

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Pridax 20 Mikrogramm/ml – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle zu 1 ml enthält 20 Mikrogramm Alprostadil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 788 mg/ml wasserfreies Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Klare, farblose Flüssigkeit

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit Stadien III und IV nach Fontaine, wenn eine lumenerweiternde Therapie nicht möglich oder erfolglos ist.

Pridax 20 Mikrogramm/ml wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Dosierung**

Intravenöse Therapie:

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

Der Inhalt von 2 Ampullen – zu je 1 ml – Pridax 20 Mikrogramm/ml (40 Mikrogramm Alprostadil) wird in 50–250 ml isotonischer Natriumchloridlösung zu einer klaren, farblosen Lösung verdünnt und über 2 Stunden i. v. infundiert (= 333 ng/min: Infusionsgeschwindigkeit 0,4 bis 2 ml/min; mit 50 ml mittels Perfusor).

Diese Dosis wird einmal täglich, bei schwerem klinischen Befund bis zu zweimal täglich intravenös appliziert.

Alternativ können auch 1 mal täglich 3 Ampullen Pridax 20 Mikrogramm/ml (60 Mikrogramm Alprostadil) in 50–250 ml isotonischer Natriumchloridlösung über 3 Stunden i. v. infundiert werden (= 333 ng/min: Infusionsgeschwindigkeit 0,3 bis 1,4 ml/min; mit 50 ml mittels Perfusor).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatininwerte > 1,5 mg/dl, GFR < 90 ml/min) sollte die Behandlung mit 2 mal täglich 1 Ampulle Pridax 20 Mikrogramm/ml (20 Mikrogramm Alprostadil) über 2 Stunden begonnen werden.

Entsprechend dem klinischen Gesamtbild kann die Dosis innerhalb von 2–3 Tagen auf die oben genannte „Normaldosierung“ gesteigert werden.

Bei niereninsuffizienten Patienten sollte ebenso wie bei kardial gefährdeten Patienten das Infusionsvolumen auf 50–100 ml/Tag begrenzt und mittels Perfusor infundiert werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren wird die Therapie nach dem allgemeinen Dosierungsschema durchgeführt:

Der Inhalt von 2 Ampullen – zu je 1 ml – Pridax 20 Mikrogramm/ml (40 Mikrogramm Alprostadil) wird in 50–250 ml isotonischer Natriumchloridlösung gelöst und über 2 Stunden i. v. infundiert (= 333 ng/min: Infusionsgeschwindigkeit 0,4 bis 2 ml/min; mit 50 ml mittels Perfusor). Diese Dosis wird einmal täglich, bei schwerem klinischen Befund bis zu zweimal täglich intravenös appliziert.

Alternativ können auch 1 mal täglich 3 Ampullen Pridax 20 Mikrogramm/ml (60 Mikrogramm Alprostadil) in 50–250 ml isotonischer Natriumchloridlösung über 3 Stunden i. v. infundiert werden (= 333 ng/min: Infusionsgeschwindigkeit 0,3 bis 1,4 ml/min; mit 50 ml mittels Perfusor).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Zeichen einer akuten Leberschädigung oder mit bekannter schwerer Leberschädigung ist die Anwendung kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre

Bei Kindern und Jugendlichen darf Pridax 20 Mikrogramm/ml nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung (Infusion) nach Verdünnung mit einer geeigneten Trägerlösung (siehe „6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“).

Anwendungshinweise

Als Trägerlösung für die i. v. Infusion eignet sich isotonische Natriumchloridlösung. Die Kompatibilität mit anderen Infusionslösungen oder Arzneimitteln wurde nicht geprüft, siehe Abschnitt 6.2 Inkompatibilitäten. Der Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.2) dürfen keine anderen Arzneimittel zugesetzt werden.

Sollten gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet werden, so sollte dies über einen geeigneten venösen Zugang erfolgen. Ist dies nicht möglich, muss die Kompatibilität im Bypass vorher gesichert sein.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist bei Kühlschranktemperatur (2 °C bis 8 °C) und Lichtschutz 24 Stunden haltbar. Lösungen, die älter als 24 Stunden sind, müssen verworfen werden.

