

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alprostadil Altan 20 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 20 Mikrogramm Alprostadil (vorliegend als Alfadex - Einschlussverbindung).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 45,13 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes oder fast weißes lyophilisiertes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alprostadil Altan wird bei Erwachsenen angewendet. Es ist angezeigt zur Behandlung der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium III und IV (Leriche-Fontaine Klassifikation) bei Patienten, die für eine Revaskularisation nicht in Frage kommen oder bei denen eine Revaskularisierung fehlgeschlagen ist, und wenn eine lumenerweiternde Therapie nicht möglich oder erfolglos war, ausgenommen Patienten, die für eine primäre Amputation in Frage kommen.

Die intravenöse Verabreichung bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IV wird nicht empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die intravenöse Verabreichung bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IV wird nicht empfohlen.

Dosierung

Intravenöse Therapie im Stadium III:

Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse kann die intravenöse Therapie mit Alprostadil nach folgendem Dosierungsschema durchgeführt werden:

Der Inhalt von 2 Durchstechflaschen Alprostadil Altan (entspricht 40 µg Alprostadil) wird in 50 – 250 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst und über mindestens 2 Stunden i.v. infundiert (= 333 ng/min; Infusionsgeschwindigkeit 0,4 – 2 ml/min; Volumina von 50 ml werden mittels Perfusor appliziert). Diese Dosis wird 2-mal täglich i.v. appliziert.

Alternative:

Der Inhalt von 3 Durchstechflaschen Alprostadil Altan (entspricht 60 µg Alprostadil) wird in 50 – 250 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst und 1-mal täglich über 3 Stunden i.v. infundiert (= 333 ng/min; Infusionsgeschwindigkeit 0,3 – 1,4 ml/min; Volumina von 50 ml werden mittels Perfusor appliziert).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatininspiegel > 1,5 mg/dl, GFR < 90 ml/min) wird die Behandlung mit einer Durchstechflasche Alprostadil Altan (entspricht 20 µg Alprostadil) 2-mal täglich als intravenöse Applikation über 2 Stunden begonnen. Nach 2 – 3 Tagen kann die Dosis je nach klinischem Gesamtbild auf die oben genannte "Normaldosierung" erhöht werden. Bei niereninsuffizienten Patienten und bei Patienten mit Herzschwäche sollte das Infusionsvolumen 50 – 100 ml/Tag nicht übersteigen und mittels Perfusor infundiert werden.

Intraarterielle Infusion im Stadium III und IV:

Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse kann die intraarterielle Therapie mit Alprostadil nach folgendem Dosierungsschema durchgeführt werden:

Der Inhalt einer Ampulle Alprostadil Altan (entspricht 20 µg Alprostadil) wird in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Als Initialdosis wird 1-mal täglich ½ Ampulle Alprostadil Altan (entspricht 10 µg Alprostadil) mittels Perfusor über 60 – 120 min i. a. infundiert (=83 bis 167 ng/min bei Infusion von 0,8 ml/min bzw. 42 bis 83 ng/min bei Infusion von 0,4 ml/min). Bei Bedarf und guter Verträglichkeit kann die Dosis auf 1 Ampulle (entspricht 20 µg Alprostadil) bei gleicher Infusionsdauer erhöht werden (= 333 ng/min bei Infusion von 0,8 ml/min bzw. 167 ng/min bei Infusion von 0,4 ml/min). Diese Dosis wird 1-mal täglich i. a. appliziert.

Soll die intraarterielle Infusion mit Verweilkatheter durchgeführt werden, empfiehlt sich in Abhängigkeit von der Verträglichkeit und vom Schweregrad der Erkrankung eine Dosierung von 0,1 – 0,6 ng /kg KG/min über 12 Stunden mittels Perfusor (entsprechend ¼ - 1 ½ Ampullen Alprostadil Altan).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren wird die Behandlung nach dem allgemeinen Dosierungsschema durchgeführt.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Alprostadil Altan ist bei Patienten mit Anzeichen einer akuten

Leberschädigung oder bekannter schwerer Leberschädigung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Alprostadil Altan ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zur intravenösen bzw. intraarteriellen Infusion nach Verdünnung bzw. Rekonstitution mit einer geeigneten Trägerlösung.

Anwendungshinweise

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung muss unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden. Alprostadil Altan Infusionslösungen müssen nach 12 Stunden verworfen werden.

Dauer der Anwendung

Nach dreiwöchiger Behandlung ist zu entscheiden, ob die Fortsetzung der Therapie klinisch von Nutzen ist. Sofern keine therapeutischen Erfolge erreicht wurden, ist die Behandlung abzubrechen. Insgesamt sollte ein Behandlungszeitraum von 4 Wochen nicht überschritten werden.

