck zeigen einen übermäßigen Prostaglandineffekt sowie die Notwendigkeit einer Dosisreduktion an.

Die Gabe von *Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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 PGE₁ hinsichtlich Verbesserung der Nierenfunktion beschrieben sind, kann es zu einer Einschränkung der Harnausscheidung durch die Weitstellung der Gefäße kommen.

Anwendung von Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zusammen mit anderen Arzneimitteln:

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

Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann die Wirkung von folgenden Medikamenten verstärken:

- blutdrucksenkende Arzneimittel
- Arzneimittel zur Vorbeugung von arteriellen Blutpfropfen (Thromben) bzw. zur Auflösung von Blutpfropfen (Thromben)
- gefäßerweiternde Medikamente (Die gleichzeitige Anwendung mit Alprostadil 500 Mikrogramm sollte nur unter intensiver Herz-Kreislauf-Überwachung erfolgen.)

Die gefäßerweiternde Wirkung von *Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* kann von gefäßverengenden Mitteln (Metaraminol, Epinephrin, Phenylephrin) abgeschwächt werden.

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

Die Standardtherapie beinhaltet Antibiotika wie Penicillin oder Gentamicin; Vasopressoren wie Dopamin oder Isoproterenol; Herzglykoside; Diuretika wie Furosemid.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit:

Bei Neugeborenen zur Offenhaltung des Duktus arteriosus Botalli

Nicht zutreffend

Bei schwerer chronischer Herzschwäche

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Da bisher keine ausreichenden Untersuchungen am Menschen vorliegen, sollte *Alprostadil 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

Bei Neugeborenen zur Offenhaltung des Duktus arteriosus Botalli

Nicht zutreffend

Bei schwerer chronischer Herzschwäche

Es wurden keine Untersuchungen zu möglichen Auswirkungen einer Anwendung von *Alprostadil* 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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 500 Mikrogramm – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Ethanol (Alkohol)

Dieses Arzneimittel enthält pro ml 788 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 arteriosus Botalli bzw. bis zu 2,3 ml Bier oder 1 ml Wein pro kg Körpergewicht/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 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung anzuwenden?

Dieses Arzneimittel 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 arteriosus 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 *Alprostapint 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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 *Alprostapint 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* sollte im ersten Monat wöchentlich und danach in monatlichen Abständen an einem Herzschwäche-Zentrum überwacht werden. Diese Art der längerfristigen Anwendung von *Alprostapint 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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 *Alprostapint 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* zu unerwünschten Wirkungen kommt, muss umgehend der behandelnde Arzt konsultiert werden. Ein plötzliches Absetzen oder eine stärkere Reduktion der *Alprostapint 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* - 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 *Alprostapint 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* nur nach Anordnung eines Arztes angepasst werden.

Aufgrund aktueller klinischen 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, Pulmonalisdruk, zentralvenöser Druck, pulmonaler kapillärer Wedgedruck) mittels Thermodilution sowie eine Bestimmung der Laborwerte, v.a. der Nierenwerte (Kreatinin) durchzuführen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Besondere Hinweise für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind im Abschnitt 2.

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 intravenösen Infusion in einer großen Vene mittels geeigneter automatischer Infusionspumpen systemisch verabreicht. *Alprostapint 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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.

Alprostapint 500 Mikrogramm – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht unverdünnt in Plastikbehältnissen aufbewahrt werden. Geeignete Trägerlösungen sind physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glukoselösung.

Herstellung der Infusionslösung:

Offenhalten des Duktus arteriosus Botalli:

Siehe Hinweise für medizinisches Fachpersonal am Ende der Gebrauchsinformation.

Schwere chronische Herzschwäche bei Herztransplantationskandidaten:

Grundsätzlich wird 1 ml *Alprostapint 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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 Ampullen-volumen (ml)	Alprostadil-Konzentration der Lösung (Mikrogramm/ml)	Infusionsrate (ml/kg/h)
100	5	0,03

Alprostapint 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:

Alprostapint 500 Mikrogramm – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte im Allgemeinen nur bis zur Operationen 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 Herzenschwäche bei Herztransplantationskandidaten:

Die Anwendungsdauer richtet sich nach den klinischen Erfordernissen.

Wenn eine größere Menge Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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 abubrechen 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.

Hinweise für das medizinische Fachpersonal sind am Ende der Gebrauchsinformation

Wenn die Anwendung von Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Alprostadil-Infusionen bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler beobachtet wurden, standen mit den pharmakologischen Effekten des Wirkstoffes in Beziehung.

Sehr häufige und häufig auftretende Nebenwirkungen wie Atemstillstand, Erröten der Haut, Fieber, verlangsamte Herztätigkeit und niedriger Blutdruck sind dosisabhängig (siehe Abschnitt 2).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten

gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
selten	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
sehr selten	weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Bei Kindern mit angeborenen schweren Herzfehlern wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Häufig: Übermäßig stark ablaufende Blutgerinnung, wobei Gerinnungsfaktoren verbraucht werden und daraus schließlich eine Blutungsneigung resultiert (disseminierte intravaskuläre Koagulation).
- Gelegentlich: Blutarmut, vermehrte Blutfülle, Verminderung der Blutplättchen, Blutungen, Anstieg des C-reaktiven Proteins (Hinweis auf eine entzündliche Erkrankung).
- Selten: Veränderungen der Anzahl der weißen Blutkörperchen, Anstieg der Blutplättchen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Sehr häufig: Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei Langzeittherapie (ein Enzym, welches im Skelettsystem, der Leber und den Gallengängen vorkommt).
- Häufig: Niedriger Kaliumspiegel im Blut (Kaliummangel)
- Gelegentlich: Erhöhter Kohlenstoffdioxidgehalt im Blut, erhöhter 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)*.

