

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caverject Dual 10 mikrog injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Caverject Dual 20 mikrog injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdestä 0,5 millilitran sylinteriampullista saadaan enintään 10 tai 20 mikrog:n alprostadiiliannos.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Bentsyylialkoholi 8,9 mg/ml, natriumsitraatti, natriumhydroksidi (natriumia 0,034 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Lasinen kaksikammioampulli, joka sisältää valkoista kylmäkuivattua jauhetta ja käyttövalmiiksi saattamiseen tarvittavan liuottimen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Caverject Dual on tarkoitettu neurogeenisten, verisuoniperäisten, psykogeenisten tai useista näistä syistä johtuvien erektiohäiriöiden oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla miehillä.

Caverject Dual voi olla hyödyllinen lisä erektiohäiriöiden muissa diagnostisissa tutkimuksissa.

Caverject Dual –valmistetta ei ole tarkoitettu lasten käyttöön (ks. kohta 4.4 ”Bentsyylialkoholi”).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Erillisiä Caverject-tutkimuksia alle 18- ja yli 75-vuotiailla potilailla ei ole tehty.

Antotapa

Caverject Dual injisoidaan suoraan siittimen paisuvaiskudokseen pakkauksessa mukana olevalla 0,5 tuuman 29 G:n injektioneulalla. Injektio pistetään tavallisesti siittimen tyvikolmanneksen dorsolateraaliosaan. Näkyviä verisuonia on vältettävä. Injektio on pistettävä vuorotellen siittimen eri sivuille ja aina eri kohtaan.

Ensimmäiset Caverject Dual -injektiot antaa hoitohenkilökunta. Asianmukaisen opetuksen jälkeen potilas voi injisoida alprostadiilin kotona itse. Potilaan säännöllistä seurantaa (esim. 3 kuukauden välein) suositellaan etenkin omatoimisen pistohoidon alkuvaiheessa, jolloin annosta on ehkä sovitettava.

Caverject Dual -annos on titrattava tarkoin yksilöllisesti jokaiselle potilaalle lääkärin valvonnassa. Pienintä tehokasta annosta, joka tuottaa tyydyttävän sukupuoliyhdyntävän mahdollistavan erektion, tulisi käyttää. Annoksen tulisi tuottaa enintään tunnin kestoinen erektio. Jos erektio kestää pitempään, annosta on pienennettävä. Suurimmalla osalla potilaista tyydyttävä vaste saavutetaan, kun annos on 5–20 mikrog.

Antolaite annostelee aina kerta-annoksen, jota voidaan sovittaa nimellisannoksesta 25 prosentin tarkkuudella. Yli 40 mikrog:n alprostadiiliannosten rutiinikäyttö ei ole perusteltua.

Caverject Dual -valmisteella voidaan antaa seuraavat annokset:

Vahvuus	Kerta-annos
Caverject Dual 10 mikrog	2,5; 5; 7,5; 10 mikrog
Caverject Dual 20 mikrog	5; 10; 15; 20 mikrog

Hoito

Alprostadiilin aloitusannos on verisuoniperäisissä, psykogeenisissä ja useista eri syistä johtuvissa erektiohäiriöissä 2,5 mikrog. Jos ensimmäinen annos tuottaa vain osittaisen vasteen, seuraava annos on suurennettava 5 mikrog:aan ja vasteen yhä puuttuessa 7,5 mikrog:aan. Tämän jälkeen annosta suurennetaan asteittain kerralla 5–10 mikrog, kunnes optimaalinen annos löydetään. Jos annettu annos ei tuota vastetta, seuraava suurempi annos voidaan antaa yhden tunnin sisällä edellisestä annoksesta. Jos vaste saavutetaan, seuraavan annoksen saa antaa vasta vuorokauden kuluttua.

Sellaisissa neurogeenisistä syistä johtuvissa erektiohäiriöissä, joiden hoito vaatii alle 2,5 mikrog annoksen, on harkittava annoksen titraamista Caverject-injektiokuiva-aineella. Jos aloitusannos 1,25 mikrog ei tuota vastetta, annos on suurennettava 2,5 mikrog:aan. Muissa kuin neurogeenisistä syistä johtuvissa erektiohäiriöissä Caverject Dual- ja Caverject-annoksia voidaan titrata samanlaisilla lisäyksillä aloitusannosta lukuun ottamatta.

Suosittava pistotiheys on enintään yksi kerta vuorokaudessa ja enintään kolme kertaa viikossa.

Käyttö etiologisissa diagnostisissa tutkimuksissa

Potilaat, joilla ei ole näyttöä neurologisesta toimintahäiriöstä: 10–20 mikrog alprostadiilia injisoidaan siittimen paisuvauskudokseen ja hierotaan kauttaaltaan siittimeen. Yhden 20 mikrog:n alprostadiiliannoksen voidaan odottaa tuottavan vasteen yli 80 prosentilla potilaista.

Potilaat, joilla on näyttöä neurologisesta toimintahäiriöstä: Tällaisilla potilailla vastetta voidaan odottaa jo pienemmillä alprostadiiliannoksilla. Potilailla, joilla erektiohäiriö johtuu hermoston sairaudesta/traumasta, diagnostisissa testeissä käytettävä annos ei saa olla yli 10 mikrog; 5 mikrog:n aloitusannos on luultavasti tarkoituksenmukainen.

Jos pistoksen tuottama erektio kestää yli tunnin, potilaalle on annettava erektion poistavaa hoitoa ennen kotiuttamista priapismiriskin estämiseksi (ks. kohta 4.9 Yliannostus). Ennen kotiuttamista erektion pitäisi olla kokonaan ohi ja siittimen täysin velto.

Jos erektiovastetta ei saavuteta titrausvaiheessa, potilasta on tarkkailtava systeemisten häirtävien vaikutusten varalta.

4.3 Vasta-aiheet

Caverject Dual –valmistetta ei saa käyttää potilaille, joilla on

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jokin mahdollisesti priapismille altistava tila (kuten sirppisoluanemia, HbS-heterotsygotia, multipelimeyelooma tai leukemia)

- anatomisesti epämuodostunut siitin (kuten angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi, tai Peyronien tauti)
- siitinproteesi.

Caverject Dual -valmistetta ei saa antaa miehille, joilla seksuaalinen aktiivisuus on vasta-aiheista (esim. potilaat, joilla on vaikea sydänsairaus).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Taustalla olevat, hoidettavissa olevat lääketieteellisistä syistä johtuvat erektiohäiriöt tulee diagnosoida ja hoitaa ennen alprostadiilihoidon aloittamista.

Erektion pitkittymistä ja/tai priapismia saattaa esiintyä, kun alprostadiilia injisoidaan siittimen paisuvaiskudokseen. Riskin minimoimiseksi tulee valita pienin tehokas annos. Potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan heti lääkärille kaikista erektioista, jotka kestävät tavallista pidempään, esimerkiksi 4 tuntia tai sitä pidempään. Priapismin hoito tulee aloittaa viimeistään 6 tunnin kuluessa sen alkamisesta ja toteuttaa vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti (ks. kohta 4.9).

Kivulias erektio kehittyy todennäköisemmin potilaille, joilla on siittimen anatominen epämuodostuma, kuten angulaatio, fimoosi, paisuvaiskudoksen fibroosia, Peyronien tauti tai plakkia. Caverject Dual -valmisteen annostelu siittimen paisuvaiskudokseen voi aiheuttaa siittimen fibroosia, mukaan lukien angulaatiota, paisuvaiskudoksen fibroosia, fibroottisia kyhmyjä ja Peyronien tautia. Fibroosia saattaa esiintyä sitä enemmän mitä pidempään valmistetta käytetään. Siittimen fibroosin tai Peyronien taudin merkkien varalta olisikin erittäin suositeltavaa, että potilas kävisi hoidon aikana säännöllisesti seurannassa, jonka yhteydessä siitin tutkittaisiin huolellisesti. Caverject Dual –hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy siittimen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosia tai Peyronien tauti.

Injektio siittimen paisuvaiskudokseen voi lisätä verenvuototaipumusta potilailla, jotka käyttävät verenhyytymistä estäviä lääkkeitä, kuten varfariinia tai hepariinia. Caverject Dual –injektio voi aiheuttaa joillekin potilaille vähäistä verenvuotoa pistokohdasta. Potilailla, joilla on jokin verivälitteinen sairaus, verenvuoto pistokohdasta voi suurentaa taudin tarttumisriskiä sukupuolikumppaniin.

Caverject Dual-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on kardiovaskulaarisia ja serebrovaskulaarisia riskitekijöitä.

Varovaisuutta on noudatettava valmisteen käytössä potilailla, joilla on ollut ohimeneviä iskeemisiä kohtauksia tai joilla on epästabili sydän- ja verisuonihäiriö.

Seksuaalinen kiihotus ja yhdyntä voivat laukaista sydän- ja keuhkotapahtumia potilailla, joilla on sepelvaltimotauti, ahtauttava sydämen vajaatoiminta tai keuhkosairaus. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta tällaisille potilaille ja potilaiden tulisi olla varovaisia ollessaan seksuaalisesti aktiivisia.

Caverject Dual -valmistetta ei ole tarkoitettu samanaikaiseen antoon muiden erektiohäiriöiden hoitoon käytettävien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Valmisteen väärinkäytön mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla on anamneesissa mielenterveyshäiriö tai addiktio.

Käyttövalmiiksi saatettu Caverject Dual on tarkoitettu vain yhtä antokertaa varten.

Kaksikammioampulli/injektioruisku sekä mahdollisesti käyttämättä jäänyt injektioneste tulee hävittää asianmukaisesti.

Caverject Dual -valmisteessa on erityisen ohut neula. Kuten kaikki erityisen ohuet neulat, se saattaa katketa.

On ilmoitettu tapauksia, joissa neula on katkennut niin, että osa neulasta on jäänyt siirtimeen, mikä on joissain tapauksissa vaatinut sairaalahoitoa ja neulan poistamista kirurgisesti.

Potilasta on neuvottava oikeanlaisen käsittelyn ja pistostavan suhteen, sillä se saattaa pienentää neulan katkeamisen riskiä.

Potilaalle on myös kerrottava, että vääntynyttä neulaa ei saa käyttää. Vääntynyttä neulaa ei myöskään saa yrittää suoristaa. Vääntynyt neula on poistettava ruiskusta ja hävitettävä ja ruiskuun on liitettävä uusi, käyttämätön steriili neula.

Bentsyylialkoholi

Caverject Dual sisältää bentsyylialkoholia, joka voi aiheuttaa yliherkkyysoireita.

Jos lääkevalmisteen käyttö on välttämätöntä, on tärkeää ottaa huomioon kaikista lähteistä saadun bentsyylialkoholin yhteenlaskettu päivittäinen metabolinen kuormitus. Tämä on tärkeää erityisesti potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden (metabolisen asidoosin) riski.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain intrakavernosaaliseen käyttöön. Bentsyylialkoholi-säilytysaineen laskimoon antoon on liittynyt lapsipotilaiden, mukaan lukien vastasyntyneiden, vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia ("gasping-oireyhtymä"). Bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta.

Ennenaikaisesti syntyneillä ja pienipainoisilla imeväisillä on lisääntynyt riski toksisuuden kehittymiseen. Caverject Dual -valmistetta ei ole tarkoitettu lasten käyttöön.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä ampullissa eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sympatomimeetit saattavat vähentää alprostadiilin vaikutusta.

Alprostadiili saattaa lisätä verenpainetta alentavien, verisuonia laajentavien, verenhyytymistä estävien ja verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkeaineiden vaikutuksia.

Alprostadiilin ja muiden erektiohäiriöissä käytettävien hoitojen (esim. sildenafili) tai erektion tuottavien lääkevalmisteiden (esim. papaveriini) yhdistelmien vaikutusta ei ole erikseen tutkittu. Tällaisia lääkevalmisteita ei pitäisi käyttää yhdessä Caverject Dual -valmisteen kanssa, koska se voi aiheuttaa pitkittyneen erektion.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei sovellettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alprostadiillia ei katsota olevan vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus siittimen paisuvaiskudokseen pistetyn injektioin jälkeen oli kipu siittimessä. Kolmekymmentä prosenttia potilaista ilmoitti kivusta vähintään kerran. Kipu liittyi noin 11 prosenttiin pistetyistä injektioista. Useimmissa tapauksissa kipu arvioitiin lieväksi tai keskivaikeaksi. Kolme prosenttia potilaista keskeytti hoidon kivun vuoksi.

Yhteensä 3 prosentilla kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista ilmoitettiin siittimen fibroosia, mukaan lukien angulaatiota, fibroottisia kyhmyjä ja Peyronien tauti. Yhdessä omatoimista pistohoitoa koskeneessa tutkimuksessa, jossa valmistetta käytettiin enintään 18 kuukautta, siittimen fibroosin ilmaantuvuus oli suurempi, noin 8 %.

Potilaista 3 prosentilla ilmeni pistokohdassa hematoomia ja 2 prosentilla ekkymoosia. Nämä haittavaikutukset liittyvät pikemminkin pistotekniikkaan kuin alprostadiilin vaikutukseen.

Pitkittynyt erektio (kesto 4–6 h) kehittyi 4 prosentille potilaista. Priapismia (yli 6 tuntia kestävä kivulias erektio) esiintyi 0,4 prosentilla. Se lakkasi spontaanisti useimmissa tapauksissa.

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen kauppaantulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset. Esiintymistiheydet ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Sieni-infektio, vilustuminen	
Hermosto			Presynkopee, hypoestesia, hyperestesia	Aivo-verisuoni-tapahtuma
Silmät			Mydriaasi	
Sydän			Supraventrikulaariset lisälyönnit	Sydänlihaskeskemia
Verisuonisto			Laskimoverenvuoto, hypotensio, vasodilataatio, ääreisverisuoniston häiriö, verisuonioireet	
Ruoansulatuselimistö			Pahoinvointi, suun kuivuminen	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma, liikkahikoilu, kutina, eryteema	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥1/10	Yleinen ≥1/100 to <1/10	Melko harvinainen ≥1/1,000 to <1/100	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset		
Munuaiset ja virtsatie			Verenvuoto virtsaputkesta, verivirtsaisuus, dysuria, tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamispakko	
Sukupuolielimet ja rinnat	Kipu siittimessä	Peyronien tauti, siittimen häiriöt (mukaan lukien siittimen fibroosi, siittimen käyristyminen ja fibroottiset kyhmyt), pitkittynyt erektio	Priapismi, kipu lantion alueella, kivesten kyhmyt, spermatoseele, kivesten turvotus, kivespussien edeema, kivesten häiriöt, kivespussin kipu, kivespussin eryteema, kivespussin edeema, kipu kiveksissä, kivespussien häiriöt, kivulias erektio, terskatulehdus (balaniitti), fimoosi, erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan hematooma, ekkymoosi	Verenvuoto, pistoskohdan verenvuoto, tulehdus, pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan kuumotus, pistoskohdan edeema, pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan ärsytys, astenia, pistoskohdan puutuminen, turvotus, perifeerinen turvotus, pistoskohdan kutina	
Tutkimukset			Veren kreatiniiniarvon nousu, verenpaineen aleneminen, sydämensykkeen kiihtyminen	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Alprostadiilin kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu yliannostustapauksia. Jos siittimen paisuvaiskudokseen injisoidaan liikaa Caverject Dual –injektioestettä, hoitohenkilökunnan on tarkkailtava potilasta, kunnes mahdolliset systeemiset vaikutukset ovat hävinneet ja/tai siitin on palautunut lepokokoonsa. Mahdolliset systeemiset oireet hoidetaan oireenmukaisesti.

Priapismien (pitkittyneen erektion) hoito on aloitettava viimeistään 6 tunnin kuluessa tilan alkamisesta. Hoito aloitetaan aspiroimalla siitin. Noudata aseptista tekniikkaa, ja työnnä 19–21 G:n perhosneula siittimen paisuvaiskudokseen, ja aspiroi 20–50 ml verta. Jo tämä saattaa palauttaa siittimen lepokokoonsa. Toimenpide voidaan tarvittaessa uusia siittimen toisella puolella, kunnes yhteensä enintään 100 ml verta on aspiroitu. Jos priapismi jatkuu, suositellaan alfa-adrenergisen lääkkeen injisointia siittimen paisuvaiskudokseen. Vaikka vasokonstriktorin tavallinen vasta-aihe, siittimensisäinen anto, ei koskekaan priapismien hoitoa, on varovaisuutta silti noudatettava, jos tähän vaihtoehtoon turvaudutaan. Potilaan verenpainetta ja pulssia on tarkkailtava koko toimenpiteen ajan. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on sepelvaltimotauti, hallitsematon hypertensio, aivoiskemia tai MAOn estäjälääkitys. Viimeksi mainitussa tapauksessa saatavilla on oltava välineistö hypertensiivisen kriisin hoitamiseksi. Valmista 200 mikrog/ml:n fenyylifriiniliuos, ja injisoi sitä 0,5–1,0 ml 5–10 minuutin välein. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 20 mikrog/ml:n adrenaliiniliuosta. Tämän jälkeen voidaan tarvittaessa aspiroida lisää verta vielä paikoillaan olevan perhosneulan kautta. Fenyylifriinin enimmäisannos on 1 mg, ja adrenaliinin enimmäisannos on 100 mikrog (5 ml liuosta). Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää metaraminolia, mutta on huomattava, että sen käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita hypertensiivisiä kriisejä. Jos priapismi jatkuu edelleen, potilaalle on tehtävä kiireellinen leikkaus, esimerkiksi sunttileikkaus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet
ATC-koodi: G04B E01

Alprostadiili on luonnollinen prostaglandiini E₁ (PGE₁). Sillä on monia erilaisia farmakologisia vaikutuksia, joista tärkeimpiä ovat vasodilaatio ja verihiiutaleiden aggregaation esto. Alprostadiili relaksoi useimmilla tutkituilla eläinlajeilla siittimen retraktiolihasta ja virtsaputken paisuvaista *in vitro*. Se relaksoi myös yksittäisiä ihmisen siittimen ja virtsaputken paisuvaiskudoksesta tehtyjä preparaatteja sekä *in vitro* joko fenyylifriinillä tai PGF_{2α}:lla kontraktoituja siittimen paisuvaisen valtimosegmenttejä. Alprostadiili lisäsi *in vivo* valtimovirtausta siittimen paisuvaisessa siansaparoapinoilla (*Macaca nemestrina*). Tässä eläinmallissa siittimen paisuvaisen sileälihaksen relaksaation aste ja kesto riippuivat annoksesta.

Alprostadiili saa erektion aikaan relaksoimalla trabekulaarista sileälihasta ja laajentamalla siittimen paisuvaisen valtimoita. Tällöin lakunaariset tilat laajenevat ja niihin jää verta, kun pikkulaskimot puristuvat vasten kivesten pinnan valkokalvoa (tunica albuginea). Tätä prosessia kutsutaan

korporaalisiksi veno-okklusiiviseksi mekanismiksi. Erektio ilmenee tavallisesti 5–15 minuutin kuluttua injektiosta. Erektion kesto riippuu annoksesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Caverject Dual sisältää vaikuttavana aineena alprostadiilia, joka muodostaa kompleksin alfadeksin kanssa. Injektioliuoksen käyttövalmiiksi saattamisen yhteydessä kompleksi dissosioituu välittömästi alprostadiiliksi ja alfadeksiksi. Alprostadiilin farmakokinetiikka on siis Caverject Dual -vamisteessa samanlainen kuin Caverject-injektiokuiva-aineessa.

Imeytyminen

Erektiohäiriön hoidossa alprostadiili injisoidaan siittimen paisuvaiskudokseen.

Jakautuminen

Kun siittimen paisuvaiskudokseen injisoitiin 20 mikrog alprostadiilia, alprostadiilin keskimääräinen pitoisuus plasmassa suureni noin 5 minuutin kuluttua injektiosta 22-kertaiseksi endogeenisiin lähtötasoihin verrattuna. Alprostadiilipitoisuudet palasivat endogeeniselle tasolle 2 tunnin kuluessa injektiosta. Alprostadiili sitoutuu plasmassa ensisijaisesti albumiiniin (81 %) ja vähäisemmässä määrin α -globuliini IV-4 -fraktioon (55 %). Sen ei havaittu sitoutuvan merkitsevässä määrin puna- tai valkosoluihin.

Biotransformaatio

Alprostadiili muuntuu nopeasti yhdisteiksi, jotka metaboloituvat edelleen ennen erittymistään. Laskimonsisäisessä annossa noin 80 % kiertävästä alprostadiilista metaboloituu kerralla keuhkoissa, ensisijaisesti beeta- ja omega-oksidaation kautta. Paisuvaiskudokseen injisoidusta alprostadiilista systeemiseen verenkiertoon kulkeutuva fraktio metaboloituu siis nopeasti. Alprostadiilin päämetaboliitit ovat 15-keto-PGE₁, 15-keto-13,14-dihydro-PGE₁ ja 13,14-dihydro-PGE₁. Toisin kuin 15-keto-PGE₁ ja 15-keto-13,14-dihydro-PGE₁, joilla biologista aktiiviteettia ei ole juuri lainkaan, 13,14-dihydro-PGE₁ alentaa tutkitusti verenpainetta ja estää verihituleiden aggregaatiota. Tärkeimmän kiertävän metaboliitin (15-keto-13,14-dihydro-PGE₁) pitoisuus plasmassa suureni 34-kertaiseksi endogeenisistä lähtötasoista 10 minuutin kuluttua injektiosta ja palautui lähtötasolle 2 tunnin kuluttua injektiosta. 13,14-dihydro-PGE₁:n pitoisuus plasmassa suureni 7-kertaiseksi 20 minuutin kuluttua injektiosta.

Eliminaatio

Alprostadiilin metaboliitit erittyvät ensisijaisesti munuaisteste; lähes 90 % laskimoon annetusta annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa. Loput annoksesta erittyy ulosteeseen. Näyttöä laskimonsisäisesti annetun alprostadiilin tai sen metaboliittien kudosretentiosta ei ole. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 70–90 % alprostadiilista ekstrahoitui laajalti ja metaboloitui kerralla alkureitin aineenvaihdunnassa keuhkoissa. Siksi eliminaation puoliintumisaika on lyhyt, alle minuutin.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Alprostadiilin systeemiseen puhdistumaan vaikuttaa eniten alkureitin aineenvaihdunta keuhkoissa. Vaikka alprostadiilin farmakokinetiikkaa ei olekaan erikseen tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, näiden elinten toimintamuutosten ei odoteta vaikuttavan suuresti alprostadiilin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän enimmäisaltistuksen ihmisellä riittävästi, eikä niillä siten ole juurikaan merkitystä valmisteen kliinisessä käytössä.

Enintään 0,2 mg/kg/vrk alprostadiilia ihon alle ei vaikuttanut haitallisesti urosrottien lisääntymistoimintaan.

Tavanomaisten genotoksisuustutkimusten mukaan alprostadiili ja alprostadiili/alfadeksi eivät aiheuta mutageenisuusriskiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

Laktoosimonohydraatti

Natriumsitraatti

Alfadeksi

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Liuotin

Bentsyylialkoholi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Lääkevalmisteen kesto aika myyntipakkauksessa

36 kuukautta.

Lääkevalmisteen kesto aika käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käyttökuntoon saattamisen jälkeen on osoitettu 24 tunnin ajan 25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisen jälkeinen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2 tai 10 tyyppi I (Ph. Eur.) kirkkaasta borosilikaattilasista valmistettua kaksikammioampullia, joiden toinen pää on suljettu bromobutylikumisella männällä ja toinen pää alumiinikorkilla, jossa on bromobutylikumilevy.

2 tai 10 29 G:n injektioneulaa.

4 tai 20 pussia, jotka sisältävät isopropyylipuhdistuslapun.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Valmista injektiooliuos käyttövalmiiksi seuraavasti: Paina injektioneula kiinni injektioruiskun kärkeen, ja käännä neulaa myötäpäivään, kunnes se pysähtyy. Poista injektioneulan ulompi suojus. Yhdistä injektiokuiva-aine ja liuotin kääntämällä injektioruiskun männänvartta myötäpäivään, kunnes se pysähtyy. Varmista liuoksen tasakoosteisuus kääntämällä injektioruisku kaksi kertaa ylösalaisin. Liuoksen on oltava kirkasta. Poista varovasti injektioneulan sisempi suojus. Pidä injektioruisku pystysuorassa asennossa, ja paina männänvarsi injektioruiskun sisään niin pitkälle kuin se menee. Injektioneulan kärjestä pursuaa muutama tippa. Valitse haluamasi annos kääntämällä männänvartta myötäpäivään.

Katso täydelliset ohjeet injektiooliuoksen käyttövalmiiksi saattamisesta, pistokohdan puhdistamisesta ja pistämisestä pakkausselosteesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10 mikrog: 16382
20 mikrog: 16383

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.7.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.2.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Caverject Dual 10 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Caverject Dual 20 mikrogram, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,5 ml spruta ger en maximal dos på 10 respektive 20 mikrogram alprostadil.

Hjälpämnen med känd effekt: Bensylalkohol 8,9 mg/ml, natriumcitrat, natriumhydroxid (natrium 0,034 mg/ml)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Endosspruta med en tvåkammarampull av glas innehållande ett vitt frystorkat pulver och spädningsvätska för beredning av lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Caverject Dual är indicerat för symptomatisk behandling av erektil dysfunktion med neurogen, vaskulär, psykogen eller blandad etiologi hos vuxna män.

Caverject Dual kan vara ett lämpligt komplement till andra diagnostiska hjälpmedel vid diagnostisering av erektil dysfunktion.

Caverject Dual är inte indicerat för användning hos barn (se avsnitt 4.4 Bensylalkohol).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Inga formella kliniska studier med Caverject har gjorts på patienter yngre än 18 år respektive äldre än 75 år.

Administreringsätt

Caverject Dual administreras genom direkt intrakavernös injektion med hjälp av den injektionsnål (1/2 inch 29 gauge) som medföljer. Det normala injektionsstället är längs den dorsolaterala delen av den proximala tredjedelen av penis. Synliga vener bör undvikas. Såväl sida som plats på penis ska ändras från en injektion till nästa.

De första injektionerna av Caverject Dual bör ges i närvaro av sjukvårdspersonal. Efter korrekt utbildning kan alprostadil injiceras i hemmet. Patienterna bör kontrolleras regelbundet (t ex var tredje månad), särskilt under den första tiden med egeninjicering då dosen kan behöva justeras.

Dosen av Caverject Dual bör ställas in individuellt för varje patient, genom noggrann titrering under läkarkontroll. Den lägsta verksamma dos som ger patienten en erektion tillräcklig för att genomföra ett samlag bör väljas. Det är lämpligt att den valda dosen ger en erektion som inte varar längre tid än en timme. Om erektionen har längre varaktighet bör dosen minskas. Flertalet patienter får tillfredsställande effekt med doser mellan 5 och 20 mikrogram.

Sprutan är utformad för att ge en dos som kan ställas in i steg om 25 % av den nominella dosen. Doser över 40 mikrogram alprostadil är ej rutinmässigt motiverade. Följande doser kan ges med hjälp av Caverject Dual:

Förpackning	Inställbar dosering
Caverject Dual 10 mikrogram	2,5; 5; 7,5; 10 mikrogram
Caverject Dual 20 mikrogram	5; 10; 15; 20 mikrogram

Behandling

Den initiala dosen alprostadil för erektil dysfunktion av vaskulär, psykogen eller blandad etiologi är 2,5 mikrogram. Om första dosen ger ett partiellt svar ges 5 mikrogram andra gången. Vid uteblivet svar efter första dosen ges 7,5 mikrogram andra gången. Därefter ökas dosen i steg om 5 - 10 mikrogram, tills en optimal dos har fastställts. Om den administrerade dosen inte ger någon effekt kan närmast högre dos ges inom en timme. Om ett svar erhållits bör ett dygn förflyta innan nästa dos ges.

För patienter med erektil dysfunktion av neurogent ursprung kan doser under 2,5 mikrogram vara tillräckligt, och en dostitrering med Caverject bör övervägas. Man börjar med en dos på 1,25 mikrogram (Caverject), om denna inte ger någon effekt bör den andra dosen vara 2,5 mikrogram. Med undantag av den initiala dosen kan man titrera med antingen Caverject Dual eller Caverject, och med samma stegvisa dosökning som vid behandling av erektil dysfunktion med icke-neurogen etiologi.

Den maximala rekommenderade injektionsfrekvensen är en gång per dygn, dock högst tre gånger per vecka.

Hjälpmedel vid etiologisk diagnos

Patienter utan tecken på neurologisk dysfunktion: 10-20 mikrogram alprostadil injiceras i *corpus cavernosum* och masseras ut i penis. Över 80 % av patienterna kan förväntas svara på en engångsdos med 20 mikrogram alprostadil.

Patienter med tecken på neurologisk dysfunktion: Dessa patienter kan förväntas svara på lägre doser alprostadil. För patienter med erektil dysfunktion som orsakats av neurologisk sjukdom / trauma får den initiala dosen vid diagnostisk utredning inte överstiga 10 mikrogram, och en initial dos på 5 mikrogram är sannolikt lämplig.

Om en uppkommen erektion varar längre tid än en timme bör avsvällande behandling genomföras innan patienten lämnar mottagningen, för att eliminera risken för priapism (se avsnitt 4.9). När patienten lämnar mottagningen bör erektionen ha avklingat helt, och penis vara helt slapp.

Om den erektila effekten uteblir under titreringsfasen, bör patienterna monitoreras med avseende på systemiska biverkningar.

4.3 Kontraindikationer

Caverject Dual får inte användas till patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

- medicinska tillstånd som kan göra dem predisponerade för priapism, såsom patienter som har eller är anlagsbärare för sicklecellsanemi, patienter med multipelt myelom eller leukemi
- anatomiskt deformerad penis, såsom angulering, kavernös fibros, fimos eller Peyronies sjukdom
- penisimplantat.

Caverject Dual får inte användas av män för vilka sexuell aktivitet är kontraindicerad (t.ex. patienter som lider av svår hjärtsjukdom).

4.4 Varningar och försiktighet

Underliggande behandlingsbara orsaker till erektil dysfunktion ska diagnostiseras och behandlas innan behandling med alprostadil inleds.

Förlängd erektion och/eller priapism kan förekomma efter intrakavernös administrering av alprostadil. Välj den lägsta effektiva dosen för att minimera risken. Patienten bör instrueras att omedelbart kontakta läkare om erektionen varar längre än 4 timmar. Priapism bör behandlas inom 6 timmar. Behandling av priapism ska ske enligt medicinsk praxis (se avsnitt 4.9).

Smärtsam erektion kan förväntas förekomma oftare hos patienter med anatomisk deformation av penis, såsom angulering, fimosis, kavernös fibros, Peyronies sjukdom eller plack. Penil fibros, inklusive angulering, kavernös fibros, fibrösa noduli och Peyronies sjukdom kan uppträda efter intrakavernös administration av Caverject Dual. Förekomsten av fibros kan öka efter längre tids användning. Regelbunden kontroll av patienten, med noggrann undersökning av penis rekommenderas för att påvisa tecken på penil fibros eller Peyronies sjukdom. Behandling med Caverject Dual bör avbrytas om patienten utvecklar angulering av penis, kavernös fibros eller Peyronies sjukdom.

Patienter som behandlas med antikoagulantia som warfarin eller heparin kan ha ökad tendens till blödning efter den intrakavernösa injektionen. Hos vissa patienter kan injektionen av Caverject Dual orsaka en liten blödning vid injektionsstället. För patienter som är infekterade med blodburna sjukdomar kan detta göra att risken för överföring av smitta till partnern ökar.

Caverject Dual ska användas med försiktighet till patienter med kardiovaskulära och cerebrovaskulära riskfaktorer.

Caverject ska användas med försiktighet hos patienter som har haft transitorisk ischemisk attack (TIA) eller som har instabil kardiovaskulär sjukdom.

Sexuell stimulering och samlag kan leda till hjärt- och lungproblem hos patienter med kranskärslsjukdom, hjärtsvikt eller lungsjukdom. Caverject Dual ska användas med försiktighet hos dessa patienter och de ska vara försiktiga vid sexuell aktivitet.

Caverject Dual är inte avsett att ges tillsammans med något annat medel för behandling av erektil dysfunktion (se avsnitt 4.5).

Risken för missbruk av Caverject bör beaktas hos patienter med psykiatrisk sjukdom eller missbruk i anamnesen.

Färdigberedd Caverject Dual injektionslösning är avsedd för engångsbruk. Sprutan och eventuell överbliven lösning i sprutan ska kastas på ett säkert sätt.

Caverject Dual administreras med en mycket tunn nål. Liksom för alla mycket tunna nålar finns det en risk för nålbrott.

Nålbrott med en del av nålen kvar i penis har rapporterats och, i vissa fall, krävt inläggning på sjukhus och kirurgisk borttagning.

Utförliga patientanvisningar om korrekt hantering och injiceringstekniker kan minimera risken för nålbrott.

Patienten ska få anvisningar om att en böjd nål inte får användas. De får inte heller försöka räta ut en böjd nål. De ska ta bort nålen från sprutan, kassera den och fästa en ny, ej använd steril nål på sprutan.

Bensylalkohol

Caverject Dual innehåller bensylalkohol som kan orsaka överkänslighetsreaktioner.

Det är viktigt att beakta den kombinerade dagliga metabola mängden av bensylalkohol från alla källor, särskilt för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion på grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabol acidosis).

Caverject Dual är endast avsett för intrakavernös injektion. Intravenös injektion av konserveringsmedlet bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos barn, inklusive nyfödda ("gaspings syndrome"). Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd.

Sannolikheten för utveckling av toxicitet kan vara större hos prematura spädbarn och spädbarn med låg födelsevikt. Caverject Dual är inte avsett för användning hos barn.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sympatomimetika kan minska effekten av alprostadil.

Alprostadil kan öka effekten av antihypertensiva medel, kärlvidgande medel, antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel.

Effekten av att kombinera alprostadil med andra medel för behandling av erektil dysfunktion (t.ex. sildenafil) eller andra läkemedel som ger erektion (t.ex. papaverin) har inte studerats. Sådana medel ska inte användas i kombination med Caverject Dual på grund av risken för förlängd erektion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alprostadil förväntas inte ha någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen, efter intrakavernös injektion var smärta i penis. Sådan smärta rapporterades minst en gång av 30 % av patienterna. Smärta uppstod i samband med 11 % av de givna

injektionerna. I de flesta fall var smärtan bedömd som mild eller måttlig. 3 % av patienterna avbröt behandlingen av detta skäl.

Penil fibros, inklusive angulering, fibrösa noduli och Peyronies sjukdom rapporterades av 3 % av samtliga patienter vid klinisk prövning. I en studie med egeninjicering, där behandlingstiden uppgick till 18 månader, var förekomsten av penil fibros högre, omkring 8 %.

Hematom och ekkymos vid injektionsstället, vilka mer är en följd av injektionstekniken än en effekt av alprostadil, uppträdde hos 3 % respektive 2 % av patienterna.

Förlängd erektion (definierat som en erektion som varar i fyra till sex timmar) rapporterades hos 4 % av patienterna. Frekvensen av priapism (definierad som en smärtsam erektion som varar sex timmar eller mer) var 0,4 %. I flertalet fall skedde spontan avsvällning.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsföring presenteras i nedanstående tabell och med följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Systemorganklass	Mycket vanliga ($> 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Svampinfektion, förkylning	
Centrala och perifera nervsystemet			Presyncope, hypoestesi, hyperestesi	Cerebrovaskulär händelse
Ögon			Mydriasis	
Hjärtat			Supraventrikulära extraslag	Myokardischemi
Blodkärl			Venösa besvär, hypotension, vasodilatation, perifer vaskulär störning, venös blödning	
Magtarmkanalen			Illamående, muntorrhet	
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag, riklig svettning, pruritus, erytem	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasm		
Njurar och urinvägar			Uretral blödning, hematuri, dysuri, pollakisuri, urinträngningar	

Systemorganklass	Mycket vanliga (>1/10)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta i penis	Peyronie's sjukdom, besvär i penis (inklusive penil fibros, angulering och fibrösa noduli), förlängd erektion	Priapism, bäckensmärta, knöl i testiklarna, spermatocele, svullnad i testiklarna, ödem i testiklarna, besvär i testiklarna, smärta i skrotum, erytem i skrotum, skrotumödem, smärta i testikel, besvär i skrotum, smärtsam erektion, balanit, fimos, erektil dysfunktion, ejakulationsstörning	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Hematom vid injektionsstället, ekkymos	Blödning, blödning vid injektionsstället, inflammation, inflammation vid injektionsstället, värmekänsla vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, irritation vid injektionsstället, asteni, känselbortfall vid injektionsstället, ödem, perifera ödem, pruritus vid injektionsstället	
Undersökningar			Förhöjt serumkreatinin, sänkt blodtryck, ökad hjärtfrekvens	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Ingen överdosering har rapporterats från de kliniska prövningarna av alprostadil. Om en intrakavernös överdos av Caverject Dual sker bör patienten hållas under medicinsk övervakning tills eventuella systemiska effekter avklingat och/eller penil avsvällning skett. Symptomatisk behandling av eventuella systemiska besvär rekommenderas.

Behandlingen av priapism (förlängd erektion) bör ske inom 6 timmar. Den inledande åtgärden bör vara aspiration ur ena svällkroppen i penis. Med iakttagande av aseptisk teknik punkteras *corpus cavernosum* med injektionsnål (19-21 gauge) varefter 20-50 ml blod aspireras. Detta bör leda till att erektionen avtar. Om nödvändigt kan proceduren upprepas på motsatt sida av penis tills sammanlagt maximalt 100 ml blod aspirerats. Om erektionen därefter fortfarande kvarstår rekommenderas intrakavernös injektion av ett alfa-adrenergikum. Även om den vanliga kontraindikationen mot injektion av vasokonstringerande medel i penis inte gäller vid behandling av priapism, bör försiktighet iaktas. Blodtryck och puls bör följas kontinuerligt under proceduren. Största försiktighet är nödvändig hos patienter med hjärt-kärlsjukdom, okontrollerad hypertension, cerebral ischemi och hos patienter som behandlas med MAO-hämmare. I det senare fallet ska resurser finnas tillgängliga för att kunna behandla en hypertensiv kris. Bered en fenylefrinlösning 200 mikrogram/ml och injicera 0,5 till 1 ml av lösningen var 5:e till 10:e minut. Alternativt används en adrenalinlösning 20 mikrogram/ml. Om nödvändigt kan detta åtföljas av ytterligare aspiration av blod genom samma injektionsnål. Den maximala dosen av fenylefrin är 1 mg, eller 100 mikrogram adrenalin (5 ml av lösningen). Som ett alternativ kan metaraminol användas, men det bör beaktas att fatala hypertensiva kriser har rapporterats med detta läkemedel. Om priapismen trots dessa åtgärder kvarstår ska patienten skyndsamt överföras till kirurgisk klinik för fortsatt behandling, eventuellt med anläggande av shunt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid erektil dysfunktion ATC-kod: G04BE01

Alprostadil är den naturligt uppträdande formen av prostaglandin E₁ (PGE₁). Alprostadil har ett brett spektrum av farmakologiska effekter; bland de mest framträdande återfinns vasodilatation och hämning av blodplättsaggregation. Hos de flesta djurarter som prövats medförde alprostadil avslappning av *retractor penis* och *corpus cavernosum utrethrae in vitro*. Alprostadil medförde också avslappning av isolerade vävnadsprov av human *corpus cavernosum* och *spongiosum*, liksom av kavernösa artärsegment som kontraherats av antingen fenylefrin eller PGF_{2alpha} *in vitro*. Hos makakapa (*Macaca nemestrina*) gav alprostadil förhöjt kavernöst arteriellt blodflöde *in vivo*. Graden av relaxation av glatt kavernös muskulatur hos denna djurmodell var dosberoende.

Alprostadil inducerar erektion genom att åstadkomma relaxation av trabekulär glatt muskulatur, samt genom dilatation av kavernösa artärer. Detta medför en utvidgning av de lakunära hålrummen och kvarhållning av blodet genom sammanpressning av venolerna mot *tunica albuginea*; processen brukar benämnas den korporala veno-ocklusiva mekanismen. Erektion sker normalt 5 till 15 minuter efter injektion, och dess duration är dosberoende.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Caverject Dual innehåller alprostadil som aktiv substans, i ett komplex med alfadex. Vid rekonstitution dissocierar komplexet omedelbart till alprostadil och alfadex. Farmakokinetiken är därför oförändrad i Caverject Dual i jämförelse med Caverject.

Absorbtion

Alprostadil administreras genom intrakavernös injektion i corpus cavernosum för behandling av erektil dysfunktion

Distribution

Efter intrakavernös injektion av 20 mikrogram alprostadil ökade den genomsnittliga plasmakoncentrationen av alprostadil med en faktor 22, jämfört med den endogena baslinjenivån, ca 5 minuter efter injektion. Därefter återgick alprostadilkoncentrationen till endogen nivå inom 2 timmar efter injektionen. Alprostadil binds i plasma primärt till albumin (81 % bindning) och i mindre utsträckning till fraktionen alfa-globulin IV-4 (55 % bindning). Ingen signifikant bindning till erythrocyter eller leukocyter observerades.

Metabolism

Efter intravenös administration metaboliseras ca 80 % av cirkulerande alprostadil vid första passage genom lunga, primärt genom beta- och omega-oxidation vilket medförde en halveringstid i plasma på mindre än en minut. Alprostadil som eventuellt kommer in i systemisk cirkulation efter intrakavernös injektion metaboliseras därför snabbt. De primära metaboliterna av alprostadil är 15-keto-PGE₁, 15-keto-13,14-dihydro-PGE₁ och 13,14-dihydro-PGE₁. I motsats till 15-keto-PGE₁ och 15-keto-13,14-dihydro-PGE₁, som nästan helt saknar biologisk aktivitet, har 13,14-dihydro-PGE₁ visats kunna sänka blodtrycket och hämma blodplättsaggregationen. Plasmakoncentrationerna av huvudmetaboliten (15-keto-13,14-dihydro-PGE₁) ökade med en faktor 34 från den endogena baslinjenivån 10 minuter efter injektionen, och återgick till baslinjenivån 2 timmar efter injektionen. Plasmakoncentrationerna av 13,14-dihydro-PGE₁ ökade med en faktor 7, 20 minuter efter injektionen.

Eliminering

Metaboliterna av alprostadil utsöndras primärt genom njurarna, och nästan 90 % av intravenöst tillförd dos har utsöndrats med urinen inom 24 timmar. Resterande mängd utsöndras i faeces. Det finns inga tecken på att alprostadil eller dess metaboliter stannar kvar i någon vävnad efter intravenös administration. Hos friska försökspersoner utsöndras och metaboliseras 70 – 90 % via lungorna vid första passage vilket resulterar i en kort halveringstid på mindre än en minut.

Nedsatt njur- respektive leverfunktion

Pulmonell förstapassage-metabolisering är den primära faktor som avgör systemiskt clearance för alprostadil. Även om farmakokinetiken för alprostadil inte har undersökts formellt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, förväntas inte förändringar i njurarnas eller leverns funktion ha någon större inverkan på farmakokinetiken för alprostadil.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponering avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför ha liten klinisk relevans. Alprostadil givet subkutant i doser upp till 0,2 mg/kg/dag visade inga negativa effekter på reproduktionsfunktionen hos hanråttor.

En standarduppsättning av undersökningar avseende genotoxicitetstester visade ingen mutagen potential hos alprostadil eller alprostadil/alfadex.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver Laktosmonohydrat
Natriumcitratdihydrat
Alfadex
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

Spädningsvätska
Bensylalkohol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Läkemedlets hållbarhet på försäljningsförpackningen:

36 månader.

Läkemedlets hållbarhet efter färdigställandet:

Kemiskt och fysikalisk stabilitet i färdigberedd lösning är visad för 24 timmar vid 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förpackning innehåller två eller tio endossprutor. Varje endosspruta innehåller en tvåkammarampull av klart, Ph Eur typ 1 borosilikatglas med en kolv resp propp av brombutylgummi samt en aluminiumkapsyl.

Två eller tio injektionsnålar storlek 29 G.
Fyra eller tjugo påsar innehållande isopropyl rengöringsservetter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för användning

För att bereda injektionslösningen fäster man nålen på sprutan genom att trycka fast nålen på spetsen av ampullen och vrida medurs till stopp. Avlägsna det yttre skyddet över nålen. Vrid kolven medurs till stopp, så att pulvret blandas med injektionsvätskan. Vänd sprutan upp och ned två gånger så att lösningen blandas ordentligt. Lösningen ska vara klar. Tag försiktigt bort det inre skyddet från nålen. Håll sprutan lodrätt och tryck in kolven till stopp. Några droppar kommer fram genom nålspetsen. Vrid kolven medurs för att ställa in önskad dos.

Bipacksedeln i förpackningen ger fullständiga anvisningar om hur injektionslösningen bereds, rengöring av injektionsstället och hur injektionen genomförs.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mikrogram: 16382
20 mikrogram: 16383

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9.7.2001
Datum för den senaste förnyelsen: 12.2.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.10.2019