

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Caverject Dual 10 míkrogrömm, stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Caverject Dual 20 míkrogrömm, stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

10 míkrogrömm

Úr hverri 0,5 ml rörlykju fæst mest 10 míkrogramma skammtur af alprostadili.

20 míkrogrömm

Úr hverri 0,5 ml rörlykju fæst mest 20 míkrogramma skammtur af alprostadili.

Hjálparefni með þekkta verkun

Bensýlalkóhól 8,9 mg/ml. Natríumsítrat, natríumhýdroxíð (0,034 mg/ml af natríum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Tveggja hólfa rörlykja úr gleri, sem inniheldur frostþurrkað þurrefni og leysi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Caverject Dual er ætlað til einkenameðferðar hjá fullorðnum körlum, við rístruflun (erectile dysfunction) vegna tauga- eða æðasjúkdóma eða af geðrænum eða blönduðum toga.

Caverject Dual getur verið gagnleg viðbót við önnur próf til greiningar á rístruflun.

Caverject Dual er ekki ætlað til notkunar handa börnum (sjá kafla 4.4 Bensýlalkóhól).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á Caverject hjá sjúklingum yngri en 18 ára eða eldri en 75 ára.

Lyfjagjöf

Gefa á Caverject Dual með inndælingu í reður (intracavernosal) og nota á meðfylgjandi 12 mm 29 gauge nál. Venjulegur stungustaður er á bak- eða hliðlægu svæði nærlægs þriðjungs reðurs.

Forðast skal að stinga á sýnilegar æðar. Hvorki má gefa lyfið með inndælingu tvisvar sinnum í röð sömu megin í reður né á sama stungustað.

Sérþjálfaður heilbrigðisstarfsmaður á að sjá um fyrstu inndælingar Caverject Dual en eftir nægilega þjálfun má hefja sjálfsmeðferð með alprostadili. Mælt er með reglulegu eftirliti með sjúklingum (t.d. á 3 mánaða fresti) einkum í upphafi sjálfsmeðferðar þegar nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum.

Læknir skal ákvarða skammt Caverject Dual einstaklingsbundið fyrir hvern sjúkling með því að stilla skammtinn smám saman. Nota skal minnsta virkan skammt sem veldur nægri stinngu til fullnægjandi samfara. Mælt er með því að gefinn skammtur leiði ekki til stinningar í meira en eina klst. Vari stinnging lengur skal minnka skammtinn. Flestum sjúklingum nægir skammtur á bilinu 5 til 20 míkrogrömm.

Inndælingartækið er þannig gert að hver skammtur getur verið margfeldi af fjórðungi þess sem það inniheldur. Almenn er ekki réttlætanlegt að nota stærri skammta en 40 míkrogrömm af alprostadili. Unnt er að gefa eftirtalda skammta Caverject Dual:

| <u>Styrkur</u> | <u>Mögulegir skammtar</u> |
|------------------------------|------------------------------|
| Caverject Dual 10 míkrogrömm | 2,5; 5; 7,5 og 10 míkrogrömm |
| Caverject Dual 20 míkrogrömm | 5; 10; 15 og 20 míkrogrömm |

Meðferð

Fyrsti skammtur alprostadils við ristruflun vegna æða- eða geðsjúkdóma eða sjúkdóma af blönduðum toga er 2,5 míkrogrömm. Annar skammtur ætti að vera 5 míkrogrömm hafi einhver svörun fengist eftir fyrsta skammt og 7,5 míkrogrömm hafi engin svörun fengist. Þaðan í frá á að stækka skammtinn um 5 til 10 míkrogrömm hverju sinni þar til fullnægjandi skammtur er fundinn. Verði engin svörun við gefnum skammti má gefa næsta stærri skammt innan einnar klst. Verði svörun skal láta einn sólarhring líða þar til næsti skammtur er gefinn.

Hjá sjúklingum með ristruflun vegna taugasjúkdóma sem þurfa minni skammt en 2,5 míkrogrömm skal íhuga að stilla skammtinn af með Caverject stungulyfsstofni. Sem fyrsta skammt skal gefa 1,25 míkrogrömm og ef engin svörun fæst eftir þann skammt á annar skammturinn að vera 2,5 míkrogrömm. Að undanskildum fyrsta skammti er hægt að stilla skammtinn af bæði með Caverject Dual og Caverject stungulyfsstofni, með sambærilegri skammtaaukningu og við á í meðferð við ristruflun sem ekki er vegna taugasjúkdóma.

Ekki er ráðlagt að gefa lyfið með inndælingu oftar en einu sinni á sólarhring og ekki oftar en þrisvar sinnum í viku.

Þáttur í greiningu orsakar

Sjúklingar án vísbendingar um taugasjúkdóma

Gefa á 10 til 20 míkrogrömm af alprostadili með inndælingu í groppu (corpus cavernosum) og nudda því út í reðurinn. Gera má ráð fyrir að yfir 80% sjúklinga sýni svörun við stökum 20 míkrogramma skammti af alprostadili.

Sjúklingar með vísbendingu um taugasjúkdóma

Gera má ráð fyrir að þessir sjúklingar sýni svörun við minni skömmtum af alprostadili. Hjá sjúklingum með væga ristruflun eða ristruflun af völdum taugasjúkdóms/áverka má skammtur til greiningar ekki vera stærri en 10 míkrogrömm og líklega hentar að fyrsti skammtur sé 5 míkrogrömm.

Vari stinnging í meira en eina klst. eftir inndælingu skal veita niðurlýppandi meðferð áður en sjúklingurinn fer, til að koma í veg fyrir hættu á standpínu (priapism) (sjá kafla 4.9). Áður en sjúklingurinn fer á stinnging að vera hjöðnuð til fulls og reðurinn að vera fullkomlega slakur.

Náist ekki stinnging reðurs þann tíma sem verið er að stilla skammta af, skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til altækra (systemic) aukaverkana.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Caverject Dual handa sjúklingum með:

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Kvilla sem gerir þá líklegri til að fá standpínu, t.d. sigðkornablóðleysi eða sigðkornahneigð (sickle cell trait), mergæxli (multiple myeloma) eða hvítblæði.

- Vanskapaðan reður, t.d. vinkilbeygðan reður, trefjun í reðri (cavernosal fibrosis) eða Peyronie sjúkdóm.
- Reðurinnlegg.

Ekki má nota Caverject Dual handa körlum þegar kynlíf er frábending (t.d. sjúklingar með alvarlegan hjartasjúkdóm).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Greina á og meðhöndla þær undirliggjandi læknisfræðilegu orsakir ristruflana sem hægt er að meðhöndla áður en meðferð með alprostadili er hafin.

Langvarandi stinning og/eða standpína getur komið fyrir eftir inndælingu alprostadils í reður. Til að draga úr líkum á því á að nota minnsta skammt sem hefur áhrif.

Leiðbeina skal sjúklingum um að greina lækni tafarlaust frá sérhverri stinningu sem varir um lengri tíma, t.d. í 4 klst. eða lengur. Veita skal meðferð við standpínu innan 6 klst. Meðferð við standpínu á að vera samkvæmt gildandi leiðbeiningum (sjá kafla 4.9).

Meiri líkur eru á sársaukafullri stinningu hjá sjúklingum með vanskapaðan reður, til dæmis vinkilbeygðan reður, forhúðarþrengsli, trefjun í reðri (cavernosal fibrosis), Peyronie sjúkdóm eða skellur (plaques). Trefjun í reðri, þar á meðal vinkilbeygður reður, bandvefshersli í reðri, trefjunarhnúðar (fibrotic nodules) og Peyronie sjúkdómur, getur komið fyrir eftir gjöf Caverject Dual í reður. Vera má að hætta á trefjun (fibrosis) aukist því lengur sem lyfið er notað. Eindregið er mælt með reglulegu eftirliti með sjúklingum og ítarlegri skoðun á reðri, til greiningar á vísbendingum um trefjun í reðri eða Peyronie sjúkdóm. Hætta skal meðferð með Caverject Dual hjá sjúklingum sem fá vinkilbeygðan reður, trefjun í reðri (cavernosal fibrosis) eða Peyronie sjúkdóm.

Sjúklingar sem nota segavarnarlyf, til dæmis warfarín eða heparín, kunna að hafa aukna tilhneigingu til blæðinga eftir inndælingu í reður. Hjá sumum sjúklingum getur inndæling Caverject Dual leitt til smáblæðinga á stungustað. Hjá sjúklingum með sjúkdóma sem smitast með blóði, getur þetta aukið hættu á að makinn smitist af slíkum sjúkdómum.

Caverject Dual skal nota með varúð hjá sjúklingum með áhættuþætti tengda hjarta- eða heilaeðum.

Nota á Caverject Dual með varúð hjá sjúklingum sem fengið hafa tímabundin blóðþurrðarköst og hjá þeim sem eru með óstöðuga hjarta- og æðasjúkdóma.

Kynferðisleg örvun og samfarir geta leitt til hjarta- og lungnaraskana hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm, hjartabilun (congestive heart failure) eða lungnasjúkdóm. Þessir sjúklingar eiga að nota Caverject Dual með varúð og þeir eiga að gæta varúðar þegar þeir stunda kynlíf.

Caverject Dual er ekki ætlað til samhliðanotkunar með neinu öðru lyfi við ristruflun (sjá kafla 4.5).

Íhuga skal hættu á misnotkun Caverject hjá sjúklingum með sögu um geðræna sjúkdóma eða fíkn.

Caverject Dual sem búið er að blanda, er einungis til einnar inndælingar.

Farga á sprautuhylkinu/sprautunni og lyfjaleifum sem kunna að vera eftir í sprautunni á öruggan hátt.

Afar fíngerð nál er notuð við lyfjagjöf Caverject Dual og eins og á við um allar mjög fíngerðar nálar er hættu á að nálin brotni.

Greint hefur verið frá tilvikum um brotna nál þar sem hluti nálarinnar varð eftir í limnum og í sumum tilvikum leiddi það til sjúkrahússinnlagnar og fjarlægingu nálarinnar með skurðaðgerð.

Ítarlegar leiðbeiningar til sjúklinga um rétta meðhöndlun og inndælingartækni geta dregið úr hættu á brotnum nálum.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að þeir megi ekki nota bognar nálar og ekki reyna að rétta af bognar nálar. Þeir skuli fjarlægja nálina af sprautunni, farga henni og festa nýja, ónotaða, dauðhreinsaða nál við sprautuna.

Bensýlalkóhól

Caverject Dual inniheldur bensýlalkóhól, sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Taka þarf tillit til samanlagðs daglegs efnaskiptaálags vegna bensýlalkóhóls af mismunandi uppruna, einkum hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi, vegna hættu á uppsöfnun og eituráhrifum (efnaskiptablóðsýring).

Lyfið er eingöngu ætlað til inndælingar í reður (intracavernosal). Gjöf rotvarnarefnisins bensýlalkóhóls í bláæð hefur verið tengd við alvarlegar aukaverkanir og dauðsföll hjá börnum, þ.m.t. nýburum (heilkeni andkafa (gasping syndrome)). Ekki er þekkt hvert lágmarksmagn bensýlalkóhóls er sem valdið getur eituráhrifum. Fyrirburar og börn með litla fæðingarþyngd geta verið líklegri til að verða fyrir eituráhrifum. Caverject Dual er ekki ætlað til notkunar handa börnum.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vera má að adrenvirk (sympathomimetic) lyf dragi úr áhrifum alprostadils.

Vera má að alprostadil auki áhrif blóðþrýstingslækkandi lyfja, æðavíkkandi lyfja, segavarnarlyfja og blóðflagnasamloðunarhemla.

Áhrif samtímis notkunar alprostadils og annarra lyfja við rístruflun (t.d. sildenafil) eða annarra lyfja sem valda stinngu (t.d. papaverín) hafa ekki verið formlega rannsökuð. Slík lyf á ekki að nota samtímis alprostadili vegna hugsanlegrar hættu á langvarandi stinngu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Á ekki við.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki er búist við að alprostadil hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengasta aukaverkunin sem greint var frá eftir inndælingu í reður var sársauki í reðri. Þrjátíu prósent sjúklinga greindu minnst einu sinni frá slíkum sársauka. Sársauki tengdist 11% inndælinga. Yfirleitt var sársaukinn metinn vægur eða í meðallagi. Þrjú prósent sjúklinga hættu meðferð vegna sársauka.

Alls var greint frá trefjun í reðri, þar á meðal vinkilbeygðum reðri, trefjunarhnúðum (fibrotic nodules) og Peyronie sjúkdómi, hjá 3% sjúklinga í klínískum rannsóknum. Í einni rannsókn á sjálfsmeðferð, þar sem meðferðin varði í allt að 18 mánuði, var tíðni trefjunar í reðri meiri, um það bil 8%.

Greint var frá margúl (haematoma) og flekkblæðingu (ecchymosis) á stungustað, sem tengist aðferð við inndælingu fremur en áhrifum alprostadils, hjá 3% og 2% sjúklinga, talið í sömu röð.

Langvarandi stinning (stinning í 4-6 klst.) kom fyrir hjá 4% sjúklinga. Tíðni standpínu (priapism) (sársaukafull stinning í 6 klst. eða lengur) var 0,4%. Í flestum tilvikum hvarf hún sjálfkrafa.

Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu koma fram aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og sem komið hafa fram frá því lyfið var markaðssett. Tíðniflokkar eru mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðni- og líffæra flokks eru aukaverkanirnar taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

| Líffæraflokkur | Mjög algengar ($\geq 1/10$) | Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) | Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | | | Sveppasýking, kvef | |
| Taugakerfi | | | Yfirliðstilfinning, skert húðskyn, aukið húðskyn | Slag |
| Augu | | | Ljósopsvíkkun | |
| Hjarta | | | Aukaslög ofanslegla | Hjartablóðþurrð |
| Æðar | | | Bláæðablæðing, lágþrýstingur, æðavíkkun, útlægur æðakvilli, æðakvilli | |
| Meltingarfæri | | | Ógleði, munnþurrkur | |
| Húð og undirhúð | | | Útbrot, ofsvitnun, kláði, roðapöt | |
| Stoðkerfi og bandvefur | | Vöðvakrampi | | |
| Nýru og þvaghæri | | | Blæðing frá þvagrás, blóð í þvagi, skert þvaglát, aukin tíðni þvaglata, bráð þvaglát | |
| Æxlunarfæri og brjóst | Sársauki í reðri | Peyronies sjúkdómur, kvilli í reðri (þ.m.t. bandvefsmýndun í reðri, vinklun og bandvefshnúðamyndun), langvarandi stinning | Standpína, verkur í grindarbotni, hnútar í eistum, sæðisgúll, þroti í eistum, bjúgur í eistum, eistnakvillar, verkur í pung, roðapöt á pung, bjúgur í pung, verkur í eistum, pungkvilli, sársaukafull stinning, húfubólga (balanitis), | |

| | | | | |
|----------------------------------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| | | | forhúðarþrengsli, rístruflanir, óeðlilegt sáðlát | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir tengdar stungustað | | Margúll á stungustað, flekkblæðingar | Blæðing, blæðing á stungustað, bólga, bólga á stungustað, hitatilfinning á stungustað, bjúgur á stungustað, þroti á stungustað, verkur á stungustað, erting á stungustað, þróttleysi, tilfinningaleysi á stungustað, bjúgur, útlímabjúgur, kláði á stungustað | |
| Rannsóknaniðurstöður | | | Aukin þéttni kreatíníns í sermi, blóðþrýstingsfall, aukin hjartsláttartíðni | |

Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Engin ofskömmun sást í klínískum rannsóknum á alprostadili. Ef ofskömmun Caverject Dual í reður á sér stað skal sjúklingurinn vera undir eftirliti læknis þar til öll altæk (systemic) áhrif eru gengin til baka og/eða þar til reðurinn er orðinn fullkomlega slakur. Veita ætti meðferð í samræmi við sérhver altæk (systemic) einkenni.

Ekki skal draga lengur en í 6 klst. að veita meðferð við standþínu (langvarandi stíning).

Upphafsmeðferð er fólgin í því að tappa blóði af reðrinum (penile aspiration). Með smitgát skal stinga 19 til 21 gauge fiðrildisnál í groppu (corpus cavernosum) og tappa af 20 til 50 ml af blóði. Þetta getur valdið niðurlýppun reðurs. Gerist þess þörf má endurtaka þetta á hinni hlið reðursins, þar til samtals allt að 100 ml af blóði hefur verið tappað af. Beri þetta ekki enn nægan árangur er mælt með inndælingu alfa-adrenvirks lyfs í reður. Enda þótt venjulega sé frábending að gefa æðaherpanði lyf í reður á sú frábending ekki við þegar um standþínu er að ræða, en eigi að síður skal gæta varúðar þegar gripið er til þessa úrræðis. Stöðugt skal fylgjast með blóðþrýstingi og púls meðan á þessu stendur. Gæta skal ítrustu varúðar þegar um er að ræða sjúklinga með kransæðasjúkdóm, ómeðhöndlaðan háþrýsting, heilablóðþurrð og hjá sjúklingum sem nota mónóamínóxídasahemla. Í síðast nefnda tilvikinu skal vera til staðar búnaður til að bregðast við háþrýstingskreppu. Útbúa skal 200 míkrog/ml lausn af fenýlefríni og gefa skal 0,5 til 1,0 ml af lausninni með inndælingu á 5 til 10 mínútna fresti. Einnig má nota 20 míkrog/ml lausn af adrenalíni. Gerist þess þörf má í kjölfarið tappa enn meira blóði af, um sömu fiðrildisnálinu. Hámarksskammtur er 1 mg fyrir fenýlefrín eða 100 míkroggrömm (5 ml af lausninni) fyrir adrenalín. Einnig er hægt að nota metaraminol en hafa skal í huga að greint hefur verið

frá banvænni háþrýstingskreppu. Ef þetta dugar ekki enn til að ná tökum á standpínunni er tafarlausrar skurðaðgerðar þörf og getur meðal annars verið þörf fyrir hjáveituaðgerð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við stinningarvandamáli, ATC flokkur: G04B E01.

Alprostadil er náttúruleg mynd prostaglandíns E₁ (PGE₁). Alprostadil hefur margvísleg lyfjafræðileg áhrif; æðavíkkun og hömlun á samloðun blóðflagna eru meðal markverðustu áhrifanna. Í flestum dýrategundum sem hafa verið rannsakaðar, slakaði alprostadil á samdráttarvöðva reðurs (retractor penis) og þvagrásargroppu (corpus cavernosum urethra) *in vitro*. Alprostadil slakaði einnig á groppu (corpus cavernosum) og vetti (corpus spongiosum) manna í einangruðum fullbúnum sýnum, sem og slagæðabútum úr reðri sem annaðhvort fenýlefrín eða PGF_{2α} draga saman *in vitro*. Hjá grísalubbum (apar af tegundinni *Macaca nemestrina*) jók alprostadil blóðflæði í slagæðum reðurs *in vivo*. Það hve mikil og langvarandi slökun sléttra vöðva í reðri var í þessu dýralíkani var skammtaháð.

Alprostadil leiðir til stinningar með því að slaka á sléttum vöðvum í bjálka (trabecula) og með því að útvíkka slagæðar í reðri. Þetta leiðir til aukins rýmis í gloppum (lacunar spaces) og innilokunar blóðs með því að smáum bláæðum er þrýst upp að hvíthjúp (tunica albuginea), en þetta ferli er kallað bláæðalokun reðurs. Stinning verður venjulega 5 til 15 mínútum eftir inndælingu. Það hve lengi stinning varir er skammtaháð.

5.2 Lyfjahvörf

Caverject Dual inniheldur virka efnið alprostadil í fléttu með alfadexi. Þegar þurrefnið er leyst upp klofnar fléttan samstundis í alprostadil og alfadex. Lyfjahvörf alprostadils eru því hin sömu fyrir Caverject Dual og Caverject stungulyfsstofn.

Frásog

Til meðferðar við rístruflun er alprostadil gefið með inndælingu í groppu (corpora cavernosa).

Dreifing

Um það bil 5 mínútum eftir inndælingu 20 míkrogramma af alprostadil í reður jókst meðaltalsþéttni alprostadils í plasma 22-falt frá eigin upphafsþéttni. Þéttni alprostadils féll síðan aftur að upphafsþéttni innan 2 klst. frá inndælingu. Í plasma er alprostadil einkum bundið albúmíni (81% bundið) og í minna mæli α-glóbúlín IV-4 þætti (55% bundið). Ekki varð vart neinnar marktækrar bindingar við rauðkorn eða hvítkorn.

Umbrot

Alprostadil umbrotnar hratt í efni sem umbrotna enn frekar áður en þau skiljast út. Eftir gjöf í bláæð umbrotna um það bil 80% alprostadils í blóðrásinni við fyrstu umferð um lungu, einkum með beta- og ómega-oxun. Þar af leiðir að það alprostadil sem kemst út í blóðrásina eftir inndælingu í reður, umbrotnar hratt. Helstu umbrotsefni alprostadils eru 15-ketó-PGE₁, 15-ketó-13,14-tvíhýdró-PGE₁ og 13,14-tvíhýdró-PGE₁. Öfugt við 15-ketó-PGE₁ og 15-ketó-13,14-tvíhýdró-PGE₁, sem hafa nánast enga líffræðilega verkun, hefur verið sýnt fram á að 13,14-tvíhýdró-PGE₁ lækkar blóðþrýsting og hamlar samloðun blóðflagna. Plasmáþéttni helsta umbrotsefnisins (15-ketó-13,14-tvíhýdró-PGE₁) í blóðrásinni jókst 34-falt frá upphafsgildi 10 mínútum eftir inndælingu og féll aftur að upphafsgildi 2 klst. eftir inndælingu. Plasmáþéttni 13,14-tvíhýdró-PGE₁ jókst 7-falt 20 mínútum eftir inndælingu.

Brotthvarf

Umbrotsefni alprostadils skiljast einkum út um nýru og hafa næstum því 90% af skammti sem gefinn er í bláæð, skilist út í þvagi innan 24 klst. Það sem eftir er af skammtinum skilist út í hægðum. Engar vísbendingar eru um að alprostadil eða umbrotsefni þess safnist í vefi eftir inndælingu í bláæð. Hjá

heilbrigðum sjálfbóðaliðum eru 70% til 90% alprostadils að verulegu leyti tekin upp og umbrotin í einni umferð um lungu, sem leiðir til þess að helmingunartíminn er stuttur, innan við ein mínúta.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Umbrot í fyrstu umferð um lungu er sá þáttur sem hefur mest áhrif á altæka (systemic) úthreinsun alprostadils. Enda þótt lyfjahlvörf alprostadils hafi ekki verið formlega rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi er ekki við því búist að breytingar á nýrna- eða lifrarstarfsemi hafi umtalsverð áhrif á lyfjahlvörf alprostadils.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínísk áhrif sáust aðeins við skammta sem eru taldir vera það miklu stærri en hámarksskammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Alprostadil í allt að 0,2 mg/kg/sólarhring skömmtum undir húð hafði ekki aukaverkanir á æxlunargetu hjá rottum.

Staðlað safn rannsókna á eiturveikunum á erfðafni leiddi ekki í ljós neina stökkbreytandi eiginleika alprostadils eða alprostadil/alfadex.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Caverject Dual þurrefni: Mjólkursykureinhýdrat
Natríumsítrat
Alfadex
Saltsýra (til stillingar sýrustigs)
Natríumhýdroxíð (til stillingar sýrustigs)

Leysir: Bensýlalkóhól
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Geymsluþol lyfsins eftir blöndun: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika, eftir blöndun, í 24 klst. við 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

2 eða 10 gegnsæjar tveggja hólfa lykjur úr bórsílikatgleri af tegund I Ph. Eur. sem er lokað með gúmmístimpli úr brómóbútýli. Á lykjunni er álhetta sem í er gúmmískífa úr brómóbútýli.

Tvær eða 10 29 G sprautunálar og

4 eða 20 pokar með sótthreinsklútum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notkunarleiðbeiningar

Þegar blanda á lyfið skal festa nálina á einnota sprautuna með því að þrýsta henni á fremsta hluta sprautunnar og snúa nálinni réttisælis þar til hún stöðvast. Fjarlægið ytri nálarhlífina. Til að leysa alprostadil þurrefnið upp skal snúa stimplinum réttisælis þar til hann stöðvast. Hvolfið einnota sprautunni tvisvar sinnum til að tryggja jafna blöndun lausnarinnar. Lausnin á að vera tær. Fjarlægið innri nálarhlífina gætilega af nálinni. Haldið einnota sprautunni þannig að hún vísi upp og þrýstið stimplinum eins langt inn og unnt er. Nokkrir dropar munu koma í ljós á nálaroddinum. Snúið endanum á stimplinum réttisælis til að velja skammtinn sem á að gefa.

Í fylgiseðlinum eru ítarlegar upplýsingar um hvernig blanda á lyfið, hvernig hreinsa á stungustað og einnig hvernig gefa á lyfið með inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
Danmörk.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Caverject Dual 10 míkrogrömm: IS/1/01/015/01
Caverject Dual 20 míkrogrömm: IS/1/01/015/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. júlí 2001.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30. janúar 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

25. febrúar 2020.