Caverject® Dual

Pfizer

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 10 mikrog
(en tvåkammarampull av glas innehållande ett vitt frystorkat pulver och spädningsvätska för beredning av lösning)

Medel vid erektil dysfunktion

Aktiv substans:
Alprostadil

ATC-kod:
G04BE01

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Caverject® Dual pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 10 mikrog och 20 mikrog

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-05-08.

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 Varningar och försiktighet Bensylalkohol).

Kontraindikationer

Caverject Dual får inte användas till patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- 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).

Dosering

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

Administreringssätt
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 Överdosering). 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.

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 Överdosering).

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 kranskärlssjukdom, 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 Interaktioner).

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 acidos).

Caverject Dual är endast avsett för intrakavernös injektion. Intravenös injektion av konserveringsmedlet bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos barn, inklusive nyfödda (”gasping 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”.

Interaktioner

Sympatomimetika kan minska effekten av alprostadil.
Alprostadil kan öka effekten av antihypertensiva medel, kärlvidgande medel, antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande 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.

Graviditet

Ej relevant.

Amning

Ej relevant.

Trafik

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

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 (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <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 (>1/100,<1/10)	Mindre vanliga (>1/1000,<1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infes tationer			Svampinfektion Förkylning	
Centrala och perifera nervsystemet			Presyncope Hypoestesi Hyperestesi	Cerebrovaskulär hän delse
Ögon			Mydriasis	

Systemorganklass	Mycket vanliga (>1/10)	Vanliga (>1/100,<1/10)	Mindre vanliga (>1/1000,<1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
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	
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	

Systemorganklass	Mycket vanliga (>1/10)	Vanliga (>1/100,<1/10)	Mindre vanliga (>1/1000,<1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
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 godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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 iakttas. 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.

Farmakodynamik

Alprostadil är den naturligt uppträdande formen av prostaglandin E_1 (PGE_1). 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_{2alfa} *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.

Farmakokinetik

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 alprostadil-koncentrationen 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 erytrocyter 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-PGE_1, 15-keto-13,14-dihydro-PGE_1 och 13,14-dihydro-PGE_1. I motsats till 15-keto-PGE_1 och 15-keto-13,14-dihydro-PGE_1, som nästan helt saknar biologisk aktivitet, har 13,14-dihydro-PGE_1 visats kunna sänka blodtrycket och hämma blodplättsaggregationen. Plasmakoncentrationerna av huvudmetaboliten (15-keto-13,14-dihydro-PGE_1) 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-PGE_1 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 metabolisteras 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.

Prekliniska uppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar 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.

Innehåll

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)

Förteckning över hjälpämnen

Caverject Dual pulver:	Laktosmonohydrat Natriumcitratdihydrat Alfadex Saltsyra (för pH-justering) Natriumhydroxid (för pH-justering)
Spädningsvätska:	Bensylalkohol Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

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

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 10 mikrog (en tvåkammarampull av glas innehållande ett vitt frystorkat pulver och spädningsvätska för beredning av lösning)
10 styck endosbehållare (fri prissättning), EF
2 styck endosbehållare (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 20 mikrog (en tvåkammarampull av glas innehållande ett vitt frystorkat pulver och spädningsvätska för beredning av lösning)
10 styck endosbehållare, 1186:-, F
2 styck endosbehållare, *tillhandahålls ej*