*Bei Verabreichung an das Neugeborene einer Zuckerkranken.

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig: Vom Gehirn ausgehende (zerebrale) Krampfanfälle, krampfartiges Muskelzucken, Kopfschmerzen.
- Gelegentlich: Überstrecken des Nackens, Übererregbarkeit, Nervosität, Lethargie, Schwindel, Missempfindung (z.B. Kribbeln) in Händen und Füßen.
- Selten: Verwirrheitszustände.

Herzerkrankungen

- Häufig: Verlangsamte oder beschleunigte Herztätigkeit, Herzstillstand.
- Gelegentlich: Schock, stauungsbedingtes Herzversagen, Herzrhythmusstörungen, Flüssigkeitsansammlung in der Lunge infolge einer Herzschwäche, Brustschmerzen, Herzklopfen, Schwindel.

Gefäßerkrankungen

- Häufig: Zu niedriger Blutdruck.
- Gelegentlich: Erhöhte Fragilität der Gefäße bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 2).
- Nicht bekannt: Schädigung des Duktus arteriosus Botalli, der Lungen- oder der Hauptschlagader (Wandschwächung mit Wasseransammlung, Rissbildung und/oder Aussackung) bei Langzeitanwendung.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfells

- Sehr häufig: Atemstillstand (dosisabhängig) (siehe Abschnitt 2).
- Gelegentlich: Plötzliche Flüssigkeitsansammlung in der Lunge, verlangsamte oder beschleunigte Atmung, pfeifende Atmung, Atemnot einschließlich Abflachung der Atmung.

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts

- Häufig: Durchfall.
- Gelegentlich: Verdickung der Magenschleimhaut mit Verschluss des Magenausgangs bei Langzeittherapie (dosisabhängig) (siehe Abschnitt 2). 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 Dün- und Dickdarms mit Zerstörung der Darmschleimhaut).

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhte Leberwerte (Bilirubin und Transaminasen).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Rötung, Schwellung.

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

Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Vermehrte Knochenneubildung bei Langzeitbehandlung (Hyperostose, siehe Abschnitt 2).

Gelegentlich: Gelenksbeschwerden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenversagen, stark verringerte bzw. fehlende Harnproduktion, Ausscheiden von Blut im Harn.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Vorübergehendes Fieber, Überwärmung des Körpers.

Häufig: Hautrötung, Blutvergiftung (Sepsis).

Gelegentlich: 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.

Selten: Blutpfropfen (Thrombose) an der Katheterspitze und lokale Blutung.

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

Für bestimmte Nebenwirkungen besonders gefährdet sind Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2 kg (Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen, Atemabflachung) und blausüchtige Kindern (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) (Zentralnervensystem). 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 arteriosus 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:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Vermehrung der Blutplättchen, Veränderung der Anzahl weißer Blutzellen, Anstieg des C-reaktiven Proteins (Hinweis auf eine entzündliche Erkrankung).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Fieber.

Nicht bekannt: Missempfindungen (Ameisenlaufen, Kribbeln) in den Gliedern, Schwindel, Verwirrheitszustände.

Herzerkrankungen

Häufig: Beschleunigte Herztätigkeit.

Nicht bekannt: Herzschwäche, Herzrhythmusstörung mit schnellem Herzschlag, Herzklopfen, Brustschmerzen, Schwindel.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Blutdruckabfall.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mittelfells

Nicht bekannt: Akute Flüssigkeitsansammlung in der Lunge (Ödem).

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes

Sehr häufig: Erbrechen.

Häufig: Durchfall, Bauchschmerzen.

Nicht bekannt: Übelkeit, Appetitlosigkeit.

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Gallenblasenentzündung, Erhöhung der Leberwerte (Transaminasen).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Erröten.

Häufig: Entzündliche Rötung der Haut.

Nicht bekannt: Allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen, Juckreiz.

Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Gelenks-, Muskelschmerzen.

Nicht bekannt: Gelenksbeschwerden, vermehrte Knochenbildung (Hyperostose) an den langen Knochen der Arme und Beine bei Langzeittherapie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Verschlechterter Nierenwert (Anstieg des Serum-Kreatinins).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Ruhelosigkeit, Fieber, Unwohlsein.

Häufig: Schüttelfrost, Infektion des zentralen Venenkatheters (siehe Abschnitt 2).

Nicht bekannt: Blutvergiftung (Sepsis), Hitzegefühl, Schweißausbruch, Müdigkeit.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

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 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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 diese Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen *Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: Trübung Der Lösung bzw. Verfärbung des Behältnisses.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Hausabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält

Der Wirkstoff ist Alprostadil.

1 ml der klaren Injektionslösung enthält 500 Mikrogramm Alprostadil.

Der sonstige Bestandteil ist: 788 mg/ml wasserfreies Ethanol.

Wie Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aussieht und Inhalt der Packung

Alprostadil 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist ein klares, farbloses Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und in Packungen mit 5 Ampullen zu je 1 ml erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn

Z. Nr.: 1-21573

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:

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

Therapie bei Überdosierung:

Bei Symptomen der Überdosierung ist die Dosis von *Alprostapint 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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 *Alprostapint 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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 Alprostadi/kg/min gelten:

Infusionslösung einschließlich Ampullen-volumen (ml)	Alprostadi-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 *Alprostapint 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 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 Alprostadi/kg/min gelten:

Infusionslösung einschließlich Ampullen-volumen (ml)	Alprostadi-Konzentration der Lösung (Mikrogramm/ml)	Infusionsrate (ml/kg/h)
100	5	0,03

Alprostapint 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!