

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caverject® 10 µg - Trockenstechampulle mit Lösungsmittelspritze

Caverject® 20 µg - Trockenstechampulle mit Lösungsmittelspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Caverject 10 µg:

1 Trockenstechampulle enthält 10 µg Alprostadil.

Caverject 20 µg:

1 Trockenstechampulle enthält 20 µg Alprostadil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Trockenstechampulle enthält 173 mg Lactose-Monohydrat.

1 ml Lösungsmittel enthält 8,4 mg Benzylalkohol, entsprechend 8,4 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Trockenstechampulle aus Glas enthält ein weißes, lyophilisiertes Pulver. Das Lösungsmittel zur Rekonstitution befindet sich in der Lösungsmittelspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Caverject ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung der erektilen Dysfunktion beim erwachsenen Mann aufgrund von neurogenen, vaskulären, psychogenen oder gemischten Ursachen.

Caverject kann als Hilfsmittel in der Diagnostik zur Abklärung einer erektilen Dysfunktion eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Caverject an Patienten unter 18 bzw. über 75 Jahren vor.

Allgemeine Information

Zur intrakavernösen Anwendung.

Caverject wird mit der beigepackten 30GA ½ Inch Kanüle oder einer anderen geeigneten 30 Gauge Kanüle direkt intrakavernös appliziert.

Die Injektion erfolgt abwechselnd in das rechte oder linke Corpus cavernosum, etwa 2 bis 3 mm lateral der Penismitte nahe der Peniswurzel. Sichtbare Venen sind zu meiden. Das Eindringen der Injektionsnadel in

den Schwellkörper ist an einem charakteristischen Nachgeben erkennbar. Die Einstichstellen und Penisseiten müssen bei jeder Anwendung gewechselt werden.

Die ersten Injektionen von Caverject müssen durch den Arzt erfolgen. Nach sorgfältiger Anleitung und Übung kann der Patient Alprostadil zu Hause selbst injizieren. Es wird empfohlen, Patienten regelmäßig zu überwachen (z.B. alle 3 Monate), insbesondere zu Beginn der Selbstinjektionstherapie, wenn Dosisadaptionen notwendig sein könnten.

Die Dosierung von Caverject sollte individuell für jeden Patienten durch sorgfältige Titration unter Aufsicht des Arztes festgelegt werden. Es sollte die niedrigste Dosis gewählt werden, mit der eine für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion erreicht wird. Die Erektion sollte nicht länger als eine Stunde anhalten. Falls die Erektion länger anhält, muss die Dosis reduziert werden. Die Mehrheit der Patienten zeigt eine ausreichende Reaktion auf Dosierungen, die zwischen 5 und 20 µg liegen. Höhere Dosierungen als 40 µg sollten nicht verabreicht werden.

Dosierung

A Behandlung

Dosis in µg	Erektile Dysfunktion neurogener Ätiologie (Rückenmarksläsion)	Erektile Dysfunktion psychogener, vaskulärer oder kombinierter Ätiologie
Initialdosis	1,25	2,5
bei partiellem Ansprechen oder Nichtansprechen 2. Dosis	2,5	bei partiellem Ansprechen 5 bei Nichtansprechen 7,5
bei partiellem Ansprechen oder Nichtansprechen 3. Dosis	5,0	
bei partiellem Ansprechen oder Nichtansprechen weitere Dosissteigerungen bis zum Erreichen der optimalen Dosis	5,0	bei venös bedingter erektiler Dysfunktion 5, sonst 5-10

Meist sprechen Patienten mit neurogen oder psychogen bedingter erektiler Dysfunktion auf niedrigere Dosen an, während bei venöser oder kombinierter Ätiologie höhere Dosen erforderlich sind.

Bei venös bedingter erektiler Dysfunktion, insbesondere bei ausgeprägten venösen Lecks, ist der Patient bezüglich des möglichen Auftretens systemischer Nebenwirkungen sorgfältig zu überwachen.

Wenn der Patient auf eine Dosis nicht anspricht, kann nach einer Stunde die nächsthöhere Dosis gegeben werden. Bei teilweisem oder vollem Ansprechen ist ein Zeitraum von 24 Stunden vor der nächsten Applikation abzuwarten.

Caverject darf nicht öfter als einmal täglich bzw. dreimal wöchentlich angewendet werden.

B Hilfsmittel zur Diagnostik der Ätiologie

Patienten ohne Hinweis auf eine neurogene Dysfunktion:

10 bis 20 µg Alprostadil werden in das Corpus cavernosum injiziert und in den Penis einmassiert. Bei über 80% der Patienten wird ein Ansprechen auf eine Einzeldosis von 20 µg Alprostadil erwartet.

Patienten mit Hinweis auf eine neurogene Dysfunktion:

Diese Patienten reagieren erfahrungsgemäß auf niedrigere Dosen Alprostadil. Bei Patienten mit geringgradiger erektiler Dysfunktion oder erektiler Dysfunktion aufgrund einer neurologischen

Erkrankung/Verletzung darf zur Diagnostik eine Dosis von 10 µg nicht überschritten werden; eine Initialdosis von 5 µg ist wahrscheinlich ausreichend.

Hält eine Erektion länger als eine Stunde an, sollten Gegenmaßnahmen eingeleitet werden, bevor der Patient die Klinik verlässt, um dem Risiko eines Priapismus vorzubeugen (siehe auch Abschnitt 4.9). Zum Zeitpunkt, an dem der Patient die Klinik verlässt, muss die Erektion vollständig abgeklungen und der Penis völlig erschlafft sein.

Bei fehlender Erektionsantwort während der Titrationsphase ist der Patient bezüglich systemischer Nebenwirkungen sorgfältig zu überwachen.

4.3 Gegenanzeigen

Caverject darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; bei Patienten, die aufgrund von Erkrankungen wie Sichelzellanämie oder -anlage, multiplem Myelom oder Leukämie zur Entwicklung eines Priapismus neigen; bei Patienten mit anatomischen Deformationen des Penis, wie Penisdeviation, Schwellkörperfibrosierung, Phimose oder Induratio penis plastica (IPP; Peyronie Krankheit). Patienten mit einer Penisprothese dürfen nicht mit Caverject behandelt werden.

Caverject darf nicht bei Männern angewendet werden, für die eine sexuelle Aktivität nicht ratsam oder kontraindiziert ist (z.B. Patienten mit schweren Herzerkrankungen).

Caverject darf nicht bei pädiatrischen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4, Benzylalkohol).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Behandlung mit Alprostadil müssen etwaige, behandelbare, medizinische Ursachen einer erektilen Dysfunktion diagnostiziert und entsprechend therapiert werden.

Eine verlängerte Erektion und/oder ein Priapismus (Erektion, die länger als 6 Stunden dauert) können bei intrakavernöser Verabreichung von Alprostadil auftreten. Um das Risiko zu minimieren sollte die geringste effektive Dosis ausgewählt werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihrem Arzt sofort jede Erektion, die 4 Stunden oder länger anhält, zu melden oder andere medizinische Einrichtungen aufzusuchen, falls der behandelnde Arzt nicht erreichbar ist. Die Behandlung eines Priapismus sollte innerhalb von maximal 6 Stunden beginnen (siehe Abschnitt 4.9). Die Behandlung eines Priapismus sollte nach medizinischer Standardtherapie erfolgen.

Bei Patienten mit anatomischen Deformationen des Penis, wie z.B. Penisdeviation, Phimose, Schwellkörperfibrose, IPP oder Plaques ist eine schmerzhafte Erektion wahrscheinlicher. Eine Penisfibrosierung inklusive Penisdeviation, kavernosale Fibrose, fibrotische Knötchen und IPP können infolge der intrakavernösen Anwendung von Caverject auftreten. Das Risiko einer Fibrose kann bei längerer Behandlungsdauer erhöht sein. Regelmäßige Kontrollen des Patienten, die eine sorgfältige Untersuchung des Penis einschließen, werden ausdrücklich empfohlen, um Anzeichen einer Penisfibrose oder einer IPP zu erkennen. Bei Patienten, die eine Penisdeviation, Schwellkörperfibrose oder eine IPP entwickeln, muss die Behandlung mit Caverject abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten unter einer Antikoagulationstherapie (z.B. mit Warfarin oder Heparin) können nach der intrakavernösen Injektion eher zu einer Blutung neigen.

Bei einigen Patienten kann die Injektion mit Caverject zu einer kleinen Blutung an der Einstichstelle führen. Dadurch kann bei Patienten, die an einer durch Blut übertragbaren Infektionskrankheit leiden, das Risiko einer Übertragung der Krankheit auf den Partner erhöht werden.

Caverject sollte bei Patienten mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risikofaktoren vorsichtig angewendet werden.

Caverject sollte bei Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken in der Vorgeschichte oder mit instabiler Herz-Kreislauf-Erkrankung mit Vorsicht angewendet werden.

Sexuelle Stimulation und Geschlechtsverkehr können bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, dekompensierter Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankung zu Herz- und Lungenproblemen führen. Caverject sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden und sie sollten vorsichtig bei sexuellen Aktivitäten sein.

Es ist nicht vorgesehen, Caverject gleichzeitig mit anderen Mitteln zur Behandlung der erektilen Dysfunktion einzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit psychischen Erkrankungen oder Suchterkrankungen in der Anamnese sollte die Gefahr eines Abusus in Betracht gezogen werden.

Die gebrauchsfertige Lösung von Caverject ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Alle in der Spritze verbleibenden Reste sowie sämtliches gebrauchtes Injektionsmaterial müssen gemäß Bestimmungen entsorgt werden.

Alprostadil steriles Pulver und Lösungsmittel (Zweikammerzylinderampullen) enthält Benzylalkohol, der möglicherweise Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen kann.

Das Konservierungsmittel Benzylalkohol wurde mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie dem Gaspig-Syndrom und Todesfällen bei pädiatrischen Patienten in Verbindung gebracht. Die minimale potenziell toxische Menge an Benzylalkohol ist jedoch nicht bekannt. Das Risiko für eine Toxizität durch Benzylalkohol hängt von der verabreichten Menge und der Entgiftungskapazität der Leber ab. Bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht ist die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Toxizität möglicherweise höher. Caverject ist bei pädiatrischen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Caverject wird mit einer sehr feinen Injektionsnadel appliziert. Wie bei allen sehr feinen Nadeln besteht die Möglichkeit eines Nadelbruchs. Es gibt Berichte über das Abbrechen der Injektionsnadel mit dem Verbleib eines Bruchstücks im Penis. In einigen Fällen war ein Krankenhausaufenthalt und die chirurgische Entfernung des Bruchstücks erforderlich.

Die sorgfältige Unterweisung des Patienten hinsichtlich der richtigen Handhabung und der Injektionstechnik kann die Möglichkeit eines Nadelbruches minimieren.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass eine verbogene Injektionsnadel nicht verwendet werden darf. Er soll auch nicht versuchen, eine verbogene Nadel gerade zu biegen. Eine verbogene Injektionsnadel soll von der Spritze entfernt und verworfen werden und es ist eine neue, ungebrauchte sterile Nadel auf die Spritze aufzusetzen.

Angaben zu sonstigen Bestandteilen

Caverject enthält Benzylalkohol, welcher Überempfindlichkeit hervorrufen kann.

Es ist wichtig, die kombinierte tägliche metabolische Belastung durch Benzylalkohol aus allen Quellen zu berücksichtigen, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, da das Risiko einer Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) besteht.

Dieses Arzneimittel ist nur zur intrakavernosalen Injektion indiziert. Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei pädiatrischen Patienten einschließlich Neugeborenen („Gaspig-Syndrom“) verbunden. Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt. Bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht ist die Entwicklung einer Toxizität wahrscheinlicher. Caverject ist nicht für die pädiatrische Anwendung indiziert.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Trockenstechampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sympathomimetika können die Wirkung von Alprostadil vermindern.

Alprostadil kann die Wirkung von Antihypertensiva, Vasodilatoren, Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern verstärken.

Die Wirkungen von Alprostadil in Kombination mit anderen Behandlungsformen der erektilen Dysfunktion (z.B. Sildenafil) oder anderen erektionsinduzierenden Arzneistoffen (z.B. Papaverin) wurden nicht untersucht.

Solche Wirkstoffe sollten nicht in Kombination mit Caverject eingesetzt werden, da möglicherweise eine verlängerte Erektionsdauer ausgelöst werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

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

Ein Einfluss von Alprostadil auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen ist nicht zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen nach intrakavernöser Injektion waren Schmerzen im Penis, die mindestens einmal bei 30% der Patienten bzw. bei 11% der verabreichten Injektionen auftraten. Die Schmerzen waren in den meisten Fällen leicht bis mäßig und führten bei 3% der Patienten zu einem Abbruch der Behandlung.

Penisfibrosierung, einschließlich Penisdeviation, fibrotische Knötchen und IPP wurden bei 3% der Patienten, die an klinischen Studien teilnahmen, berichtet. In einer Selbstinjektionsstudie mit einer Anwendungsdauer bis zu 18 Monaten lag die Häufigkeit einer Penisfibrose bei ca. 8%.

Hämatome bzw. Ecchymosen an der Injektionsstelle, die aber eher auf die Injektionstechnik als auf die Wirkung von Alprostadil zurückzuführen waren, traten bei 3% bzw. 2% der Patienten auf.

Eine verlängerte Erektion, die 4 bis 6 Stunden anhielt, wurde von 4% der Patienten berichtet. Die Häufigkeit eines Priapismus (einer schmerzhaften Erektion, die länger als 6 Stunden andauert) lag bei 0,4%. In den meisten Fällen bildete sich diese spontan zurück.

Die folgende Tabelle fasst alle Nebenwirkungen zusammen, die aus klinischen Studien und seit Markteinführung bekannt sind. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 und < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pilzinfektionen, Erkältung	
Erkrankungen des Nervensystems			Benommenheit, Hypästhesie, Hyperästhesie	Schlaganfall
Augenerkrankungen			Mydriasis	
Herzkrankungen			Supraventrikuläre	Myokardischämie

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ und $< 1/100$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
			Extrasystolen	
Gefäßerkrankungen			Venöse Blutungen, Hypotonie, Vasodilatation, periphere Gefäßfunktionsstörungen, Venenerkrankungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem	Exanthem, Schweißsekretion, Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Blutungen aus der Harnröhre, Hämaturie, Dysurie, Pollakisurie, Harndrang	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen im Penis	Peyronie Krankheit (IPP), Penisdeviationen (einschließlich peniler Fibrose, Angulation und Fibroseknötchen), prolongierte Erektion	Priapismus, Beckenschmerzen, Hodenvergrößerung, Spermatozele, Schwellungen im Hodenbereich, Hodenödem, Hodenfunktions- störungen, Skrotumschmerzen, Erythem des Skrotums, Skrotumödeme, Schmerzen in den Hoden, Veränderungen des Skrotums, schmerzhafte Erektion, Balanitis, Phimose, Erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Hämatome an der Injektionsstelle, Ekchymosen	Hämorrhagie; Hämorrhagie, an der Injektionsstelle; Entzündungen; Entzündungen an der Injektionsstelle; Wärmegefühl an der Injektionsstelle; Ödeme an der Injektionsstelle; Schwellungen an der Injektionsstelle; Schmerzen an der Injektionsstelle;	

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 und < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
			Irritationen an der Injektionsstelle; Asthenie; Taubheitsgefühl an der Injektionsstelle; Ödeme; periphere Ödeme; Juckreiz an der Injektionsstelle	
Untersuchungen			Erhöhter Kreatininwert im Blut, Blutdrucksenkung, erhöhter Puls	

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

In klinischen Prüfungen mit Alprostadil wurde keine Überdosierung beobachtet. Sollte eine intrakavernöse Überdosierung mit Caverject auftreten, ist der Patient bis zum Abklingen möglicher systemischer Erscheinungen und/oder bis zum Eintreten der penilen Detumeszenz medizinisch zu überwachen. Eine symptomatische Behandlung möglicher systemischer Erscheinungen ist angezeigt.

Die Behandlung eines Priapismus (verlängerte Erektionsdauer) muss innerhalb von maximal 6 Stunden einsetzen. Als Initialtherapie wird eine penile Aspiration empfohlen. Dazu wird eine 19–21G Butterfly-Nadel aseptisch in das Corpus cavernosum gelegt und 20 – 50 ml Blut aspiriert, was zur Detumeszenz des Penis führen sollte. Falls notwendig, kann diese Vorgehensweise auf der Gegenseite des Penis wiederholt werden, bis eine Gesamtmenge von bis zu 100 ml Blut aspiriert wurde. Sollte dieses Vorgehen ohne Erfolg bleiben, wird die intrakavernöse Injektion eines alpha-Sympathomimetikums empfohlen. Obwohl die intrapenile Injektion eines Vasokonstriktors normalerweise kontraindiziert ist, gilt dies nicht für die Behandlung des Priapismus; beim Einsatz dieser Therapieoption ist jedoch besondere Vorsicht geboten. Während der Behandlung sind Blutdruck und Pulsfrequenz kontinuierlich zu überwachen. Äußerste Vorsicht ist geboten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, unbehandelter Hypertonie, zerebraler Ischämie und bei Patienten unter Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern. Im letzteren Fall sollte eine geeignete Einrichtung zur Behandlung einer hypertensiven Krise zur Verfügung stehen. 0,5 bis 1,0 ml einer Phenylephrin-Lösung (200 µg/ml) sollten alle 5 bis 10 Minuten injiziert werden. Alternativ kann eine 20 µg/ml Epinephrin-Lösung zur Anwendung kommen. Falls erforderlich, ist danach nochmals eine Aspiration von Blut durch die gleiche Butterfly-Nadel vorzunehmen. Die maximale Dosis von Phenylephrin liegt bei 1 mg, bzw. 100 µg Epinephrin (5 ml der Lösung). Als Alternative kann auch Metaraminol eingesetzt werden, jedoch ist zu beachten, dass hier schwerwiegende hypertensive Krisen berichtet wurden. Sollte der Priapismus auch damit nicht behebbar sein, ist rasch ein chirurgisches Vorgehen (einschließlich einer möglichen Shuntoperation) erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei erektiler Dysfunktion, ATC-Code: G04BE01

Alprostadil ist die natürlich auftretende Form des Prostaglandin E₁ (PGE₁). Es besitzt eine Vielzahl pharmakologischer Wirkungen; Vasodilatation und Hemmung der Thrombozytenaggregation zählen zu den bedeutsamsten Effekten. Bei den meisten untersuchten Tierspezies relaxiert Alprostadil in vitro den M. retractor penis und das Corpus cavernosum urethrae. Am isolierten menschlichen Gewebe zeigt es in vitro ebenfalls relaxierende Wirkung auf das Corpus cavernosum und spongiosum sowie auf die kavernen arteriellen Gefäße, die zuvor mit Prostaglandin F_{2α} oder Phenylephrin kontrahiert wurden. Bei Affen (*Macaca nemestrina*) steigert Alprostadil in vivo die kavernöse arterielle Durchblutung. Sowohl Ausmaß als auch Dauer der Relaxation der glatten Schwellkörpermuskulatur waren in diesem Tiermodell dosisabhängig.

Die erektile Wirkung von Alprostadil beruht auf einer Relaxation der trabekulären glatten Muskulatur und einer Dilatation der kavernen Arterien. Dies führt zu einer Ausdehnung der lakunären Räume und zu einer Blutabflussbehinderung durch Kompression der kavernen Venen gegen die Tunica albuginea, was auch als veno-okklusiver Mechanismus bezeichnet wird. Die Erektion setzt üblicherweise 5 - 15 Minuten nach Injektion ein. Die Dauer ist dosisabhängig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Für die Behandlung der erektilen Dysfunktion wird Alprostadil in die Corpora cavernosa injiziert.

Verteilung:

Nach intrakavernöser Injektion von 20 µg Alprostadil steigen die mittleren Plasmakonzentrationen etwa 5 Minuten nach Injektion auf das 22-fache der endogenen Ausgangswerte. Innerhalb von 2 Stunden nach Injektion fällt die Alprostadilkonzentration dann auf Werte des endogenen Spiegels zurück. Alprostadil wird im Plasma primär an Albumin (zu 81%) und in geringerem Maß an die α-Globulin-IV-4-Fraktion (55%) gebunden. Es wurde keine signifikante Bindung an Erythrozyten oder Leukozyten beobachtet.

Biotransformation:

Alprostadil wird schnell zu Verbindungen metabolisiert, die vor der Ausscheidung noch weiter umgewandelt werden. Nach intravenöser Administration werden ca. 80% des zirkulierenden Alprostadil primär durch Beta- und Omegaoxidation während einer einzigen Lungenpassage metabolisiert. Dadurch wird Alprostadil, das nach intrakavernöser Injektion in den systemischen Kreislauf gelangt, rasch metabolisiert. Die primären Metaboliten von Alprostadil sind 15-keto-PGE₁, 15-keto-13,14-dihydro-PGE₁ und 13,14-dihydro-PGE₁. Im Gegensatz zu den biologisch nahezu inaktiven 15-keto-PGE₁ und 15-keto-13,14-dihydro-PGE₁ vermag 13,14-dihydro-PGE₁ den Blutdruck zu senken und die Plättchenaggregation zu inhibieren. Die Plasmakonzentration des hauptsächlich zirkulierenden Metaboliten (15-keto-13,14-dihydro-PGE₁) stieg 10 Minuten nach Injektion auf das 34-fache des endogenen Ausgangswertes an und fiel 2 Stunden nach Injektion auf den Ausgangswert zurück. Die Plasmakonzentrationen von 13,14-dihydro-PGE₁ stiegen 20 Minuten nach der Injektion auf das 7-fache an.

Elimination:

Die Metaboliten von Alprostadil werden vorzugsweise renal ausgeschieden, wobei nahezu 90% einer intravenös gegebenen Dosis innerhalb von 24 Stunden im Urin nachweisbar sind. Die weitere Ausscheidung erfolgt über die Faeces. Eine Retention von Alprostadil oder seinen Stoffwechselprodukten im Gewebe ist nach intravenöser Anwendung nicht nachweisbar. Bei gesunden Probanden wurde zwischen 70% und 90% des zirkulierenden Alprostadils in einem first-pass Effekt in der Lunge metabolisiert, was in einer kurzen Eliminationshalbwertszeit von unter 1 Minute resultierte.

Pharmakokinetik bei Subpopulationen

Nieren- oder Leberinsuffizienz: Das bestimmende Kriterium für die systemische Ausscheidung von Alprostadil ist der first-pass-Stoffwechsel in der Lunge. Obwohl keine Daten zur Pharmakokinetik von Alprostadil bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz vorliegen, ist ein wesentlicher Einfluss durch Veränderungen der renalen oder hepatischen Funktion auf die Pharmakokinetik von Alprostadil nicht zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Wirkungen wurden nur bei Dosierungen beobachtet, die die für den Menschen empfohlene Maximaldosis extrem überschreiten. Sie besitzen nur geringe klinische Relevanz.

Subkutane Dosierungen von Alprostadil bis zu 0,2 mg/kg KG/Tag hatten keine Auswirkungen auf die Reproduktionsfunktion männlicher Ratten.

Standardprüfungen zur Genotoxizität zeigten kein mutagenes Potential für Alprostadil.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trockenstechampulle: Lactose-Monohydrat, Natriumcitrat Dihydrat, Alfadex, Salzsäure-Lösung und Natriumhydroxidlösung zur pH-Einstellung

Lösungsmittelspritze: Benzylalkohol (E1519), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die gebrauchsfertige Lösung von Caverject darf nur einmal angewendet werden; Restmengen sind zu verwerfen.

Bei Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Injektionslösung im Originalbehältnis ist eine physikalische, chemische und mikrobiologische Stabilität für 24 Stunden bei Raumtemperatur (Nicht über 25°C) gegeben.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Glas-Durchstechflasche Typ I (Ph.Eur.) mit einem Brombutyl-Gummi-Stopfen und Aluminiumversiegelung

1 Lösungsmittelspritze zu 1 ml

2 Injektionsnadeln (30GA ½ und 22GA 1-½)

2 Alkoholtupfer

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Alprostadil liegt als Trockensubstanz in einer 5 ml Durchstechflasche vor. Zur Herstellung der Injektionslösung wird das in der Spritze enthaltene Lösungsmittel mittels der beiliegenden 22GA 1-½ Nadel zugesetzt. Die Durchstechflasche wird nun so lange geschüttelt, bis der Wirkstoff völlig gelöst ist. Die

resultierende Lösung enthält 10 µg bzw. 20 µg Alprostadil, 173 mg Lactose-Monohydrat und 47,3 µg Natriumcitrat Dihydrat. In die rekonstituierte Alprostadil-Lösung dürfen keine zusätzlichen Substanzen eingebracht werden.

Die erforderliche Dosis wird der Durchstechflasche für Volumina zwischen 0,125 ml und 1 ml entsprechend 1,25 µg bis 10 µg Alprostadil bzw. 2,5 µg bis 20 µg Alprostadil, mittels der Lösungsmittelspritze entnommen. Die Injektion erfolgt mit der beige packten oder einer anderen geeigneten 30GA ½ Nadel. Die Applikation muss unter sterilen Bedingungen erfolgen, die Injektionsstelle ist vor dem Einstich zu säubern und zu desinfizieren. Zu diesem Zweck liegen der Packung alkoholische Tupfer bei.

Es dürfen nur klare, farblose Lösungen, welche frei von Schwebstoffen sind, verwendet werden.

In der Gebrauchsinformation werden die Herstellung der Lösung und die Handhabung bei der Injektion ausführlich beschrieben.

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. ZULASSUNGSNUMMERN

Caverject 10 µg: 1-21076

Caverject 20 µg: 1-21075

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

09/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.