4.3 Gegenanzeigen

Alprostadil Altan ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen Alprostadil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz nach NYHA (New York Heart Association) Klasse III und IV
- Patienten mit hämodynamisch wirksamen Herzrhythmusstörungen
- Patienten mit nicht hinreichend behandelter Herzinsuffizienz
- Patienten mit nicht hinreichend behandelter koronarer Herzkrankheit
- Mitral- oder Aortenklappen-Stenose und/oder Insuffizienz
- Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate vor Therapiebeginn
- schwerer Hypotonie
- Patienten mit klinischem oder radiologischem Verdacht auf ein akutes Lungenödem oder bei Lungenödem in der Anamnese bei Patienten mit Herzinsuffizienz
- schwere chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder veno-okklusive Lungenerkrankung (PVOD)
- disseminierten Lungeninfiltrationen
- Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Oligoanurie)
- Patienten mit Zeichen einer akuten Beeinträchtigung der Leberfunktion (erhöhte Transaminasen oder Gamma-GT) oder mit anamnestisch bekannter schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Blutungsneigung, wie z.B. bei Patienten mit Polytrauma oder Patienten mit aktiven oder potenziellen Blutungsherden wie z.B. akuter erosiver Gastritis oder blutendem Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwür

- Patienten mit intrazerebralen Blutungen
- Patienten in der postpartalen Phase
- prä- und postoperative Phase bzw. während einer Operation
- Schwangere oder stillende Frauen
- Frauen, die planen, schwanger zu werden
- Kinder und Jugendliche
- allgemeinen Gegenanzeigen der Infusionstherapie (wie Herzinsuffizienz, Lungen- oder zerebrale Ödeme oder Hyperhydratation)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alprostadil Altan sollte nur durch Ärzte verabreicht werden, die Erfahrung in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit haben und mit der Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen vertraut sind, und die über eine entsprechende Ausstattung verfügen.

Patienten, die Alprostadil Altan erhalten, sollten engmaschig bei jeder Dosierung überwacht werden. Häufige Kontrolle der Herz-Kreislauf-Funktionen, einschließlich einer Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und Flüssigkeitsbilanz, sollten erfolgen.

Zur Vermeidung von Symptomen einer Hyperhydratation sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und Herzinsuffizienz das Infusionsvolumen von Alprostadil Altan 50-100 ml pro Tag (Infusionspumpe) nicht überschreiten und die Infusionsdauer sollte wie in Abschnitt 4.2 erläutert genau befolgt werden. Der Patient sollte erst in einem stabilen Herz-Kreislauf-Zustand entlassen werden.

Wenn angezeigt, sollte eine engmaschige Kontrolle der Herz-Kreislauf-Funktionen (z.B. Blutdruck und Herzfrequenz) erfolgen, einschließlich Kontrolle des Körpergewichts, Flüssigkeitsbilanzierung und Messung des zentralvenösen Druckes oder echokardiographische Kontrollen.

Zusätzlich sollten bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion, gleichzeitiger antihypertensiver Therapie sowie mit koronarer Herzkrankheit die kardiovaskulären Parameter während der Behandlung mit Alprostadil Altan engmaschig überwacht werden.

Patienten mit peripheren Ödemen oder Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 1,5 mg/dl) sollten engmaschig überwacht werden (z.B. Flüssigkeitshaushalt und Nierenfunktionstests).

Alprostadil Altan sollte nicht als Bolusinjektion verabreicht werden.

Obwohl über entsprechende negative Wirkungen bislang nichts berichtet wurde, sollte bei folgenden Begleiterkrankungen die Anwendung von Alprostadil Altan nur unter besonderer ärztlicher Überwachung erfolgen:

- Schwere Niereninsuffizienz
- Nicht eingestellter Diabetes mellitus
- Schwere zerebrovaskuläre Insuffizienz
- Thrombozytose (Thrombozytenzahl >400.000/ μ l)
- Periphere Polyneuropathie

- Gallensteinanamnese
- Ulcusanamnese
- Glaukom
- Epilepsie

Alprostadil Altan sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Magen-Darm-Erkrankungen, einschließlich erosiver Gastritis, Magen-Darm-Blutungen und Magen- und/oder Duodenalgeschwüren oder einer Vorgeschichte intrazerebraler Blutungen oder anderer Blutungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Blutungsrisiko erhöhen können, wie Antikoaganzien oder Thrombozytenaggregationshemmer (siehe Abschnitt 4.5), ist Vorsicht geboten. Diese Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Blutung überwacht werden.

