

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

CAVERJECT® 10 µg

CAVERJECT® 20 µg

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Caverject 10 µg: 1 Durchstechflasche mit 194,5 mg Pulver enthält 11,9 µg (Mikrogramm) Alprostadil. 1 ml gebrauchsfertige Injektionslösung enthält 10 µg (Mikrogramm) Alprostadil.

Caverject 20 µg: 1 Durchstechflasche mit 194,8 mg Pulver enthält 23,2 µg (Mikrogramm) Alprostadil. 1 ml gebrauchsfertige Injektionslösung enthält 20 µg (Mikrogramm) Alprostadil.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Caverject enthält 8,4 mg Benzylalkohol pro ml Lösungsmittel, entsprechend 8,4 mg/ml Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 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.

Caverject darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Allgemeine Information

Caverject wird mit der mitgelieferten 30G-Injektionsnadel direkt intrakavernös appliziert. Die Injektionsstelle liegt bevorzugt dorso-lateral im proximalen Drittel des Penischafts. Der Einstich in sichtbare Venen sollte vermieden werden. Die Einstichstellen und Penisseiten müssen bei jeder Anwendung gewechselt werden.

Die ersten Injektionen sowie die Einstellung auf die optimale individuelle Dosis von Caverject müssen durch den Arzt erfolgen.

Nach sorgfältiger Anleitung und Übung in der Arztpraxis bzw. Klinik kann der Patient Alprostadil zu Hause selbst injizieren. Es wird empfohlen, dass die Patienten regelmäßig nachbeobachtet werden (z. B. alle 3 Monate), insbesondere zu Beginn der Selbstinjektionstherapie, weil in dieser Phase gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorgenommen werden muss.

Bei allen Patienten, bei denen die Fähigkeit, sicher Selbstinjektionen durchzuführen, eingeschränkt ist, z. B. Patienten mit eingeschränkter manueller Fähigkeit, ausgeprägter Sehschwäche oder ausgeprägter Adipositas, kann die Partnerin des Patienten angeleitet werden, die Injektionen durchzuführen.

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

#### Initiale Titration in der Arztpraxis

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. Es wird empfohlen, die Dosis so zu wählen, dass die Erektion nicht länger als 1 Stunde anhält. Falls die Erektion länger anhält, muss die Dosis reduziert werden. Die Mehrheit der Patienten zeigt eine ausreichende Reaktion auf Dosen, die zwischen 5 µg und 20 µg liegen.

Hält eine Erektion länger als 1 Stunde an, sollten Gegenmaßnahmen eingeleitet werden, bevor der Patient die Klinik oder die Praxis verlässt, um dem Risiko eines Priapismus vorzubeugen (siehe auch Abschnitt 4.9). Zum Zeitpunkt, an dem der Patient die Klinik oder die Praxis 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. Während der Titration sollten innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als zwei Dosen verabreicht werden.

#### Behandlung

Die Anfangsdosis Alprostadil für die erektile Dysfunktion aufgrund neurogener Ursachen ist 1,25 µg. Zeigt eine Anfangsdosis von 1,25 µg kein Ansprechen, sollte die zweite Dosis 2,5 µg betragen. Falls keine Reaktion eintritt, sollte die dritte Dosis 5 µg betragen. Nachfolgend sollte eine stufenweise Erhöhung der Dosis in 2,5- bis 5-µg-Schritten erfolgen, bis eine optimale Dosis gefunden wurde.

Die Anfangsdosis Alprostadil für die erektile Dysfunktion aufgrund von vaskulären, psychogenen oder gemischten Ursachen ist 2,5 µg. Die zweite Dosis sollte 5 µg betragen, 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.

Einzelheiten entnehmen Sie bitte dem Dosierungsschema.

#### Dosierungsschema

	<b>Neurogene Ursachen</b> (z. B. Rückenmarkverletzungen)	<b>Vaskuläre, psychogene oder gemischte Ursachen</b>
Anfangsdosis	1,25 µg (0,125 ml Caverject 10 µg)	2,5 µg (0,25 ml Caverject 10 µg)
2. Dosis	2,5 µg (0,25 ml Caverject 10 µg)	<u>Teilweises Ansprechen:</u> 5 µg (0,5 ml/ 0,25 ml Caverject 10 µg/ 20 µg) <u>Kein Ansprechen:</u> 7,5 µg (0,75 ml Caverject 10 µg)
3. Dosis	5 µg (0,5 ml/ 0,25 ml Caverject 10 µg/ 20 µg)	
Weitere Dosissteigerungsrate bis zur optimalen Dosierung	2,5 bis 5 µg (0,25 ml bis 0,5 ml Caverject 10 µg oder 0,25 ml Caverject 20 µg)	5 bis 10 µg (0,5 ml bis 1,0 ml Caverject 10 µg oder 0,25 ml bis 0,5 ml Caverject 20 µg)

#### Applikation von Dosen über 20 µg Alprostadil

Dosen von mehr als 20 µg sollten ein Injektionsvolumen von 2 ml nicht überschreiten.

30 µg = 1 ml Caverject 10 µg + 1 ml Caverject 20 µg

40 µg = 2 x 1 ml Caverject 20 µg

Höhere Dosen als 40 µg Alprostadil dürfen nicht verabreicht werden.

Falls es zu keinem Ansprechen auf die verabreichte Dosis kommt, kann die nächsthöhere Dosis innerhalb 1 Stunde gegeben werden. Falls eine Reaktion erfolgt, darf die nächste Dosis frühestens 24 Stunden später verabreicht werden. Caverject darf maximal einmal täglich und nicht häufiger als dreimal wöchentlich angewendet werden.

#### Hilfsmittel zur Diagnostik der Ätiologie

##### Patienten ohne Hinweis auf eine neurogene Dysfunktion

10 µg 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 erektiler Dysfunktion aufgrund einer neurologischen Erkrankung oder Trauma liegt die empfohlene Startdosis für das diagnostische Verfahren bei 2,5 µg Alprostadil. Diese Anfangsdosis wird so lange erhöht, bis eine volle Erektion erreicht ist. Eine Dosis von 10 µg darf nicht überschritten werden.

Nach der Anwendung von Caverject sollte der Patient so lange unter Beaufsichtigung bleiben, bis sich die Erektion zurückgebildet hat.

#### Gebrauchsanweisung

Die gebrauchsfertige Injektionslösung wird durch Einspritzen des Lösungsmittels (1 ml) aus der Fertigspritze in die Durchstechflasche mit Pulver und anschließendes Lösen hergestellt. Es dürfen keine weiteren Bestandteile hinzugefügt werden.

Für Dosen über 20 µg werden 2 Durchstechflaschen Caverject benötigt. Nach dem Auflösen werden die Fertigspritzen von den Durchstechflaschen entfernt, die langen Nadeln (22G1½) verbleiben jedoch in den Gummistopfen. Eine 2-ml-Spritze wird dann auf die steckenden Nadeln aufgesetzt und nacheinander die entsprechende Menge Lösung aufgenommen, bis die Gesamtdosis Caverject erreicht ist.

Vor der Anwendung sollen Injektionslösungen visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Es dürfen nur klare, farblose Lösungen, welche frei von sichtbaren Partikeln oder Schwebstoffen sind, verwendet werden.

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

#### 4.3 Gegenanzeigen

Caverject ist kontraindiziert:

- bei Überempfindlichkeit gegen Alprostadil, Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten, die aufgrund von Erkrankungen wie Sichelzellanämie oder deren klinischem Erscheinungsbild, multiplen Myelom oder Leukämie eine Prädisposition zu Priapismus haben,

- bei Patienten mit anatomischen Deformationen des Penis, wie Penisdeviation, Schwellkörperfibrose, Phimose oder Induratio penis plastica (IPP, Peyronie-Krankheit),
- bei Patienten mit einer Penisprothese.

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

Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen bei Patienten unter 18 oder über 80 Jahren vor.

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

Zugrunde liegende behandelbare medizinische Ursachen der erektilen Dysfunktion sollten vor der Behandlung mit Caverject diagnostiziert und behandelt werden.

##### Priapismus

Eine prolongierte Erektion und/ oder Priapismus können nach intrakavernöser Applikation von Alprostadil auftreten. Um dieses Risiko zu minimieren sollte die niedrigste wirksame Dosis gewählt werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihrem Arzt sofort jede Erektion zu melden, die 4 Stunden oder länger anhält. Falls sie ihren behandelnden Arzt nicht erreichen, sollten sie sich an eine Klinik mit urologischer Abteilung wenden. Die Behandlung einer prolongierten Erektion sollte innerhalb von maximal 6 Stunden beginnen und gemäß der gängigen medizinischen Praxis erfolgen (siehe Abschnitt 4.9). Verlängerte Erektionen können, wenn sie nicht behandelt werden, das erektile Gewebe des Penis schädigen und zu einer irreversiblen erektilen Dysfunktion führen.

Bei Patienten mit anatomischen Deformationen des Penis, wie z. B. Penisdeviation, Phimose, Schwellkörperfibrose, IPP oder Plaques, ist eine schmerzhafte Erektion wahrscheinlicher.

##### Penisfibrose

Eine Penisfibrose, Penisdeviation eingeschlossen, Schwellkörperfibrose, fibrotische Knötchen und IPP können infolge der intrakavernösen Anwendung von Caverject auftreten. Das Risiko einer Fibrose kann bei längerer Behandlungsdauer erhöht sein. Kontrollen des Patienten, die eine sorgfältige Untersuchung des Penis einschließen, sind regelmäßig durchzuführen, um Anzeichen einer Penisfibrose oder einer IPP zu erkennen. Patienten, die eine Penisdeviation, Schwellkörperfibrose oder eine IPP entwickeln, sollten die Behandlung mit Caverject nicht weiter fortführen.

##### Antikoagulanzen

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

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.

##### Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen

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

Caverject ist bei Patienten mit transitorisch-ischämischen Attacken in der Vorgeschichte oder mit instabiler Herz-Kreislauf-Erkrankung mit höchster Vorsicht und nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

Sexuelle Stimulation und Geschlechtsverkehr können bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, dekompensierter Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankung zu Herz- und Lungenproblemen führen. Bei solchen Patienten ist bei der Anwendung von Caverject sowie bei sexueller Aktivität Vorsicht geboten.

##### Nadelbruch

Caverject wird mit einer sehr feinen Nadel appliziert. Bei diesem Nadeltyp besteht das Risiko von Nadelbruch.

Es sind Fälle von Nadelbruch berichtet worden, bei denen ein Teil der Nadel im Penis verblieben ist, einige davon mit Krankenhausaufenthalt und chirurgischer Entfernung.

Eine sorgfältige Einweisung des Patienten in die richtigen Handhabungs- und Injektionstechniken trägt zur Senkung des Nadelbruchrisikos bei.

Der Patient muss angewiesen werden, verbogene Nadeln nicht zu verwenden und auch nicht zu versuchen, verbogene Nadeln gerade zu biegen. Die Nadel muss von der Spritze genommen und entsorgt werden, und es ist eine ungebrauchte, sterile Nadel an der Spritze anzubringen.

##### Weitere Hinweise

Alprostadil ist nicht zur gleichzeitigen Verabreichung mit anderen Substanzen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion vorgesehen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen oder Suchterkrankungen in der Anamnese sollte die potenzielle Gefahr eines Missbrauchs von Caverject in Betracht gezogen werden.

##### Angaben zu sonstigen Bestandteilen

##### Benzylalkohol

Caverject enthält Benzylalkohol (siehe Abschnitt 2). Das Konservierungsmittel Benzylalkohol kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

Falls die Anwendung einer benzylalkoholhaltigen Verabreichungsform von Caverject erforderlich ist, ist es 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 intrakavernösen Injektion indiziert. Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei pädiatrischen Patienten einschließlich Neugeborenen („Gasping-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.

#### Natrium

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung anderer Substanzen, die ebenfalls zu einer Erektion führen, wie z. B. Papaverin oder Alpharezeptorenblocker, kann zu einer Verlängerung der Erektion führen. Diese Substanzen sollten deshalb nicht gleichzeitig mit Caverject angewendet werden.

Sympathomimetika können die Wirkung von Alprostadil vermindern.

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

Die Wirkungen von Alprostadil in Kombination mit anderen Behandlungsformen der erektilen Dysfunktion (z. B. Sildenafil) wurden nicht speziell untersucht. Diese Wirkstoffe sollten nicht in Kombination mit Caverject eingesetzt werden, da möglicherweise eine verlängerte Erektionsdauer ausgelöst werden kann.

Die Wirkung der Kombination von Caverject mit Phosphodiesterase-5-Hemmern, Apomorphin oder intraurethral appliziertem Alprostadil ist zurzeit nicht bekannt.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. In Einzelfällen sind Effekte auf den Kreislauf, wie z. B. kurzzeitige Blutdrucksenkung und/ oder Schwindel nach intrakavernöser Injektion von Caverject zu beobachten. Die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen können dadurch bis zu 30 Minuten nach Anwendung beeinträchtigt sein.

### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Auflistung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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)

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

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

Hämatome bzw. Ekchymosen 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.

Prolongierte Erektion (eine Erektion von 4 bis 6 Stunden Dauer) trat bei 4 % der Patienten auf. Priapismus (eine schmerzhafte Erektion von mehr als 6 Stunden Dauer) trat bei 0,4 % der Patienten auf. 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.

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		Pilzinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
		Vasovagale Reaktionen, Hypästhesie (systemisch), Taubheitsgefühl im Penis, erhöhte Penisempfindlichkeit, Hyperästhesie, Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope, Präsynkope	Schlaganfall
<b>Augenerkrankungen</b>			
		Mydriasis	
<b>Herzerkrankungen</b>			
		Supraventrikuläre Extrasystolen	Myokardischämie
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
		Hypotonie, Vasodilatation, periphere Gefäßerkrankung, Venenerkrankungen, vasogene erektile Dysfunktion, Kreislaufstörungen	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
		Übelkeit, trockener Mund	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			
	Erythem	Ausschlag, Pruritus, Skrotumerythem, Hyperhidrose, Exantheme	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
	Muskelkrämpfe	Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe in den Beinen	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			
		Urethralblutung, Hämaturie, Dysurie, Pollakisurie, Harndrang	
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			
Penisschmerzen	Penisfibrose inkl. Peyronie-Krankheit, Erkrankungen des Penis (Penisdeviation), fibrotische Knötchen, verlängerte Erektion	Priapismus, Erektionsstörungen, Beckenschmerzen, schmerzhafte Erektion, Hodenschmerzen, Erkrankungen des Skrotums, Penisirritation, Balanitis, Skrotumödem, Wärmegefühl im Penis, Hodenerkrankung, Ejakulationsstörungen, Skrotumschmerzen, Skrotumerythem, Hodenödem, Spermatozele, Hodenschwellung, Hodenmasse, Wärmegefühl an den Hoden	
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>			
		Phimose	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
	Hämatom oder Ekchymose an der Injektionsstelle	Blutung an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Asthenie, Juckreiz an der Injektionsstelle, Irritation, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Wärmegefühl an der Injektionsstelle, Entzündung, Ödem, peripheres Ödem	
<b>Untersuchungen</b>			
		Erniedrigter Blutdruck, Hämaturie, erhöhte Pulsfrequenz, erhöhte Serumkreatininwerte	

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 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 (prolongierte Erektion) muss innerhalb von maximal 6 Stunden einsetzen. Als Initialtherapie wird eine penile Aspiration empfohlen. Dazu wird eine 19G- bis 21G-Butterfly-Nadel aseptisch in das Corpus cavernosum gelegt und zwischen 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 Alphasymphomimetikums 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 dieselbe 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 hypertensive Krisen mit letalem Ausgang berichtet wurden. Sollte der Priapismus auch damit nicht beherrschbar sein, muss die weitere Behandlung in einem raschen chirurgischen Eingriff bestehen, der gegebenenfalls die Anlegung eines Shunts beinhaltet.

## 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 E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>). 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. An isoliertem 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<sub>2α</sub> oder Phenylephrin kontrahiert wurden. Bei Macaca-nemestrina-Affen 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 Blutflussbehinderung durch Kompression der kavernösen Venen gegen die Tunica albuginea, was auch als veno-okklusiver Mechanismus bezeichnet wird. Die Erektion setzt üblicherweise 5 bis 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 Alprostadil-Konzentration 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.

#### Metabolismus

Alprostadil wird schnell zu Verbindungen metabolisiert, die vor der Ausscheidung noch weiter umgewandelt werden. Nach intravenöser Gabe werden ca. 80 % des zirkulierenden Alprostadils 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-PGE<sub>1</sub>, 15-keto-13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> und 13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub>. Im Gegensatz zu den biologisch nahezu inaktiven 15-keto-PGE<sub>1</sub> und 15-keto-13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> vermag 13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> den Blutdruck zu senken und die Plättchenaggregation zu inhibieren. Die Plasmakonzentration des hauptsächlich zirkulieren-

den Metaboliten (15-keto-13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub>) stieg 10 Minuten nach Injektion auf das 34-fache des endogenen Ausgangswerts an und fiel 2 Stunden nach Injektion auf den Ausgangswert zurück. Die Plasmakonzentrationen von 13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> 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 wurden 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.

#### Besondere Populationen

**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 Dosen beobachtet, die die für den Menschen empfohlene Maximaldosis extrem überschreiten. Sie besitzen nur geringe klinische Relevanz.

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

Die Standardprüfungen zur Genotoxizität zeigten kein mutagenes Potenzial für Alprostadil.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Lactose-Monohydrat, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Alfadex, Salzsäure 10 %, Natriumhydroxid (Ph.Eur.)

#### Lösungsmittel

Benzylalkohol (E1519), Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Haltbarkeit des Arzneimittels in der Verkaufspackung

3 Jahre

#### Haltbarkeit nach Rekonstitution

Nach Auflösen des Wirkstoffs im Lösungsmittel soll die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Die Lösung darf nicht eingefroren werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### 1 Verkaufspackung enthält 10 Teilpackungen mit je:

- 1 Durchstechflasche mit 194,5 bzw. 194,8 mg Pulver
- 1 Fertigspritze mit 1 ml Lösungsmittel
- 2 Injektionsnadeln (30G und 22G1½)
- 2 Alkoholtupfern

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

Um eine Verletzung durch die Spritze zu vermeiden, nach Gebrauch immer die Schutzkappe auf die Nadel stecken.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH  
Friedrichstr. 110  
10117 Berlin  
Tel.: 030 550055-51000  
Fax: 030 550054-10000



## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Caverject 10 µg: 30671.01.00

Caverject 20 µg: 30671.00.00

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

30.07.1997/ 29.07.2009

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

spcde-3v23cj-pv-0