

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MINPROG<sup>®</sup> 500 Mikrogramm - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 0,5 mg Alprostadil (PGE<sub>1</sub>).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Ethanol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

*Beschreibung:* Klare, farblose Lösung

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Zu den angeborenen Herzfehlern gehören:

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### **Dosierung:**

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

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

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

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

Im Allgemeinen ist bei Kindern mit zyanotischem Herzfehler mit einer Öffnung des Ductus arteriosus Botalli innerhalb von 30 Minuten bis 3 Stunden nach Beginn der PGE<sub>1</sub>-Therapie zu rechnen, wobei ein Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks um durchschnittlich 20 – 30 mmHg festzustellen ist (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

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

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

Minprog ist vor Gebrauch zu verdünnen! Als Verdünnungsmittel eignen sich physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glukoselösung (siehe Abschnitt 6.6).

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

Minprog darf im Allgemeinen nur bis zur Operation über einen Zeitraum von 2 bis 3 Tagen angewendet werden. In Ausnahmefällen kann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine Anwendung auch länger (bis zu 3 Wochen) erfolgen (bei Neugeborenen mit hypoplastischem Links-Herz-Syndrom vor einer Herztransplantation oder bei Neugeborenen, bei denen eine längere Wachstums- und Reifungsphase zur Reduktion des Operationsrisikos gewünscht wird) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Alprostadil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Atemnotsyndrom,
- Schwere hypotone Zustände,
- Spontan offenbleibender Ductus arteriosus Botalli.

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

Minprog darf nur von erfahrenen Ärzten bzw. gut ausgebildetem medizinischem Fachpersonal unter ärztlicher Aufsicht in Kinderkliniken mit der Möglichkeit zu kardiologischer Diagnostik und pädiatrischer Intensivpflege verabreicht werden.

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

- arterielle Blutgase (P<sub>O2</sub>, P<sub>CO2</sub>)
- arterieller Blut-pH
- Blutdruck
- EKG
- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- Respiratorischer Status (anfangs kontinuierliche Überwachung).

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

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

Bei Kindern mit eingeschränkter Lungendurchblutung ist der Anstieg der Oxygenierung invers proportional zu den gemessenen Baseline pO<sub>2</sub>-Werten. Ein besseres Ansprechen auf die Therapie wurde bei Patienten mit niedrigen Baseline pO<sub>2</sub>-Werten (< 40 mmHg) festgestellt. Bei Patienten mit hohen Baseline pO<sub>2</sub>-Werten (> 40 mmHg) konnte lediglich ein geringes Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden. Die Wirksamkeit von Alprostadil bei Neugeborenen mit eingeschränkter Lungendurchblutung wird über die Verbesserung der Sauerstoffsättigung gemessen. Bei Neugeborenen mit eingeschränkter Systemdurchblutung erfolgt die Überwachung der Wirksamkeit über die Verbesserung des systemischen Blutdrucks sowie des Blut-pHs.

Klinischen Studien zufolge nimmt der Behandlungserfolg mit dem Alter des Neugeborenen bzw. Säuglings ab.

Bei etwa 10 bis 12% der mit Alprostadil ( $\text{PGE}_1$ ) behandelten Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern trat Apnoe auf. Apnoe wurde am häufigsten bei zyanotischen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 2000 g während der ersten Infusionsstunde beobachtet. Die Möglichkeit zur sofortigen Intubation und Langzeitbeatmung muss vorhanden sein. Dies gilt auch während allfälliger Transporte. Falls eine Dosisreduktion vor einem Transport nicht toleriert wird, ist eine elektive Intubation vor dem Transport in Erwägung zu ziehen.

$\text{PGE}_1$  muss so kurz wie möglich und in der niedrigst wirksamen Dosis infundiert werden. Das Risiko einer Langzeitbehandlung muss dabei gegen die Vorteile für den kritisch erkrankten Säugling abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Die Anwendung von Alprostadil bei Neugeborenen kann zu einer Hyperplasie der Magenschleimhaut im Antrum und sekundär zu einem Magenausgangverschluss führen. Dieser Effekt scheint mit der Dauer der Therapie und der kumulativen Arzneimitteldosis in Verbindung zu stehen. Bei Neugeborenen, die das Arzneimittel mehr als 5 Tage erhalten, ist das Auftreten einer dosisabhängigen Hyperplasie der Magenschleimhaut im Antrum bzw. eines Magenausgangverschlusses streng zu überprüfen. Das Auftreten dieser Nebenwirkung wird bei 7 % der Patienten beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Pathologischen Untersuchungen von mit  $\text{PGE}_1$  behandelten Kindern zeigte sich histologisch eine Schädigung des Ductus arteriosus Botalli, der Lungenarterie oder der Aorta (Wandschwächung mit Ödem-, Riss- und/oder Aneurysmabildung) (siehe Abschnitt 4.8). Diese Veränderungen traten bei Langzeittherapie auf und zeigen eine Assoziation zur Dosierung. Die Spezifität und klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Ferner wurde bei Langzeitbehandlung therapieresistente Diarrhoe beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Auch diese Veränderung zeigt eine Assoziation zur Dosierung.

Bei Neugeborenen mit dem Respiratory-Distress-Syndrom (Atemnotsyndrom/hyalines Membransyndrom) muss die Anwendung von  $\text{PGE}_1$  unbedingt vermieden werden. Respiratory-Distress-Syndrom und die zyanotische Herzkrankheit (eingeschränkte Lungendurchblutung) werden manchmal verwechselt, daher muss vor der Anwendung von Minprog in jedem Fall eine differentialdiagnostische Abklärung erfolgen. Falls eine kurzfristige komplette diagnostische Abklärung nicht möglich sein sollte, muss die Diagnose klinisch anhand von Zyanose ( $\text{pO}_2 < 40$  Torr) und röntgenologisch anhand der eingeschränkten Lungendurchblutung gestellt werden.

Neugeborene mit Blutungsneigung sind sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von  $\text{PGE}_1$  muss mit besonderer Vorsicht erfolgen, da die Thrombozytenaggregation stark herabgesetzt wird.

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

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

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

Dieses Arzneimittel enthält 99,5 Vol.-% Alkohol.

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

$\alpha$  – Sympathomimetika (Metaraminol, Epinephrin, Phenylephrin) können die gefäßerweiternde Wirkung von PGE<sub>1</sub> vermindern.

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

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

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

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Alprostadil (PGE<sub>1</sub>) und jenen die Standardtherapie umfassenden Substanzen, die bei Neugeborenen (und Kleinkindern) mit kongenitalen Herzfehlern eingesetzt werden, berichtet. Zur Standardtherapie zählen Antibiotika, wie Penicillin oder Gentamicin, Vasopressoren wie Dopamin oder Isoprenalin sowie Herzglykoside und Diuretika wie beispielsweise Furosemid.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, bei mit Alprostadil behandelten Neugeborenen mit angeborenen Ductus-abhängigen Herzfehlern, stehen im Zusammenhang mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen von Alprostadil.

Bei der Beurteilung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

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

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

Häufig:

Disseminierte intravaskuläre Koagulation.

Gelegentlich:

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

Selten:

Veränderungen der Leukozytenzahl, Anstieg der Thrombozyten.

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

Sehr häufig:

Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei Langzeittherapie.

Gelegentlich:

Hyperkapnie, Hyper- oder Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypoglykämie, ketotische Hyperglykämie\*.

\*Bei Verabreichung an das Neugeborene einer Diabetikerin.

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

Sehr häufig:

Hyperthermie.

Häufig:

Anfälle: Zerebrale Krampfanfälle, krampfartiges Muskelzucken; Kopfschmerzen.

Gelegentlich:

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

Selten:

Verwirrungszustände.

### ***Herzerkrankungen***

Häufig:

Hypotonie, Bradykardie, Tachykardie, Herzstillstand.

Gelegentlich:

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

### ***Gefäßerkrankungen***

Gelegentlich:

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

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

Sehr häufig:

Apnoe (dosisabhängig) (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich:

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

### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Häufig:

Diarrhoe, Hyperplasie der Magenschleimhaut im Antrum inkl. Verschluss des Magenausgangs (Magenobstruktion) bei Langzeittherapie (dosisabhängig) (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich:

Reflux, Peritonitis, nekrotisierende Enterokolitis.

***Leber- und Gallenerkrankungen***

Gelegentlich:

Erhöhte Bilirubinwerte, Transaminasen.

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

Häufig:

Rötung, Ödem.

Selten:

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

***Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen***

Sehr häufig:

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

Gelegentlich:

Gelenksbeschwerden.

***Erkrankungen der Nieren und Harnwege***

Gelegentlich:

Nierenversagen, Anurie, Hämaturie.

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

Sehr häufig:

Vorübergehendes Fieber.

Häufig:

Kutane Vasodilatation (Flushing), Sepsis.

Gelegentlich:

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

Selten:

Thrombose an der Katheterspitze und lokale Blutung.

Sehr selten:

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

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

***Langzeitanwendung***

Bei Langzeitbehandlung werden bei 50 bis 60 % der Patienten eine kortikale Proliferation langer Röhrenknochen (Hyperostose), Mineralisationsstörungen von Deckknochen und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase beschrieben, die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbilden.

Ferner wurde bei Langzeittherapie eine Schädigung des Ductus, der Lungenarterie oder der Aorta (Wandschädigung mit Ödem-, Riss-, und/oder Aneurysmabildung) sowie therapieresistente Diarrhoe beobachtet.

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

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

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

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

### *Symptome*

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

### *Therapie*

Bei Apnoe und Bradykardie ist die Infusion abzubrechen und geeignete Gegenmaßnahmen einzuleiten.

Die Wiederaufnahme der Behandlung muss mit Vorsicht erfolgen. Beim Auftreten von Pyrexie oder Hypotonie muss die Infusionsrate so lange reduziert werden, bis die Symptome abklingen.

Flushing ist normalerweise auf einen unsachgemäß intraarteriell angebrachten Katheter zurückzuführen und kann durch Neuplatzierung der Katheterspitze gebessert werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prostaglandine, ATC-Code: C01E A01

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

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

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

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

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

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Untersuchungen an Neugeborenen liegen nicht vor.

### **Resorption**

Die Verabreichung erfolgt intravenös.

### **Verteilung**

Alprostadil wird mit Ausnahme des Zentralnervensystems im Körper rasch verteilt.

### **Biotransformation**

Alprostadil ist in vivo sehr instabil (die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt ca. 30 Sekunden). Der Hauptmetabolit 15-keto-13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> wird in den biologisch aktiven Metaboliten 13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> metabolisiert. Ca. 80 % des systemisch zirkulierenden Alprostadil wird bei der ersten Lungenpassage metabolisiert (vor allem durch  $\beta$ - und  $\omega$ -Oxydation).

### **Elimination**

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Es ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Alprostadil.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Ethanol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

Die Kompatibilität mit anderen Infusionslösungen oder Arzneimitteln wurde nicht geprüft.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißglasampullen Typ I (Ph. Eur.) mit Brechring, 5 x 1 ml



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

Geeignete Trägerlösungen sind physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glukoselösung.

### Herstellen der Infusionslösung:

Im Allgemeinen wird 1 ml Minprog aseptisch mit steriler isotonischer Kochsalzlösung oder 5%iger wässriger Glukoselösung auf 100 ml bis 250 ml verdünnt. Die zubereitete Lösung enthält dann 500 Mikrogramm PGE<sub>1</sub>.

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

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

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

Über 24 Stunden alte Lösungen sind zu verwerfen!

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18290

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juni 1987

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Jänner 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

03/2016

## REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.