

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

viridal® 10 µg
viridal® 20 µg
viridal® 40 µg

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

viridal 10 µg

Eine Doppelkammerkarpule mit 47,8 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält im Pulver:
10 µg Alprostadil

viridal 20 µg

Eine Doppelkammerkarpule mit 48,2 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält im Pulver:
20 µg Alprostadil

viridal 40 µg

Eine Doppelkammerkarpule mit 48,8 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält im Pulver:
40 µg Alprostadil

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Therapie der erektilen Dysfunktion des Erwachsenen aufgrund neurogener, vaskulärer, psychogener oder gemischter Ursachen.
- Als Hilfsmittel in der Diagnostik zur Abklärung einer erektilen Dysfunktion.

Des Weiteren dient das Arzneimittel zur Herbeiführung von Erektionen, die Voraussetzung für weiterführende diagnostische Verfahren sind, z. B. Doppler-Ultraschall (Duplexsonographie), Schwellkörpermessung (dynamische Cavernosometrie), falls diese nicht auf natürlichem Weg erreicht werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Therapie der erektilen Dysfunktion

Dosierung zu Behandlungsbeginn

Injektionen zu Behandlungsbeginn sowie Dosisanpassungen müssen vom behandelnden Arzt durchgeführt werden.

Die empfohlene Startdosis für Patienten mit erektiler Dysfunktion neurogener Genese liegt bei 1,25 µg Alprostadil (siehe Hinweise unter „Art der Anwendung“). Bei allen anderen Patienten sollte mit 2,5 µg Alprostadil begonnen werden. Es werden Titrationsschritte zwischen etwa 2,5 und 5 µg Alprostadil empfohlen.

Die meisten Patienten benötigen zwischen 10 und 20 µg Alprostadil pro Injektion, bei einigen Patienten sind eventuell auch höhere Dosierungen nötig.

Klinische Erfahrungen über die Anwendung von Alprostadil liegen bis 40 µg vor; diese Höchstdosis darf nicht überschritten werden und ist nur in seltenen Fällen notwendig.

Dosis in µg Alprostadil	Dosis in ml gebrauchsfertige Injektionslösung		
	<i>viridal</i> 10 µg	<i>viridal</i> 20 µg	<i>viridal</i> 40 µg
2,5 µg	0,25 ml	- *1	- *1
5 µg	0,5 ml	- *1	- *1
10 µg	1 ml	0,5 ml	- *1
20 µg	- *2	1 ml	0,5 ml
40 µg	- *3	- *3	1 ml

*1 Bitte *viridal* 10 µg anwenden

*2 Bitte *viridal* 20 µg anwenden

*3 Bitte *viridal* 40 µg anwenden

Dosierung für die therapeutische Behandlung zu Hause

Bevor der Patient beginnt, *viridal* selbst zu injizieren, muss er vom behandelnden Arzt gründlich in der Vorbereitung der Injektionslösung und in der Injektionstechnik unterrichtet werden. Auf keinen Fall sollte der Patient ohne präzise Anweisungen mit der Therapie zu Hause beginnen. Der Patient sollte ausschließlich die optimale individuelle Dosis injizieren, auf die er im Verlauf von Praxisterminen mit Injektionen nach dem o. g. Schema durch seinen behandelnden Arzt eingestellt wurde. Diese Dosierung sollte zu Hause zu einer nicht länger als 1 Stunde dauernden Erektion führen. Bei verlängerter Erektion zwischen 2 und 4 Stunden muss erneut eine Doseinstellung durch den behandelnden Arzt stattfinden. Die Behandlungshäufigkeit sollte bis zu 3 Injektionen pro Woche mit einem Intervall von mindestens 24 Stunden zwischen 2 Injektionen nicht überschreiten.

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

Diagnose der erektilen Dysfunktion

Injektionen zur Diagnoseabklärung sowie Dosisanpassungen müssen vom behandelnden Arzt durchgeführt werden. Der Arzt wird individuell eine geeignete Dosis, die eine erektile Reaktion für diagnostische Zwecke hervorruft, festlegen. Bei einer erektilen Dysfunktion neurogener Ursache ist die Startdosis 1,25 µg Alprostadil (= 0,125 ml *viridal* 10 µg). Bei allen anderen Patienten ist die empfohlene Startdosis 2,5 µg Alprostadil (= 0,25 ml *viridal* 10 µg). Diese Startdosis wird solange erhöht, bis eine volle Erektion erreicht wird.

Anderenfalls kann mit einer Injektion von 10 µg Alprostadil (= 1 ml *viridal* 10 µg oder 0,5 ml *viridal* 20 µg) begonnen werden. Zwischen den einzelnen Injektionen sollten mindestens 24 Stunden liegen, wobei die Anzahl der Injektionen auf 3 pro Woche beschränkt ist.

Höhere Dosierungen als 40 µg Alprostadil dürfen nicht verabreicht werden, da klinische

Erfahrungen in der Diagnostik nur bis 40 µg Alprostadil vorliegen.

Bei Dosierungen bis 10 µg Alprostadil steht *viridal 10 µg* zur Verfügung. Bei Dosierungen zwischen 10 µg und 20 µg Alprostadil ist *viridal 20 µg* anzuwenden und bei Dosierungen zwischen 20 µg und 40 µg Alprostadil steht *viridal 40 µg* zur Verfügung.

viridal 40 µg soll zur diagnostischen Prüfung nur dann angewendet werden, wenn *viridal* mit niedrigeren Wirkstoffstärken zu keiner oder nur zu einer unzureichenden Erektion geführt hat.

Art der Anwendung

Die gebrauchsfertige Injektionslösung muss unmittelbar vor der Anwendung frisch zubereitet werden. Nicht verbrauchte Injektionslösung ist zu verwerfen.

Die Injektion sollte unter hygienischen Bedingungen erfolgen, da es sonst zu Infektionen am Penis oder Corpus cavernosum kommen kann.

Vor der Injektion wird die Injektionsnadel auf die Spitze des Injektors aufgeschraubt. Die Karpule wird in den wiederverwendbaren Easy-Duo® Injektor eingelegt und durch Drehen des Gewindeteils des Stempels im Uhrzeigersinn fixiert. Nun muss das in der Karpule befindliche Pulver aufgelöst werden. Hierzu hält man den Injektor aufrecht, mit der Nadel nach oben zeigend und schiebt den Stempel nach vorne, bis sich die beiden grauen Stopfen der Karpule berühren. Dadurch gelangt die Natriumchloridlösung von der hinteren in die vordere Karpulen-Kammer, in der sich das Pulver befindet. Sobald dies vollständig aufgelöst ist, werden die größere äußere und die kleinere innere Schutzkappe von der Injektionsnadel abgezogen, die Karpule wird entlüftet und die korrekte vom Arzt vorgegebene Dosierung genau eingestellt. Hierfür drückt man den Stempel des Injektors vorsichtig nach oben, bis der obere Rand des vorderen Stopfens die verordnete Dosis auf der Skala erreicht hat.

Dann wird *viridal* in den rechten oder linken Schwellkörper des Penis injiziert. Sobald die Nadel in das Corpus cavernosum eingeführt ist, sollte die Injektion innerhalb von 5 bis 10 Sekunden leicht, mit geringfügigem Druck und ohne Widerstand durchzuführen sein. Ist dies nicht der Fall, muss die Position der Nadel geringfügig korrigiert werden. Die Injektionsstelle sollte für 2 bis 3 Minuten mit einem Tupfer abgedrückt werden. Eine Erektion wird sich nach ungefähr 5 bis 15 Minuten entwickeln.

Fehlinjektionen, d. h. subkutane Injektionen oder Injektionen an einer anderen als der empfohlenen Penisstelle, sind zu vermeiden, da *viridal* sonst nicht richtig wirken kann.

Hinweise

Es sollten regelmäßig Kontrolluntersuchungen vom behandelnden Arzt durchgeführt werden. Dabei ist dann zu entscheiden, ob eine Korrektur der Dosierung notwendig ist und wie lange die Behandlung fortgesetzt werden soll.

Injektionen zu Behandlungsbeginn, diagnostische Abklärungen sowie Dosisanpassungen müssen vom behandelnden Arzt durchgeführt werden. Bei Patienten, die eine Startdosis von 1,25 µg benötigen, kann die Dosis von 0,125 ml der gebrauchsfertigen Injektionslösung aus der Karpule von *viridal 10 µg* unter Verwendung einer Spritze mit entsprechender Graduierung und einer Injektionsnadel 29 G x ½ (0,33 mm x 12,7 mm) entnommen und verabreicht werden. Unter aseptischen Bedingungen kann die Injektionslösung über die Gummidichtung der Karpule entnommen werden. Nicht verwendete Injektionslösung muss verworfen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Penisimplantat.
- Patienten, bei denen sexuelle Aktivität unratsam oder kontraindiziert ist (z. B. Patienten, die an schweren Herzerkrankungen leiden).
- Patienten mit anatomischen Verformungen des Penis, wie Angulation, kavernöse Fibrose, Induratio penis plastica (IPP; M. Peyronie) oder klinisch relevanter Phimose, z. B. Phimose mit dem Risiko der Paraphimose.
- Patienten mit Erkrankungen, die mit verlängerten Erektionen oder Priapismus einhergehen können, wie z. B. Multiples Myelom, Sichelzellanämie oder deren genetischen Veranlagung, Thalassämie, Leukämie.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt sollte sorgfältig die Patienten auswählen, die geeignet wären, selbst Injektionen durchzuführen. Zugrunde liegende behandelbare medizinische Ursachen der erektilen Dysfunktion sollten vor der Behandlung mit *viridal* diagnostiziert und behandelt werden. Eine kritische Nutzen-Risiko-Beurteilung ist vor Anwendung mit *viridal* erforderlich.

viridal ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der erektilen Dysfunktion vorgesehen (siehe Abschnitt 4.5).

Sexuelle Stimulation und Geschlechtsverkehr können bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, wie z. B. koronarer Herzerkrankung, Herzfehlern, Herzinsuffizienz, transitorisch ischämischen Attacken oder Lungenerkrankungen kardiovaskuläre und/oder pulmonale Ereignisse auslösen. *viridal* sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden. Vor Therapiebeginn wird eine gründliche Untersuchung des Patienten hinsichtlich seiner Belastbarkeit durch einen Internisten empfohlen.

viridal sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankung und zerebrovaskulären Risikofaktoren mit Vorsicht angewendet werden.

viridal sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit gastrointestinalen Vorerkrankungen, einschließlich Gastritis erosiva, gastrointestinalen Blutungen und/oder Zwölffingerdarmgeschwür.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Begleitmedikationen, die ein erhöhtes Blutungsrisiko verursachen können, wie Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer (siehe Abschnitt 4.5).

Diese Patienten sollten hinsichtlich Blutungsanzeichen und -symptomen engmaschig kontrolliert werden.

Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung oder Anwendungshäufigkeit (siehe Abschnitt 4.2) erhöht sich das Risiko irreversibler lokaler Spätschäden (Schwellkörperfibrose) (siehe Abschnitt 4.9).

Verlängerte Erektionen und/oder Priapismus (Erektionen, die über sechs Stunden andauern) können nach einer intrakavernösen Verabreichung von Alprostadil auftreten. Die Behandlung eines Priapismus sollte nicht später als nach 6 Stunden eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.9). Um das Risiko zu minimieren, muss die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt und der Patient angewiesen werden, bei jeder Erektion, die länger als vier Stunden anhält, sofort seinen behandelnden Arzt zu unterrichten oder – falls dieser nicht erreichbar ist – sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen. Verlängerte Erektionen können das erektile Gewebe des Penis schädigen und zu einer irreversiblen erektilen Dysfunktion führen.

Schmerzhafte Erektionen treten wahrscheinlicher bei Patienten mit anatomischen Verformungen des Penis auf, wie z. B. Angulation, Phimose, kavernöse Fibrose, Peyronie-Krankheit oder Plaques. Eine Penisfibrose einschließlich Angulation, fibrotische Knötchen und IPP können infolge der intrakavernösen Anwendung von *viridal* auftreten. Das Risiko einer Fibrose kann bei längerer Behandlungsdauer erhöht sein. Kontrollen des Patienten, die eine sorgfältige Untersuchung des Penis einschließen, werden dringend empfohlen, um Anzeichen einer Penisfibrose oder einer IPP zu erkennen. Patienten, die eine Penisdeviation, Schwellkörperfibrose oder eine IPP entwickeln, sollten die Behandlung mit *viridal* beenden.

Wenn beabsichtigt wird, *viridal* bei Patienten mit beeinträchtigter Blutgerinnung, mit thrombozytischer Funktionsstörung, unter Behandlung mit Antikoagulantien, unter antithrombozytärer Behandlung oder unter Behandlung mit thrombolytischen Arzneimitteln anzuwenden, dann sollten diese Patienten sorgfältig durch den behandelnden Arzt ausgewählt werden. Die Blutgerinnungsparameter sollten engmaschig überwacht werden. Die Patienten sollten von ihrem Arzt gründlich über die Risiken aufgeklärt und angewiesen werden, die Injektionsstelle nach der intrakavernösen Injektion ausreichend lange mit einem Tupfer abzurücken (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die Antikoagulantien wie Warfarin oder Heparin anwenden, kann die Neigung zu Blutungen nach einer intrakavernösen Injektion erhöht sein.

Die intrakavernöse Injektion von *viridal* kann eine Blutung an der Injektionsstelle verursachen. Bei Patienten mit Krankheiten, die durch Blut übertragen werden, kann dadurch das Übertragungsrisiko auf den Partner erhöht werden. Die Anwendung eines Kondoms wird empfohlen.

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

viridal enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Doppelkammerkarpule.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung der Kombination von *viridal* mit Phosphodiesterase-5-Hemmern, Apomorphin oder intraurethral appliziertem Alprostadil ist zur Zeit nicht bekannt.

Die Wirkungen von Alprostadil in Kombination mit anderen Behandlungsformen der erektilen Dysfunktion (z. B. Sildenafil) oder anderen erektionsinduzierten Arzneistoffen (z. B. Papaverin) wurden nicht spezifisch untersucht. Diese Wirkstoffe sollten nicht in Kombination mit *viridal* eingesetzt werden, da möglicherweise eine verlängerte Erektionsdauer ausgelöst werden kann.

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

Da *viridal* die Blutplättchenaggregation hemmt und damit die Blutungsneigung erhöht, kann die Wirkung von gleichzeitig angewendeten Blutgerinnungshemmern verstärkt werden.

Patienten mit beeinträchtigter Blutgerinnung, mit thrombozytischer Funktionsstörung oder unter Behandlung mit Antikoagulantien, antithrombozytären oder thrombolytischen Arzneimitteln haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Diese Patienten sollten sorgfältig durch den behandelnden Arzt ausgewählt werden. Die Blutgerinnungsparameter sollten engmaschig überwacht werden. Die Patienten sollten von ihrem Arzt gründlich über die Risiken aufgeklärt und angewiesen werden, die Injektionsstelle nach der intrakavernösen Injektion ausreichend lange mit einem Tupfer abzurücken (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Der natürliche Gehalt an PGE₁ im Sperma kann durch den Gehalt an PGE₁ in *viridal* erhöht werden. Im Falle einer Schwangerschaft der Partnerin sollte während des Geschlechtsverkehrs ein Kondom benutzt werden, um Irritationen der Vagina, das Risiko einer Frühgeburt oder ein Risiko für den Fötus zu vermeiden.

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 *viridal* zu beobachten. Die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen können dadurch bis zu 30 Minuten nach Anwendung beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung nach einer intrakavernösen Injektion war Schmerz am Penis. Dreißig Prozent der Patienten berichteten wenigstens einmal von Schmerzen. In 11 % der Fälle war die Injektion mit Schmerzen verbunden. In den meisten Fällen wurde der Schmerz als leicht bis moderat bewertet. 3 % der Patienten beendeten die Behandlung auf Grund von Schmerzen.

Penisfibrose einschließlich Angulation, fibrotische Knötchen und Peyronie-Erkrankung wurde in 3 % aller Patienten, die an klinischen Studien teilnahmen, berichtet. In einer Studie zur Selbstinjektion, die über 18 Monate dauerte, war die Inzidenz einer Penisfibrose höher, annähernd 8 %.

Hämatom und Ekchymose an der Injektionsstelle, stehen eher im Zusammenhang mit der Injektionstechnik als der Wirkung von Alprostadil und wurden bei 3 % bzw. 2 % der Patienten berichtet.

Verlängerte Erektionen (eine Erektion über 4-6 Stunden) entwickelten 4 % der Patienten. Priapismus (eine schmerzhafte Erektion für mehr als 6 Stunden) trat bei 0,4 % auf. In den meisten Fällen bildeten sich diese spontan zurück.

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und seit Markteinführung berichtet wurden, werden gemäß MedDRA-Konvention innerhalb jeder Organklasse wie folgt dargestellt:

Sehr häufig (≥1/10)

Häufig (≥1/100 bis <1/10)

Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)

Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)

Sehr selten (<1/10.000)

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich

- Pilzinfektionen
- Infektionen der oberen Atemwege
- Gewöhnliche Erkältung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten

- Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten

- Überempfindlichkeit mit allergischer Dermatitis, Urtikaria bis hin zu anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich

- Hypästhesie
- Hyperästhesie
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Synkope
- Präsynkope

Nicht bekannt

- Amnesie
- Schlaganfall

Augenerkrankungen

Gelegentlich

- Mydriasis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten

- Vertigo

Herzkrankungen

Gelegentlich

- Supraventrikuläre Extrasystolen

Nicht bekannt

- Myokardischämie
- Herzinfarkt

Gefäßkrankungen

Häufig

- Symptomatische Hypotonie
- Hämatom

Gelegentlich

- Hypotonie
- Hämorrhagie
- Vasodilatation
- Periphere Gefäßkrankung
- Venöse Blutung
- Kreislaufstörungen
- Venenerkrankungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich

- Übelkeit
- Trockener Mund

Nicht bekannt

- Magen-Darm-Blutungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich

- Ausschlag
- Pruritus
- Erythem des Skrotums
- Erythem
- Hyperhidrosis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig

- Muskelkrämpfe

Gelegentlich

- Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich

- Dysurie
- Pollakisurie
- Harndrang
- Urethralblutung
- Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig

- Penisschmerzen

Häufig

- Verlängerte Erektionen
- Peyronie-Krankheit
- Penisfibrose
- Peniskrankungen (Penisdeviation)

Gelegentlich

- Balanitis
- Priapismus
- Phimose
- Schmerzhaftere Erektionen
- Ejakulationsstörungen
- Erektionsstörungen
- Hoden-, Skrotum- und Beckenschmerzen
- Hoden- und Skrotumödeme
- Erkrankungen des Skrotums
- Spermatozele
- Hodenfunktionsstörungen
- Wärmegefühl an den Hoden
- Hodenschwellung
- Hodenvergrößerung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig

- Ekchymosen an der Injektionsstelle
- Hämatom an der Injektionsstelle
- Fibrose an der Injektionsstelle (z. B. Plaques an der Injektionsstelle, fibrotische Knötchen)
- Schmerzen an der Injektionsstelle

Gelegentlich

- Blutung an der Injektionsstelle, Irritationen an der Injektionsstelle, Taubheitsgefühl an der Injektionsstelle, Wärmegefühl an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle,

Erythem an der Injektionsstelle, Volumenvergrößerung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Ödeme an der Injektionsstelle, Entzündungen an der Injektionsstelle

- Entzündungen
- Irritationen
- Schwellungen
- Ödeme
- Periphere Ödeme
- Asthenie

Untersuchungen

Gelegentlich

- Erniedrigter Blutdruck
- Erhöhte Herzfrequenz
- Erhöhte Blutkreatininwerte

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

Symptome

Vollständige Erektionen, die mehr als vier Stunden andauern.

Behandlung

In klinischen Studien mit Alprostadil wurden keine Überdosierungen beobachtet. Falls eine intrakavernöse Überdosierung mit *viridal* auftritt, sollte der Patient bis zum Abklingen aller systemischen Auswirkungen und/oder bis eine Penisabschwellung eintritt, unter ärztlicher Kontrolle beobachtet werden. Eine symptomatische Behandlung systemischer Symptome wäre geeignet.

Die Behandlung eines Priapismus (verlängerte Erektion) sollte nicht später als nach 6 Stunden eingeleitet werden. Zu Beginn sollte eine Penisaspiration durchgeführt werden. Unter aseptischen Bedingungen sollte eine Butterflynadel (19-21 Gauge) in den Corpus Caverosum eingeführt werden, um 20-50 ml Blut abzusaugen. Das kann zu einer Abschwellung des Penis führen. Wenn notwendig, kann dieses Verfahren auf der anderen Penisseite wiederholt werden, bis insgesamt bis zu 100 ml Blut abgesaugt wurden. Wenn diese Maßnahme erfolglos ist, wird eine intrakavernöse Injektion eines alpha-adrenergen Mittels empfohlen. Obwohl die übliche Kontraindikation bei intrapeniler Verabreichung eines Vasokonstriktors im Rahmen der Behandlung eines Priapismus nicht angezeigt ist, ist bei Anwendung dieser Möglichkeit, Vorsicht geboten. Blutdruck und Puls sollten während dieses Verfahrens ständig überwacht werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, unkontrolliertem Bluthochdruck, zerebraler Ischämie und bei Patienten, die mit Monoaminoxidasehemmern behandelt werden, notwendig. Im letzteren Fall sollte eine Notfallausrüstung zur Beherrschung einer hypertensiven Krise vorhanden sein. Eine 200 Mikrogramm/ml Phenylephrin-Lösung sollte vorbereitet und 0,5 bis 1 ml dieser Lösung sollten alle 5 bis 10 Minuten injiziert werden. Alternativ kann eine 20 Mikrogramm/ml Adrenalin-Lösung verwendet werden. Falls erforderlich kann anschließend eine weitere Aspiration von Blut über die gleiche Butterflynadel erfolgen. Die maximale Dosis von Phenylephrin beträgt 1 mg bzw. Adrenalin 100 Mikrogramm (5 ml der Lösung). Alternativ kann Metaraminol verwendet werden. Es sollte jedoch bedacht werden, dass tödliche hypertensive Krisen aufgetreten sind. Wenn das noch immer nicht zu einer Lösung des

Priapismus führt, sollte der Patient einer dringenden chirurgischen Behandlung unterzogen werden, welche falls erforderlich einen Shunt-Zugang beinhaltet.

Patienten, die bereits verlängerte Erektionen hatten, sind darauf hinzuweisen, sich unverzüglich an ihren behandelnden Arzt oder eine Klinik mit urologischer Abteilung zu wenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Alprostadil [Prostaglandin E₁ (PGE₁)], der Wirkstoff von *viridal*, ist eine körpereigene Substanz, die aus der essentiellen Fettsäure Dihomo-gamma-Linolensäure gebildet wird. Es kommt in hohen Konzentrationen in der menschlichen Samenflüssigkeit vor.

Alprostadil relaxiert die glatte Muskulatur und induziert Vasodilatation. Vorkontrahierte isolierte Gewebestücke des menschlichen Corpus cavernosum, Corpus spongiosum und der entsprechenden arteriellen Gefäße werden durch Alprostadil relaxiert. Andere Prostaglandine erwiesen sich in dieser Hinsicht weniger effektiv.

Es wurde gezeigt, dass Alprostadil an spezifische Rezeptoren im Corpus cavernosum-Gewebe von Mensch und Affe bindet. Die Bindung von Alprostadil an seinen Rezeptor ist von einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Spiegels begleitet. Zugabe von Alprostadil zu isolierten glatten Muskelzellen des humanen Corpus cavernosum bewirkt eine Freisetzung von intrazellulären Calcium-Ionen in die Umgebung. Da die Relaxation der glatten Muskulatur mit einer Reduktion der intrazellulären Konzentration von freien Calcium-Ionen verbunden ist, könnte dieser Effekt zur relaxierenden Wirkung dieses Prostaglandins beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Intrakavernöse Injektion von Alprostadil an gesunden Affen führte zu Penisverlängerung und Tumescenz, ohne volle Rigidität zu erreichen. Gleichzeitig wurde der arterielle kavernöse Blutfluss für eine Dauer von etwa 20 Minuten erhöht.

Die systemische intravaskuläre Gabe von Alprostadil führt zu Gefäßerweiterung und zu einem Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes. Bei hochdosierter Gabe kann es zu einem Blutdruckabfall kommen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

viridal enthält Alprostadil als Wirkstoff in einem Komplex mit Alfadex. Bei Rekonstitution dissoziiert dieser Komplex sofort in Alprostadil und Alfadex.

Resorption

Für die Behandlung der erektilen Dysfunktion wird Alprostadil in den Corpus cavernosum 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.

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-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 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Lactose
Alfadex

Lösungsmittel

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es ist nicht vorgesehen, dass dieses Arzneimittel mit anderen Arzneimitteln gemischt wird. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Doppelkammerkarpulen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein Starterset enthält

2 Doppelkammerkarpulen mit 47,8 mg, 48,2 mg bzw. 48,8 mg Pulver und 1 ml steriler Natriumchloridlösung 0,9 %
2 Injektionsnadeln 29 G x ½ (0,33 mm x 12,7 mm)
1 wiederverwendbarer Injektor (Easy-Duo®)

Die Nachfüllpackungen enthalten

2 bzw. 6 Doppelkammerkarpulen mit 47,8 mg, 48,2 mg bzw. 48,8 mg Pulver und 1 ml steriler Natriumchloridlösung 0,9 %
2 bzw. 6 Injektionsnadeln 29 G x ½ (0,33 mm x 12,7 mm)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt der vorderen Kammer der Doppelkammerkarpule besteht aus einem weißen und trockenen Pulver, das einen kompakten Kuchen mit einer Höhe von ungefähr 8 mm bildet. Dieser Kuchen kann Risse aufweisen und etwas bröckeln, was die Wirksamkeit nicht beeinflusst.

Im Fall einer Beschädigung der Karpule kann der normalerweise trockene Inhalt der vorderen Kammer feucht und klebrig werden und deutlich an Volumen verlieren. *viridal* darf in diesem Fall nicht verwendet werden.

Die hintere Kammer enthält die klare, farblose Natriumchloridlösung (Lösungsmittel).

Das Pulver löst sich nach Zugabe der Natriumchloridlösung sofort auf. Anfangs kann die Lösung milchig trüb erscheinen. Dies ist auf Luftbläschen zurückzuführen und ohne Bedeutung. Innerhalb kurzer Zeit entsteht eine klare Lösung.

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

Anweisungen zur Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung siehe Abschnitt 4.2

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amdipharm Limited
3 Burlington Road,
Dublin 4, D04 RD68,
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

viridal 10 µg: 38724.00.00

viridal 20 µg: 38724.01.00

viridal 40 µg: 44160.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

viridal 10 µg:

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Februar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juli 2009

viridal 20 µg:

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Februar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juli 2009

viridal 40 µg:

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. März 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

02.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Alle für *viridal* gemachten Aussagen gelten für *viridal 10 µg*, *viridal 20 µg* und *viridal 40 µg*