

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caverject Dual 10 µg - Zweikammerzylinderampullen

Caverject Dual 20 µg - Zweikammerzylinderampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Zylinderampulle zu 0,5 ml setzt eine Maximaldosis von 10 µg bzw. 20 µg Alprostadil frei.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Benzylalkohol 8,9 mg/ml.

Natriumcitrat, Natriumhydroxid (0,034 mg/ml Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Eine Zweikammerzylinderampulle aus Glas enthält ein weißes lyophilisiertes Pulver und Lösungsmittel zur Rekonstitution.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Caverject ist nicht für die Anwendung bei Kindern bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 Benzylalkohol).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Art der Anwendung

Caverject Dual wird mit der mitgelieferten 29G½-Nadel direkt intrakavernös appliziert. Die Injektionsstelle liegt bevorzugt dorsolateral im proximalen Drittel des Penischaftes. Der Einstich in sichtbare Venen sollte vermieden werden. Die Einstichstellen und Penisseiten müssen bei jeder Anwendung gewechselt werden.

Die ersten Injektionen von Caverject Dual 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 Dosisadaptation notwendig sein könnten.

Die Dosierung von Caverject Dual 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.

Die Zweikammerzylinderampulle ist so konstruiert, dass eine Einzeldosis in ¼-Stufen der angegebenen Dosis eingestellt werden kann. Höhere Dosierungen als 40 µg Alprostadil sollten nicht verabreicht werden. Folgende Dosen Alprostadil können mit Caverject Dual appliziert werden:

<i>Präsentation</i>	<i>verfügbare Dosis</i>
Caverject Dual 10 µg	2,5 / 5 / 7,5 / 10 µg
Caverject Dual 20 µg	5/ 10/ 15/ 20 µg

Behandlung

Die Initialdosis Alprostadil für die erektile Dysfunktion aufgrund von vaskulären, psychogenen oder gemischten Ursachen ist 2,5 µg. Die zweite Dosis sollten 5 µg sein, falls es nur zu einem partiellen Ansprechen kommt und 7,5 µg, falls keine Reaktion eintritt. Nachfolgend sollte eine stufenweise Erhöhung der Dosis in 5 bis 10 µg-Schritten erfolgen, bis eine optimale Dosis gefunden wurde. Falls es zu keinem Ansprechen auf die verabreichte Dosis kommt, kann die nächst höhere Dosis innerhalb einer Stunde gegeben werden. Falls eine Reaktion erfolgt, darf die nächste Dosis frühestens einen Tag später verabreicht werden.

Für Patienten mit einer erektilen Dysfunktion aufgrund neurogener Ursache, die eine Dosis unter 2,5 µg benötigen, sollte eine Dosistitrierung mit Caverject (Trockenstechampulle mit Lösungsmittelspritze) in Betracht gezogen werden. Zeigt eine Startdosis von 1,25 µg kein Ansprechen, sollte die zweite Dosis 2,5 µg betragen. Abgesehen von der Initialdosis (1,25 µg) ist es möglich, sowohl mit Caverject Dual als auch mit Caverject (Trockenstechampulle mit Lösungsmittelspritze) in ähnlichen Stufen wie bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion aufgrund nicht-neurogener Ursachen zu titrieren.

Caverject Dual darf maximal 1 mal täglich und nicht häufiger als 3 mal wöchentlich angewendet werden.

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 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 Dual darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erkrankungen wie Sichelzellanämie oder -anlage, multiplem Myelom oder Leukämie, aufgrund derer sie zur Entwicklung eines Priapismus neigen könnten.
- anatomischen Deformationen des Penis, wie Penisdeviation, Schwellkörperfibrosierung, Phimose oder Induratio penis plastica (IPP; Peyronie Krankheit).
- Penisprothese.

Caverject Dual darf nicht bei Männern angewendet werden, für die eine sexuelle Aktivität kontraindiziert ist

(z.B. Patienten mit schweren Herzerkrankungen).

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 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. 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, cavernosale Fibrose, fibrotische Knötchen und IPP können infolge der intrakavernösen Anwendung von Caverject Dual 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, sollte die Behandlung mit Caverject Dual abgebrochen werden.

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 Dual 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 Dual gleichzeitig mit anderen Mitteln zur Behandlung der erektilen Dysfunktion einzusetzen (siehe 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 Dual ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Alle in der Spritze verbleibenden Reste sowie sämtliches gebrauchtes Injektionsmaterial müssen gemäß Bestimmungen entsorgt werden.

Caverject Dual 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 Nadelbruchs 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.

Benzylalkohol

Caverject Dual enthält Benzylalkohol, der Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen kann.

Wenn die Anwendung des Arzneimittels erforderlich ist, muss die kombinierte tägliche metabolische Belastung mit Benzylalkohol aus allen Quellen berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, da das Risiko einer Akkumulation und nachfolgender Toxizität besteht (metabolische Azidose).

Das Arzneimittel ist ausschließlich zur intrakavernösen Injektion bestimmt. Eine intravenöse Verabreichung des Konservierungsmittels Benzylalkohol wurde mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen und Todesfällen bei pädiatrischen Patienten, einschließlich Neugeborenen in Verbindung gebracht („Gaspingsyndrom“). Die Mindestmenge Benzylalkohol, bei der es zu einer Toxizität kommen kann, ist nicht bekannt.

Bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht könnte die Wahrscheinlichkeit einer Toxizität erhöht sein. Caverject Dual ist nicht für die Anwendung bei Kindern bestimmt.

Natrium

Caverject Dual enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro Ampulle, 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 Arzneimitteln (z.B. Papaverin) wurden nicht untersucht. Solche Arzneimittel 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 das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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 Selbstinjektion-Studie mit einer Anwendungsdauer

bis zu 18 Monaten lag die Häufigkeit einer Penisfibrose bei ca. 8%.

Hämatome bzw. Ekchymosen an der Injektionsstelle, die aber eher auf die Injektions-technik 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle fasst alle Nebenwirkungen zusammen, die aus klinischen Studien und seit Markteinführung bekannt sind. Häufigkeiten sind: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1000$ und $< 1/100$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen werden innerhalb jeder Häufigkeitskategorie und Systemorganklasse nach abnehmendem medizinischen Schweregrad gelistet.

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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pilzinfektionen, Erkältung	
Erkrankungen des Nervensystems			Benommenheit, Hypästhesie, Hyperästhesie	Schlaganfall
Augenerkrankungen			Mydriasis	
Herzerkrankungen			Supraventrikuläre Extrasystolen	Myokardischämie
Gefäßerkrankungen			Venöse Blutungen, Hypotonie, Vasodilatation, periphere Gefäßfunktionsstörungen, Venenerkrankungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Exanthem, Schweißsekretion, Pruritus, Erythem	
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, Hodenfunktionsstörungen, Skrotumschmerzen, Erythem des Skrotums,	

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)
			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; Irritationen an der Injektionsstelle; Asthenie; Taubheitsgefühl an der Injektionsstelle; Ödeme; periphere Ödeme; Juckreiz an der Injektionsstelle	
Untersuchungen			Erhöhter Kreatininwert im Blut, Blutdrucksenkung, erhöhter Puls	

Benzylalkohol kann Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen.

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 Dual 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 bis 21G Butterfly-Nadel aseptisch in das Corpus cavernosum gelegt und 20 bis 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: G04B E01

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 kavernösen arteriellen Gefäße, die zuvor mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 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 kavernösen Arterien. Dies führt zu einer Ausdehnung der lakunären Räume und zu einer Blutabflussbehinderung durch Kompression der kavernösen 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

Caverject Dual enthält Alprostadil als Wirkstoff in einem Komplex mit Alfadex. Bei Rekonstitution dissoziiert dieser Komplex sofort in Alprostadil und Alfadex. Daher ist die Pharmakokinetik von Alprostadil in Caverject Dual mit jener von Caverject (Trockenstechampulle mit Lösungsmittelspritze) identisch.

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.

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 Leberfunktionsstörung 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 oder Alprostadil/Alfadex.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Lactose-Monohydrat
Natriumcitrat
Alfadex
Salzsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)

Lösungsmittel: Benzylalkohol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Arzneimittels in der Verkaufspackung:

36 Monate

Haltbarkeit des Arzneimittels nach Rekonstitution:

Chemische und physikalische Stabilität wurde bei 25°C für 24 Stunden nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zwei oder zehn* Zylinderampullen aus klarem Borosilikatglas, Typ I, (Ph.Eur.), die in zwei Kammern geteilt und mit einem Stopfen aus Brombutylgummi verschlossen sind. Die Zylinderampulle ist mit einer Aluminiumkappe versiegelt, die eine Brombutylgummischeibe enthält.

Zusätzlich zwei oder zehn* 29G Injektionsnadeln.

Vier oder zwanzig* Säckchen mit Isopropyl-Reinigungs-Tupfern.

* Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Gebrauchsanweisung

Zur Herstellung der Lösung wird die Nadel auf die Zweikammerzylinderampulle gesteckt und im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag gedreht. Dann wird die äußere Schutzkappe der Nadel entfernt. Der Kolben wird im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag gedreht, um das Alprostadilpulver zu lösen. Die Zylinderampulle wird zweimal um 180° gekippt, um sicherzustellen, dass die Lösung gut gemischt ist. Die Lösung sollte klar aussehen. Die Spritze wird aufrecht gehalten, die verbliebene Schutzkappe vorsichtig von der Nadel abgezogen und der Kolben ganz eingedrückt. Einige Tropfen treten aus der Spitze der Nadel aus. Der Kolben wird im Uhrzeigersinn gedreht, um die gewünschte Dosis einzustellen.

Die Herstellung der Lösung, die Reinigung der Einstichstelle und die Handhabung bei der Injektion sind in der Gebrauchsinformation 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 Dual 10 µg: 1-24273

Caverject Dual 20 µg: 1-24274

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. November 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juli 2010

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

2 Stück