Dauer der Anwendung

Nach dreiwöchiger Pridax-Therapie ist zu entscheiden, ob die Fortsetzung 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

- Überempfindlichkeit gegen Alprostadil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Herzschwäche wie z. B. Klasse III oder IV Herzinsuffizienzen gemäß der Definition der New York Heart Association (NYHA),

hämodynamisch relevante Herzrhythmusstörungen, nicht hinreichend behandelte koronare Herzkrankheit, Mitralklappen- und/oder Aortenklappenstenose und/oder – insuffizienz, Myocardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate in der Vorgeschichte,

- Bei klinischem oder radiologischem Verdacht auf ein Lungenödem oder bei einem Lungenödem in der Vorgeschichte von Patienten mit Herzinsuffizienz,
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder venookklusive Lungenerkrankung (PVOD),
- disseminierte Lungeninfiltrationen,
- Patienten mit Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate in der Vorgeschichte,
- schwere hypotone Zustände,
- Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Oligoanurie),
- Patienten mit Zeichen einer akuten Leberschädigung (erhöhte Transaminasen oder gamma GT) oder mit bekannter schwerer Leberschädigung (einschließlich einer in der Vorgeschichte),
- Patienten mit einer Veranlagung zu Blutungen, wie z. B. bei Patienten mit akut erosivem oder blutendem Magen- und/oder Darmgeschwür, Polytrauma
- Schwangerschaft,
- Stillzeit,
- postpartale Phase,
- Kinder und Jugendliche,
- Patienten mit verpflichtender Alkoholkarenz,
- Allgemeine Kontraindikation gegen eine Infusionstherapie (wie dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungen- oder Hirnödem und Hyperhydratation).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion, gleichzeitiger antihypertensiver Therapie sowie mit koronarer Herzkrankheit sollten die kardiovaskulären Parameter während der Pridax-Behandlung und einen Tag darüber hinaus sorgfältig überwacht werden.

Patienten, die Alprostadil erhalten, sollten engmaschig bei jeder Dosierung überwacht werden. Regelmäßige Kontrollen der Herz-/Kreislauffunktionen sollten einschließlich des Blutdrucks, der Herzfrequenz und gegebenenfalls einschließlich der Gewichtskontrolle und der Flüssigkeitsbilanz erfolgen. Dabei sollen zur Vermeidung von Symptomen einer Hyperhydratation Infusionsvolumina von 50–100 ml/Tag (Infusionspumpe) nicht überschritten werden und die Infusionsdauer soll gemäß den Anweisungen in Abschnitt 4.2 befolgt werden.

Bevor der Patient entlassen wird, sollten die Herz-/Kreislauffunktionen stabil sein.

Patienten mit peripheren Ödemen oder Nierenfunktionsstörungen sollten engmaschig überwacht werden (z. B. Flüssigkeitsbilanz und Nierenfunktionstests).

Alprostadil soll nur durch Ärzte, die über eine entsprechende Erfahrung in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit verfügen und die mit modernen Möglichkeiten zur laufenden Überwachung der Herz- und Kreislauffunktionen vertraut sind, als auch über eine entsprechende Ausstattung verfügen, angewendet werden. Alprostadil darf nicht unverdünnt angewendet werden.

Pridax 20 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

PHARMORE

det werden und soll nicht mittels Bolusinjektion verabreicht werden. Alprostadil darf an Frauen, die schwanger werden könnten, nicht verabreicht werden.

Bei Überdosierung von Pridax kann es neben verstärkt auftretenden Nebenwirkungen – bedingt durch den vasodilatatorischen Effekt – zur Blutdrucksenkung und einer reflektorischen Tachykardie kommen. Bei Symptomen der Überdosierung ist die Pridax-Dosis zu reduzieren oder die Pridax-Gabe zu stoppen.