Alprostadil Altan darf an Frauen die schwanger werden könnten nicht verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Alprostadil Altan darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Alprostadil vasodilatierende Eigenschaften hat und *in vitro* ein schwacher Thrombozytenaggregationshemmer ist, sollten Patienten, die gleichzeitig andere Vasodilatoren, Thrombozytenaggregationshemmer, Fibrinolytika oder Antikoaganzien erhalten, mit Vorsicht behandelt werden.

Da Alprostadil die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln (wie etwa Antihypertonika und Vasodilatoren) verstärken kann, sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel erhalten, eine intensive Überwachung des Blutdrucks durchgeführt werden.

Durch den antiaggregatorischen Effekt von Alprostadil kann die Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern und Fibrinolytika verstärkt werden.

Die Behandlung mit Alprostadil Altan kann die Wirkung von Arzneimitteln zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn Frauen im gebärfähigen Alter Alprostadil Altan erhalten sollen, müssen sie während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Alprostadil Altan darf an Frauen, die schwanger werden könnten, nicht verabreicht werden und ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Alprostadil Altan ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

Es wurden präklinische Untersuchungen zur Fertilität durchgeführt, und bei der Anwendung der empfohlenen Dosierung von Alprostadil Altan sind keine Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Alprostadil Altan kann zu einer Verringerung des systolischen Blutdrucks führen und dadurch einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sollten auf diese Möglichkeit aufmerksam gemacht und angewiesen werden, beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt definiert:

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).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Während der Therapie können abnormale Laborwerte auftreten, die sich nach Abschluss der Infusionsbehandlung in der Regel wieder normalisieren.

Gelegentlich: Anstieg des CRP (C-reaktives Protein);

Selten: Veränderung in der Leukozytenzahl (Leukopenien oder Leukozytosen),

Anstieg der Thrombozytenzahl, Thrombocytopenien;

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen;

Gelegentlich: Schwindel, Schwächegefühl, Müdigkeit;

Selten: Verwirrtheitszustände, Krampfanfälle zerebralen Ursprungs;

Nicht bekannt: Schlaganfall;

Erkrankungen des Gefäßsystems

Nicht bekannt: Hämorrhagien;

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Schwankungen des Blutdrucks (insbesondere Hypotonie), Tachykardie, Angina pectoris, Palpitationen;

Selten: Arrhythmien, biventrikuläre Herzinsuffizienz, Ausbildung einer Globalinsuffizienz des Herzens;

Nicht bekannt: Myokardinfarkt;

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Apnoen;

Selten: akutes Lungenödem, Bradypnoe, Hyperkapnie;

Nicht bekannt: Dyspnoe;

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Gastrointestinale Reaktionen (z.B.: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, abdominale Schmerzen, Anorexie);

Selten: Hyperplasie der Antrumschleimhaut, mögliche Pylorusstenose;

Nicht bekannt: Gastrointestinale Hämorrhagien;

Erkrankungen der Leber und der Galle

Selten: anormale Leberenzyme, Anstieg der Leberwerte (Transaminasen);

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Rötung, Ödeme, Flush;

Gelegentlich: allergische Reaktionen (z.B.: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Hautausschlag, Pruritus, Arthralgien, fiebrige Reaktionen, Schwitzen, Schüttelfrost, Hitzegefühl);

Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Binde- und Knorpelgewebes

Gelegentlich: Arthralgien;

Sehr selten: reversible Hyperostosen der langen Röhrenknochen nach mehr als 2-4 Wochen der Therapie;

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Applikationsort

Häufig: Schmerzen, nach intraarterieller Applikation: Wärmegefühl, Schwellungsgefühl, lokale Ödeme, Parästhesien;

Gelegentlich: nach intravenöser Applikation: Wärme- und Schwellungsgefühl, lokale Ödeme am Applikationsort bzw. an der infundierten Extremität, Rötung der infundierten Vene, Phlebitis an der Infusionsstelle, Parästhesien.

Diese Nebenwirkungen sind größtenteils reversibel und lassen sich durch Dosisreduktion vermindern.

Selten: Thrombose an der Katheterspitze und lokale Blutung;

Sehr selten: anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktionen.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung von Alprostadil Altan kann es zu einer

Blutdrucksenkung mit Tachykardie kommen.
Weitere Symptome können auftreten: vasovagale Synkope mit Blässe, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen.
Lokale Symptome können Schmerzen, Ödeme und Rötungen entlang der infundierten Vene sein.

Therapie einer Überdosierung

Die Therapie der Überdosierungssymptome erfolgt symptomatisch, erübrigt sich jedoch im Allgemeinen aufgrund der raschen Metabolisierung von Alprostadil. Treten Symptome einer Überdosierung auf, sollte die Infusionsrate verringert oder die Infusion sofort gestoppt werden. Im Falle von Hypotonie sollten die Beine des liegenden Patienten in eine erhöhte Position gebracht werden. Persistieren die Symptome, sollten kardiale Untersuchungen/Tests durchgeführt werden. Falls erforderlich, sollten Arzneimittel verabreicht werden, die den Kreislauf stabilisieren (z. B. Sympathomimetika). Bei schweren kardiovaskulären Ereignissen (z.B. Myokardischämie, Herzinsuffizienz) sollte die Infusion unverzüglich abgebrochen werden. Bei weiter bestehenden Symptomen sollte eine Herzdiagnostik durchgeführt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Bei Bedarf sollte eine Notfallbehandlung durchgeführt werden. Der Patient sollte erst in einem stabilen Herz-Kreislauf-Zustand entlassen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, andere Herzmittel, Prostaglandine, ATC-Code: C01EA01

Der in Alprostadil Altan enthaltene Wirkstoff ist Prostaglandin E1 (Alprostadil), dessen hämodynamische Eigenschaften und thrombozytenaggregationshemmende Wirkung seine Verwendung bei der Behandlung schwerer peripherer Gefäßerkrankungen unterstützen.

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff von Alprostadil Altan ist Prostaglandin E1 (Alprostadil). Prostaglandin-E1 (PGE1) steigert die Durchblutung in der ischämischen Extremität durch Relaxation der Arteriolen und präkapillären Sphinkteren. Es verbessert die Fließeigenschaften des Blutes durch Erhöhung der Erythrozytenflexibilität und Hemmung der Erythrozytenaggregation. Die Thrombozytenaktivierung wird wirksam gehemmt, indem Aggregation, Formänderung und Sekretion von Granulainhaltsstoffen inhibiert werden. Gleichzeitig wird die fibrinolytische Aktivität durch Stimulation des Plasminogenaktivators gesteigert.

Dosisabhängig hemmt PGE1 die Cholesterinsynthese und führt zu einer Abnahme der LDL - Rezeptoraktivität, wodurch die intrazelluläre Cholesterinaufnahme verringert wird. PGE1 bewirkt eine vermehrte Bereitstellung von Sauerstoff und Glukose sowie eine verbesserte Nutzung dieser Substrate im ischämischen Gewebe.

Die Infusion von PGE1 bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit führt zu einer Verminderung oder völligen Aufhebung des Ruheschmerzes sowie zu einer partiellen oder vollständigen Abheilung ischämischer Ulcera. Das dadurch erreichte günstigere klinische Stadium der arteriellen Verschlusskrankheit hält auch nach Behandlungsende etwa 1 Jahr an.

Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur

Nach der intraarteriellen Gabe von Alprostadil in Dosierungen von 0,1 ng/kg/min wurde bei Patienten mit chronischer arterieller Okklusion eine Erhöhung des Blutflusses im anterioren Tibiamuskel beobachtet.

Eine intravenöse Alprostadil-Infusion in Dosierungen von 5-8 ng/kg/min führte bei Patienten mit chronischer arterieller Okklusion zu einer Erhöhung des Blutflusses in der Arteria dorsalis pedis und Arteria tibialis posterior.

Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung

Prostaglandin E1 inhibiert beim Menschen die durch verschiedene Koagulantien ausgelöste Thrombozytenaggregation.

Bei ADP-, Thrombin- und Kollagen-induzierter Aggregation betrug die 50 %ige inhibitorische Alprostadil-Konzentration *in vitro* 19, 3 bzw. 61 ng/ml.

Bei Patienten mit peripherer arterieller Okklusion hemmt eine intraarterielle Alprostadil-Infusion in Dosierungen von 0,1-1 ng/kg/min die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten in lokalem venösem Blut.

Bei Patienten mit chronischer arterieller Verschlusskrankheit hemmt eine intravenöse Alprostadil-Infusion in Dosierungen von 5-10 ng/kg/min die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Komplex aus Alprostadil (PGE1) und Alfadex (alpha-Cyclodextrin) dissoziiert während der Zubereitung der Infusion in seine Bestandteile. Die Pharmakokinetik der beiden Substanzen ist somit unabhängig von der Komplexbildung im Lyophilisat.

Resorption

Da Alprostadil i.v. bzw. i.a. appliziert wird, beträgt die Bioverfügbarkeit 100%.

Nach der intravenösen Infusion von 60 µg Alprostadil pro 2 h bei gesunden Probanden wurden Spitzenkonzentrationen im Plasma von 5 pg/ml über den Ausgangswerten (Ausgangswert 2 – 3 pg/ml) festgestellt. Nach Beendigung der Infusion sinken die Plasmakonzentrationen innerhalb von etwa 10 Sekunden wieder auf die Ausgangswerte. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen nach Beginn der Infusion schnell erreicht.

Verteilung

Alprostadil wird sehr schnell metabolisiert und im gesamten Körper verteilt, mit Ausnahme des ZNS.

Infolge der Biotransformation werden 13,14-Dihydro-Alprostadil (PGE0) und

15-Keto-PGE₀ (13,14-Dihydro-15-Keto-PGE₁) im Plasma nachgewiesen. Nach intravenöser Infusion von 60 µg Alprostadil pro 2 h werden PGE₀-Plasmaspiegel von 12 pg/ml über den Ausgangswerten (Ausgangswert: 1 – 2 µg/ml) nachgewiesen. Die Plasmaspiegel von 15-Keto-PGE₀ lagen 150 pg/ml über dem Ausgangswert von 8 pg/ml. Die Halbwertszeiten betragen 1 Minute (Phase α) und 30 Minuten (Phase β) für PGE₀ und 1 Minute bzw. 16 Minuten für 15-Keto-PGE₀.

Biotransformation

Alprostadil wird vorwiegend in der Lunge biotransformiert. Während der ersten Lungenpassage werden 60 – 90 % metabolisiert. Die Hauptmetaboliten (15-Keto-PGE₁, PGE₀ und 15-Keto-PGE₀) entstehen durch enzymatische Oxidation der C15-OH Gruppe, gefolgt von einer Reduktion der C13,14-Doppelbindung. Während PGE₀ und 15-Keto-PGE₀ im Plasma nachgewiesen werden konnten, wurde 15-Keto-PGE₁ nur in in-vitro Präparaten von Lungenhomogenat nachgewiesen.

Elimination

Nach dem Abbau durch β-Oxidation und ω-Oxidation werden die Hauptmetaboliten innerhalb von 72 Stunden zu 88 % im Urin und zu 12 % im Stuhl ausgeschieden. Die Plasmaproteinbindung von PGE₁ beträgt 93 %. α-Cyclodextrin hat eine Halbwertszeit von etwa 7 Minuten. Es wird als Ausgangsstoff im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ausreichende Mutagenitätsuntersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung für Alprostadil und Alfadex. 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.

Hinweise auf teratogene Wirkungen ergaben sich nicht für Alprostadil oder Alfadex. Einflüsse auf die postnatale Entwicklung von Nachkommen und auf die Fertilität wurden nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Alfadex
Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht geöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für die Dauer von 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Auch wenn die Rekonstitution/Verdünnung (etc.) der gebrauchsfertigen Zubereitung unter kontrollierten und geprüften aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 10, 15, 20, 28, 30, 45 und 50 (Klinikpackung) durchsichtigen Durchstechflaschen aus Glas (Typ I), Bromobutyl-Kautschukstopfen und 8 ml Inhalt

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt von 2 Durchstechflaschen Alprostadil Altan (40 µg Alprostadil) bzw. 3 Durchstechflaschen Alprostadil Altan (60 µg Alprostadil) wird in 50 – 250 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

Eine geeignete Lösung für die Verdünnung von Alprostadil 20 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine 0,9 %ige Natriumchloridlösung. Das Pulver löst sich nach Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung sofort auf, so dass eine klare, farblose rekonstituierte Lösung entsteht. Die Kompatibilität mit anderen Trägerlösungen wurde nicht bestimmt.

Die Infusionslösung darf zu keinen anderen Arzneimitteln außer zu physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt werden. Sollten gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet werden, so sollte dies über einen getrennten venösen Zugang erfolgen. Ist dies nicht möglich, muss die Kompatibilität im Bypass vorher gesichert sein.

Die Infusionslösung sollte unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden. Siehe auch Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“

Bei einer Beschädigung der Durchstechflasche ist der normalerweise trockene Durchstechflascheninhalt feucht und klebrig und verliert stark an Volumen. Alprostadil Altan darf in diesem Fall nicht mehr angewendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide, N° 6, Portal 2, 1ª Planta, Oficina F.
Edificio Prisma, Las Rozas, 28230 Madrid
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER

88409.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. August 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

08.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig