

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

Caverject Dual 10 mikrog

Yhdestä 0,5 millilitran sylinteriampullista saadaan enintään 10 mikrog alprostadiiliannos.

Caverject Dual 20 mikrog

Yhdestä 0,5 millilitran sylinteriampullista saadaan enintään 20 mikrog 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 dorsolateraalisosaan. 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 seuranta (esim. 3 kuukauden välein) suositellaan etenkin omatoimisen pistohoidon alkuvaiheessa, jolloin annosta on ehkä sovittava.

Caverject Dual -annos on titrattava tarkoin yksilöllisesti jokaiselle potilaalle lääkärin valvonnassa. Pienintä tehokasta annosta, joka tuottaa tyydyttävän sukupuoliyhdynnän 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.

Suosittelava 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 veltto.

Jos erektiovastetta ei saavuteta titrausvaiheessa, potilasta on tarkkailtava systeemisten haittavaikutusten 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, multippelimyelooma 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 plakkaa. 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 verenhytyymistä 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 yliherkkyysreaktioita.

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

Alprostadiillä ei katsota olevan vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin haittavaikutus siittimen paisuvaiskudokseen pistetyn injektion 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 klinisiin 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	Sydänlihas-iskemia
Verisuonisto			Laskimoverenvuoto, hypotensio, vasodilataatio, ääreisverisuoniston häiriö, verisuonioireet	
Ruoansulatuselimistö			Pahoinvointi, suun kuivuminen	

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)
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma, liihakikoilu, kutina, eryteema	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset		
Munuaiset ja virtsatiet			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	

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)
			kiihtyminen	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 turvaututaan. 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 verihiutaleiden aggregaation esto. Alprostadiili relaksoi useimmilla tutkituilla eläinlajeilla siittimen retraktiolihasta ja virtsaputken paisuvaista *in vitro*. Se relaksoi myös yksittäisiä ihmisen siittimen ja virtsaputken paisuvauskudoksesta 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-okklusiviseksi mekanismiksi. Erektio ilmenee tavallisesti 5–15 minuutin kuluttua injektioista. 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 paisuvauskudokseen.

Jakautuminen

Kun siittimen paisuvauskudokseen injisoitiin 20 mikrog alprostadiilia, alprostadiilin keskimääräinen pitoisuus plasmassa suureni noin 5 minuutin kuluttua injektioista 22-kertaiseksi endogeenisiin lähtötasoihin verrattuna. Alprostadiilipitoisuudet palasivat endogeeniselle tasolle 2 tunnin kuluessa injektioista. 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. Paisuvauskudokseen 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 aktiviteettia ei ole juuri lainkaan, 13,14-dihydro-PGE₁ alentaa tutkitusti verenpainetta ja estää verihiutaleiden aggregaatiota. Tärkeimmän kiertävän metaboliitin (15-keto-13,14-dihydro-PGE₁) pitoisuus plasmassa suureni 34-kertaiseksi endogeenisistä lähtötasoista 10 minuutin kuluttua injektioista ja palautui lähtötasolle 2 tunnin kuluttua injektioista. 13,14-dihydro-PGE₁:n pitoisuus plasmassa suureni 7-kertaiseksi 20 minuutin kuluttua injektioista.

Eliminaatio

Alprostadiilin metaboliitit erittyvät ensisijaisesti munuaisteitse; lähes 90 % laskimoon annetusta annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa. Loput annoksesta erittyy ulosteeseen. Näyttää laskimonsisäisesti annettua 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)

Liutin

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 bromobutyylikumisella männällä ja toinen pää alumiinikorkilla, jossa on bromobutyylikumilevy.

2 tai 10 29 G:n injektioneulaa.

4 tai 20 pussia, jotka sisältävät isopropyylipuhdistuslapun.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet 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

3.2.2020