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

Obwohl aus den bisher vorliegenden Erfahrungen keine Erkenntnisse über entsprechende negative Wirkungen vorliegen, sollte bei folgenden Begleiterkrankungen die Anwendung von Alprostadil nur unter besonderer ärztlicher Überwachung erfolgen:

- Schwere Niereninsuffizienz,
- nicht eingestellter Diabetes mellitus,
- schwere zerebrovaskuläre Insuffizienz,
- Thrombozytose (Thrombozytenzahl > 400.000/Mikroliter),
- periphere Polyneuropathie,
- Gallensteinanamnese,
- Ulcus ventriculi bzw. Ulcusanamnese,
- Glaukom,
- Epilepsie.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Alprostadil in der prä- und postoperativen Phase bzw. während einer Operation angewendet wird.

Dieses Arzneimittel enthält ca. 0,8 g Ethanol (Alkohol) pro Ampulle, entsprechend 60 ml Bier oder 25 ml Wein pro maximaler Einzeldosis von 3 Ampullen. Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Alprostadil in vitro ein schwacher Thrombozytenaggregationshemmer ist, sollten Patienten, die gleichzeitig andere vasodilatierende Arzneimittel oder Antikoagulantien erhalten, mit Vorsicht behandelt werden.

Durch den antiaggregatorischen Effekt von Alprostadil kann die Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern und Fibrinolytika verstärkt werden. Die gleichzeitige Gabe von anderen vasodilatierenden Arzneimitteln sollte wegen einer möglichen Verstärkung der vasodilatatorischen Wirkung unter intensiver Herz-Kreislauf-Überwachung erfolgen. Da Alprostadil die Wirkung blutdrucksenkender Arzneimittel (wie Antihypertensiva, Vasodilatoren) verstärken kann, sollte bei Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, eine intensive Überwachung des Blutdrucks erfolgen.

Die Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung der KHK wird erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Alprostadil darf nicht gebärfähigen Frauen, Schwangeren oder stillenden Müttern verabreicht werden.

Gebärfähige Frauen müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen während einer Behandlung mit Alprostadil anwenden.

Präklinische Fertilitätsstudien wurden durchgeführt. In der empfohlenen klinischen Dosis von Alprostadil sind keine Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

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

Alprostadil kann einen Abfall des systolischen Blutdrucks verursachen und daher einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sollten vor dieser Möglichkeit gewarnt und darauf hingewiesen werden, dass beim Autofahren und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

Während der Verabreichung von Alprostadil können folgende Nebenwirkungen beobachtet werden:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich:

Reversible Abweichungen von Laborparametern, Anstieg des CRP (C-reaktives Protein).

Selten:

Leukopenie, Leukozytose, Anstieg der Thrombozyten, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

Kopfschmerzen.

Gelegentlich:

Schwindel, Schwächegefühl, Müdigkeit.

Selten:

Verwirrheitszustände, Krampfanfälle, zerebrale Krampfanfälle.

Nicht bekannt:

Schlaganfall.

Herzerkrankungen

Gelegentlich:

Blutdruckschwankungen (insbesondere Hypotonie), Tachykardie, Angina pectoris, Herzklopfen.

Selten:

Arrhythmien, biventrikuläre Herzinsuffizienz.

Nicht bekannt:

Myokardinfarkt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten:

(Akutes) Lungenödem, Bradypnoe, Hypokapnie.

Nicht bekannt:

Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

Gastrointestinale Symptome (z. B.: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, abdominale Schmerzen, Anorexie).

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:

Abweichung der Leberenzymwerte.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:

Rötung, Ödem, Flush.

Gelegentlich:

allergische Reaktionen (z. B. Überempfindlichkeit der Haut wie Hautausschlag, Pruritus, Gelenksbeschwerden, Fieber, Hitzegefühl, Schüttelfrost, Schweißausbruch).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich:

Gelenksbeschwerden.

Sehr selten:

reversible Hyperostosen der langen Röhrenknochen nach mehr als 2–4wöchiger Therapie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:

Schmerzen.

Gelegentlich:

Wärmegefühl, Gefühl von Schwellungen, lokal begrenztes Ödem am Applikationsort bzw. an der infundierten Extremität, Parästhesien. Diese Nebenwirkungen sind großteils reversibel und lassen sich durch Dosisreduktion vermindern.

Sehr selten:

Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen.

Nicht bekannt:

Phlebitis an der Injektionsstelle, Thrombose an der Einstichstelle der Katheterspitze, lokale Blutungen.

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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung mit Alprostadil kann es neben verstärkt auftretenden Nebenwirkungen zu einem Blutdruckabfall mit einer Tachykardie kommen. Weitere Symptome können auftreten: vasovagale Synkope mit Blässe, Schweißausbruch, Übelkeit und Erbrechen.

Lokal können Schmerzen, Ödeme und Rötungen an der infundierten Vene auftreten.

Therapie einer Überdosierung

Bei Symptomen einer Überdosierung muss die Infusion unverzüglich reduziert oder beendet werden. Die Therapie der Überdosierungssymptome erfolgt symptomatisch, erübrigt sich jedoch im Allgemeinen aufgrund der raschen Metabolisierung von Alprostadil. Bei einem Blutdruckabfall sind zunächst beim liegenden Patienten die Beine hoch zu lagern. Persistieren die Symptome sollten kardiale Untersuchungen/Tests durchgeführt werden. Falls erforderlich sollten Symptomimetika verabreicht werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prostaglandine, ATC-Code: C01EA01

Pridax 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 Pridax die Cholesterinsynthese und führt zu einer Abnahme der LDL-Rezeptoraktivität, wodurch die intrazelluläre Cholesterinaufnahme verringert wird. Pridax bewirkt eine vermehrte Bereitstellung von Sauerstoff und Glucose sowie eine verbesserte Utilisation dieser Substrate im ischämischen Gewebe.

Die Infusion von Pridax 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.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenMetabolisierung

Pridax ist *in vivo* sehr instabil (die Plasmaeliminations-HWZ beträgt ca. 30 Sek.). Ca. 80 % systemisch zirkulierendes Alprostadil wird bei der ersten Lungenpassage metabolisiert (vor allem durch Beta- und Omega-Oxidation).

Elimination

Die Eliminations-HWZ liegt bei 1,6 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen über den Harn (64–73 %/24 Stunden). 15 % werden über die Faeces eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ausreichende 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**

Wasserfreies Ethanol, 788 mg/ml.

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

18 Monate.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist im Kühlschrank (2 °C–8 °C) und vor Licht geschützt 24 Stunden haltbar. Lösungen, die älter als 24 Stunden sind, müssen verworfen werden.

Die physikalisch-chemische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde bei einer Temperatur von 2 °C–8 °C für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort nach erstmaligem Öffnen und Rekonstitution angewendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten der gebrauchsfertigen Infusionslösung und für die Bedingungen vor der Verwendung beim Anwender. Die Aufbewahrungszeit soll 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nicht überschreiten, es sei denn die Rekonstitution wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen, Braunglas hydr. Klasse I nach EP. Packungen mit 5 Ampullen, 15 Ampullen, 30 Ampullen, 45 Ampullen. Klinikpackungen mit 10 Ampullen, 50 (5 × 10) Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

1–2 Ampullen Pridax (= 1–2 ml) bzw. 3 Ampullen (3 ml) werden unter keimfreien Bedingungen mit isotonomischer Natriumchloridlösung auf 50 ml–250 ml zu einer klaren, farblosen Lösung verdünnt.

Die zubereitete Lösung enthält dann 20–40 (bzw. 60) Mikrogramm Alprostadil.

Die Infusionslösung muss unmittelbar vor der Anwendung frisch zubereitet werden.

7. Inhaber der Zulassung

Pharmore GmbH
Gildestr. 75
49479 Ibbenbüren

8. Zulassungsnummer

69541.00.00

9. Datum der Zulassung

08.04.2010

10. Stand der Information

11.2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt