



CAVERJECT® IMPULS 10 µg/- 20 µg

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

CAVERJECT® IMPULS 10 µg
CAVERJECT® IMPULS 20 µg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Zylinderampulle zu 0,5 ml enthält eine Maximaldosis von 10 µg bzw. 20 µg (Mikrogramm) Alprostadil.
Caverject Impuls enthält 8,9 mg Benzylalkohol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wurden keine klinischen Studien mit Caverject Impuls an Patienten unter 18 bzw. über 75 Jahren durchgeführt.

Allgemeine Information

Caverject Impuls wird mit der mitgelieferten 29-G-Injektionsnadel direkt intrakavernös appliziert. Die Injektionsstelle liegt bevorzugt dorsolateral 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 von Caverject Impuls 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.

Die Dosierung von Caverject Impuls 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.

Die Zweikammerzylinderampulle ist so konstruiert, dass eine Einzeldosis in 1/4-Stufen der angegebenen Dosis eingestellt werden kann. Höhere Dosen als 40 µg Alprostadil sollten nicht verabreicht werden. Folgende Dosen Alprostadil können mit Caverject Impuls appliziert werden:

Produkt	Verfügbare Dosis
Caverject Impuls 10 µg	2,5 µg/5 µg/7,5 µg/10 µg
Caverject Impuls 20 µg	5 µg/10 µg/15 µg/20 µg

a) Behandlung

Die Initialdosis Alprostadil für die erektilen 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-µg- bis 10-µg-Schritten erfolgen, bis eine optimale Dosis gefunden wurde. 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.

Wenn Patienten mit einer erektilen Dysfunktion aufgrund neurogener Ursachen eine Dosis unter 2,5 µg benötigen, sollte eine Dositration mit Caverject (Pulver und Lösungsmittel in der Durchstechflasche) 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 Impuls als auch mit Caverject (Pulver und Lösungsmittel in der Durchstechflasche) in ähnlichen Stufen wie bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion aufgrund nicht-neurogener Ursachen zu titrieren.

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

b) 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 darf zur Diagnostik eine Dosis von 10 µg nicht überschritten werden; eine Initialdosis von 5 µg ist wahrscheinlich ausreichend.

Hält eine daraufhin erfolgende 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 erschlaff sein.

Bei fehlendem erektilen Ansprechen während der Titrationsphase ist der Patient bezüglich systemischer Nebenwirkungen sorgfältig zu überwachen.

4.3 Gegenanzeigen

Caverject Impuls soll nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Alprostadil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; bei Patienten, die aufgrund von Erkrankungen wie Sichelzellanämie oder deren klinischem Erscheinungsbild, multiplem 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). Patienten mit einer Penisprothese dürfen nicht mit Caverject Impuls behandelt werden.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zugrunde liegende, behandelbare medizinische Ursachen der erektilen Dysfunktion sollten vor Beginn der Therapie mit Alprostadil festgestellt und behandelt werden.

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. Die Behandlung einer prolongierten Erektion sollte innerhalb von maximal 6 Stunden beginnen und gemäß der gängigen medizinischen Praxis erfolgen (siehe Abschnitt 4.9).

Bei Patienten mit anatomischen Deformationen des Penis, wie z. B. Penisdeviation, Phimose, Schwellkörperfibrose, IPP oder Plaques, ist eine schmerzhafte Erektion wahrscheinlicher. Eine Penisfibrose, Penisdeviation eingeschlossen, Schwellkörperfibrose, fibrotische Knötchen und IPP können infolge der intrakavernösen Anwendung von Caverject Impuls 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. Patienten, die eine Penisdeviation, Schwellkörperfibrose oder eine IPP entwickeln, sollten die Behandlung mit Caverject Impuls nicht weiter fortführen.

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

Caverject Impuls sollte bei Patienten mit transitorisch-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. Solche Patienten sollten Caverject Impuls mit Vorsicht anwenden, und sie sollten sexuelle Aktivitäten mit Vorsicht ausüben.

Eine gleichzeitige Anwendung von Caverject Impuls mit anderen Mitteln zur Behandlung der erektilen Dysfunktion ist nicht vorgesehen (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

Die gebrauchsfertige Lösung von Caverject Impuls ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Die Zweikammerzylinderampulle sowie alle in der Spritze verbleibende Reste müssen sorgfältig entsorgt werden.

Alprostadil steriles Pulver und Lösungsmittel (Zweikammerzylinderampulle) enthält Benzylalkohol, welcher Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen kann.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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) oder anderen erektionsinduzierenden Arzneistoffen (z. B. Papaverin) wurden nicht speziell untersucht.

Solche Wirkstoffe sollten nicht in Kombination mit Caverject Impuls 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

Es ist nicht zu erwarten, dass Alprostadil einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

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 Selbstinjektions-Studie mit einer Anwendungsdauer von 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.

Während der klinischen Studien und nach Markteinführung wurden Nebenwirkungen berichtet, die in der Tabelle auf Seite 3 aufgelistet sind. Die Häufigkeitsangaben 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). Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und abnehmendem Schweregrad angegeben.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Prüfungen mit Alprostadil wurde keine Überdosierung beobachtet. Sollte eine intrakavernöse Überdosierung mit Caverject Impuls 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 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 intravenöse 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 Herzkrankheit, 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 Anlage 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 E₁ (PGE₁). Es besitzt eine Vielzahl pharmakologischer Wirkungen; Vasodilatation und Hemmung der Thrombozytenaggregation zählen zu den bedeutsamsten Effekten. Bei den meisten untersuchten



Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pilzinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege	
Erkrankungen des Nervensystems			Hypästhesie, Hyperästhesie, Präsynkope	Schlaganfall
Augenerkrankungen			Mydriasis	
Herzkrankungen			Supraventrikuläre Extrasystolen	Myokardischämie
Gefäßerkrankungen			Venenerkrankungen, Hypotonie, periphere Gefäßerkrankung, Vasodilatation, venöse Blutung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, trockener Mund	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Erythem, Hyperhidrose, Hautausschlag, Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Hämaturie, Pollakisurie, Harndrang, Urethralblutung	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Penisschmerzen	Verlängerte Erektion, Peyronie-Krankheit, Peniserekrankungen (inkl. Penisfibrose, gekrümmter Penis und Fibroseknötchen)	Erektionsstörungen, Ejakulationsstörungen, Balanitis, schmerzhafte Erektion, Phimose, Priapismus, Hodenschmerzen, Erkrankungen des Skrotums, Skrotumerythem, Skrotumschmerzen, Spermatozele, Skrotumödem, Hodenfunktionsstörungen, Hodenschwellung, Hodenödem, Hodenmasse, Beckenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Hämatom oder Ekchymose an der Injektionsstelle	Asthenie; Blutung, Entzündung, Juckreiz, Schwellung, Ödeme, Wärmegefühl oder Irritation an der Injektionsstelle; Blutung, Entzündung, periphere Ödeme, Ödeme; Taubheitsgefühl oder Schmerzen an der Injektionsstelle	
Untersuchungen			Erniedrigter Blutdruck, erhöhte Pulsfrequenz, erhöhte Serumkreatininwerte	

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 $F_{2\alpha}$ 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 kavernen Arterien. Dies führt zu einer Ausdehnung der lakunären Räume und zu einer Blutflussbehinderung durch Kompression der kavernen 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

Caverject Impuls 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 Impuls mit jener von Caverject (Pulver und Lösungsmittel in der Durchstechflasche) 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 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 %) ge-

bunden. 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 Applikation 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 Thrombozytenaggregation 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-PGE₂ 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.

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.

Die Standardprüfungen zur Genotoxizität zeigten kein mutagenes Potenzial für Alprostadil oder Alprostadil/Alfadex.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Lactose-Monohydrat, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Alfadex, Salzsäure 1 %, Natriumhydroxid (Ph.Eur.)

Lösungsmittel

Benzylalkohol, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Arzneimittels in der Verkaufspackung

36 Monate

Haltbarkeit nach Rekonstitution

Die gebrauchsfertige Lösung bleibt chemisch und physikalisch 24 Stunden bei 25 °C stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- 2 bzw. 10 Zylinderampullen aus klarem Borosilikatglas, Typ I, (Ph.Eur.), die in 2 Kammern geteilt und mit einem Stopfen aus Brombutylkautschuk verschlossen sind. Die Zylinderampulle ist mit einer Aluminiumkappe versiegelt, die eine Brombutylkautschukscheibe enthält.
- 2 bzw. 10 Injektionsnadeln (29 G).
- 4 bzw. 20 Beutel mit Alkoholtupfern.

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 Injektionsnadel auf die Zweikammerzylinderampulle gesteckt und im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag gedreht. Dann wird die äußere Schutzhülle entfernt. Der Kolben wird im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag gedreht, um das Alprostadil-Pulver 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 Injektionsnadel abgezogen und der Kolben ganz eingedrückt. Einige Tropfen treten aus der Spitze der Injektionsnadel aus. Der Kolben wird im Uhrzeigersinn gedreht, um die gewünschte Dosis einzustellen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Caverject Impuls 10 µg: 51310.00.00
Caverject Impuls 20 µg: 51310.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. August 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin