

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bondil 250 mikrogram urethralstift
Bondil 500 mikrogram urethralstift
Bondil 1000 mikrogram urethralstift

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Alprostadil; 250 mikrogram, 500 mikrogram eller 1000 mikrogram.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Urethralstift.

Bondil 250 mikrogram urethralstift er 1,4 mm i diameter og 3 mm lang, og er pakket i en engangsapplikator av polypropylen. Stiften er en glatt pellet med offwhite til blekgul farge.

Bondil 500 mikrogram urethralstift er 1,4 mm i diameter og 3 mm lang, og er pakket i en engangsapplikator av polypropylen. Stiften er en glatt pellet med offwhite til blekgul farge.

Bondil 1000 mikrogram urethralstift er 1,4 mm i diameter og 6 mm lang, og er pakket i en engangsapplikator av polypropylen. Stiften er en glatt pellet med offwhite til blekgul farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Erektile dysfunksjoner hos voksne over 18 år.
Tillegg til andre tester ved diagnostisering av erektil dysfunksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

1. Behandling av erektil dysfunksjon:

Det er viktig at pasienten later vannet rett før administreringen, da fuktighet i uretra gjør administreringen av Bondil lettere og er vesentlig for å få løst opp legemidlet.
Administrering av Bondil: Beskyttelseshetten fjernes fra Bondil-applikatoren. Penis holdes oppover og strekkes ut i full lengde, hvorpå applikatorstammen langsomt føres inn i uretra. Utløserknappen trykkes ned for å frigjøre legemidlet fra applikatoren og applikatoren holdes i denne stillingen i 5 sekunder. En forsiktig bevegelse av applikatoren fra side til side før den tas ut vil sikre at legemidlet løsner fra applikatorstammen. Applikatoren fjernes deretter fra uretra. Applikatoren må kontrolleres for å se at legemidlet har blitt deponert. Dersom det er rester av legemidlet igjen på applikatoren, føres den på ny forsiktig inn i uretra og prosedyren gjentas. Etter fjerning av applikator skal penis rulles fast mellom håndflatene i minst 10 sekunder for å sikre at legemidlet blir tilstrekkelig distribuert langs uretraveggen. Dersom pasienten merker en sviende eller brennende følelse, kan det hjelpe å fortsette å rulle penis mellom håndflatene i ytterligere 30 til 60 sekunder, eller til den sviende følelsen avtar. Ereksjonen vil utvikle seg i løpet av 5 til 10 minutter etter administrering og varer i omtrent 30 – 60 minutter. Etter administrering av Bondil er det viktig å sitte, stå eller gå omkring i 10 minutter mens ereksjonen utvikler seg. Mer detaljert informasjon er gitt i pakningsvedlegget.

Det anbefales ikke å benytte mer enn 2 doser i løpet av en 24-timers periode. Maksimalt 7 doser i løpet av en 7-dagers periode.

Oppstart av behandling: Medisinsk fagpersonell skal instruere den enkelte pasient i korrekt bruk av Bondil. Anbefalt startdose er 500 mikrogram. Under medisinsk veiledning kan doseringen økes trinnvis (til 1000 mikrogram), inntil pasienten får en tilfredsstillende behandlingsrespons. Den valgte dosen kan så tas hjemme.

2. Som tillegg til andre tester ved diagnostisering av erektil dysfunksjon:

Bondil kan benyttes som tillegg i evalueringen av penil vaskulær funksjon ved hjelp av Doppler duplex ultralydundersøkelse. Det er vist at en 500 mikrogram dose av Bondil har en tilsvarende effekt på penil arteriell vasodilatasjon og topp-systolisk hastighet som 10 mikrogram alprostadil gitt som intracavernøs injeksjon. Ved utskrivning fra klinikken bør ereksjonen ha avtatt.

Eldre: Det er ikke behov for aldersjustering av dose.

Pediatrisk populasjon: Ikke anbefalt.

4.3 Kontraindikasjoner

Bondil er kontraindisert hos menn med følgende tilstander:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Anatomisk deformasjon av penis, som angulering, for eksempel forårsaket av Peyronies sykdom, stenose av distal uretra, uttalt hypospadi, sterk krumming, balanitt, akutt eller kronisk uretritt eller kavernøs fibrose.
- Økt risiko for priapisme, som sigdcelleanemi eller arvelig tendens til dette, trombocytemi, polycytemi, multippelt myelom, predisposisjon for venetrombose eller som tidligere har opplevd tilbakevendende priapisme.
- Tilstander hvor seksuell aktivitet ikke er anbefalt, som ustabil kardiovaskulær eller cerebrovaskulær tilstand.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eventuelle underliggende årsaker til erektil dysfunksjon bør diagnostiseres og om mulig behandles forut for initiering av Bondil-behandling.

Feil innføring av Bondil kan føre til uretralabrasjon og en mindre uretrablødning. Hos pasienter infisert med blodoverførbare sykdommer kan dette gi økt risiko for overføring av smitte til partner.

Pasienter som brukes antikoagulantia eller har blødningsdefekter kan ha øket risiko for uretrablødning.

Priapisme (ereksjon som varer lengre enn seks timer) kan inntreffe etter administrering av Bondil. Priapisme bør behandles innen 6 timer (se pkt. 4.9).

Pasientene bør instrueres om å søke lege dersom en ereksjon varer 4 timer eller mer. På grunn av faren for hypotensjon eller synkope, bør pasienten informeres om symptomene på lavt blodtrykk. Det kan være nødvendig med dosereduksjon eller seponering av medikamentet hos pasienter som utvikler priapisme.

Penil fibrose inkludert angulering, kavernøs fibrose, fibrøse knuter og Peyronies sykdom kan inntreffe etter administrering av Bondil. Forekomsten av fibrose kan øke med økt brukstid. Regelmessig oppfølging av pasienten, med nøye undersøkelse av penis, anbefales sterkt for å oppdage tegn på penil fibrose eller Peyronies sykdom. Behandling med Bondil bør avbrytes dersom pasienten utvikler penil angulering, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom.

Bondil bør brukes med forsiktighet til pasienter som har hatt forbigående iskemisk anfall eller hos pasienter med ustabil kardiovaskulær sykdom.

Bondil er ikke beregnet for bruk sammen med andre preparater til behandling av erektil dysfunksjon (se også pkt. 4.5).

Muligheten for misbruk av Bondil bør vurderes hos pasienter med en kjent psykiatrisk sykdom eller avhengighet.

Seksuell stimulering og samleie kan føre til hjerte- eller lunge-episoder hos pasienter med koronar hjertesykdom, kongestiv hjertesvikt eller lungesykdom. Bondil bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene og seksuell aktivitet skal utøves med forsiktighet.

Bruk av Bondil hos pasienter med penisimplantat er ikke undersøkt.

Kondom bør brukes ved samleie dersom partneren er gravid.

Pasientene og deres partnere bør informeres om at Bondil ikke gir noen beskyttelse mot smitte av seksuelt overførbare sykdommer. De bør få råd om metoder som kan forhindre overføring av seksuelt overførbare sykdommer, inkludert humant immunsvikt virus (HIV). Bruk av Bondil vil ikke svekke sikkerheten ved bruk av kondom.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Systemiske interaksjoner er lite sannsynlig grunnet de lave alprostadilnivåene i perifer venesirkulasjon. Samtidig bruk av muskelrelakserende legemidler, for eksempel papaverin, eller andre legemidler som forårsaker ereksjon, som alfablokkere, kan i teorien føre til forlenget ereksjon. Dette er imidlertid ikke undersøkt.

Sympatomimetika kan redusere effekten av alprostadil. Alprostadil kan øke effekten av antihypertensiva, vasodilaterende legemidler, antikoagulantia og hemmere av trombocyttaggregasjon.

Det er begrenset med informasjon om samtidig bruk av Bondil og sildenafil ved behandling av erektil dysfunksjon. Det kan derfor ikke trekkes noen konklusjon om sikkerhet eller effekt ved kombinasjonsbehandling.

Bruk av Bondil hos pasienter med penisimplantat finnes beskrevet i et fåtall tilfeller. Det kan derfor ikke trekkes noen konklusjon vedrørende sikkerhet eller effekt ved denne kombinasjonen.

4.6 Graviditet og amming

Bondil medfører en liten økning av alprostadil i sæd, i tillegg til det naturlige forekommende PGE₁. Kondom bør derfor brukes under samleie dersom partneren er gravid. Dette for å hindre irritasjon i vagina, samt for å beskytte fosteret.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, da hypotensjon eller syncope kan forekomme. Hypotensjon eller syncope har inntruffet under den initiale titreringen og i løpet av den første timen etter administrering, hos pasienter som brukte Bondil.

4.8 Bivirkninger

Den hyppigst rapporterte lokale bivirkningen av hjemmebehandling med Bondil i kliniske studier er smerter i penis, noe som opptrer hos ca. 30% av pasientene. I de fleste tilfellene ble smerten opplevd som mild eller moderat.

I kliniske studier med Bondil ble det rapportert om priapisme (rigid ereksjon ≥ 6 timer) og forlenget ereksjon (rigid ereksjon > 4 timer, men < 6 timer) i en lav frekvens (hos henholdsvis 0,1% og 0,3% av pasientene).

Bivirkninger som ble rapportert under behandling med Bondil presenteres i tabellen under. Hyppighet er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasse	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Forkjølelse
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, svimmelhet.
	Mindre vanlige	Synkope eller nærsynkope, hypoestesi, hyperestesi.
Karsykdommer	Vanlige	Symptomatisk hypotensjon, hematom.
	Mindre vanlige	Venøs lidelse, perifer vaskulær lidelse, vasodilatasjon.
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme.
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hevelse av vener i bena, erytem, hyperhidrose, hudutslett, kløe, erytem i skrotum.
	Svært sjeldne	Urtikaria.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelkramper
	Mindre vanlige	Smerter i bena
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Svie i uretra.
	Vanlige	Mindre blødning i uretra.
	Mindre vanlige	Dysuri, hematuri, pollakisuri, akutt vannlatingstrang.
	Sjeldne	Urinveisinfeksjon.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Penissmerter.
	Vanlige	Forlenget ereksjon, peyronies sykdom, vaginal svie/kløe (hos partner)
	Mindre vanlige	Erekttil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelse, balanitt, smertefull ereksjon, fimose, priapisme, smerter og ødem i skrotum, spermatocèle, smerte og sykdom i testiklene, hevelse i testikkelen, testikkelødem, kul i testiklene, bekkensmerter.
	Sjeldne	Penil fibrose.
Undersøkelser	Mindre vanlige	Høy puls, redusert blodtrykk, økt kreatinin i blod.

Vaginal svie/kløe ble rapportert av ca. 6% av partnere til pasienter som brukte legemidlet. Dette kan skyldes gjenopptagelse av seksuell aktivitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer:

Overdosering har ikke vært rapportert ved bruk av Bondil.

Symptomgivende hypotensjon, vedvarende smerter i penis og sjeldne tilfeller av priapisme, kan forekomme ved overdosering av alprostadil. Pasienten må overvåkes medisinsk inntil systemiske eller lokale symptomer har opphørt.

Behandling:

Dersom en ereksjon varer i 4 timer eller mer bør pasienten søke legehjelp. I påvente av medisinsk hjelp kan følgende tiltak iverksettes:

Pasienten bør ligge på rygg eller på siden. En ispose legges vekselvis i 2 minutter av gangen øverst på innsiden av lårene (dette kan gi en reflektorisk åpning av veneklaffene). Ved manglende respons etter 10 minutter avsluttes behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

ATC-nr.: G04B E01

Alprostadil er kjemisk identisk med prostaglandin E₁, og virkningen inkluderer vasodilatasjon av blodårer i det erektile vevet i corpora cavernosa og økning av cavernøs arteriell blodtilførsel, noe som resulterer i penis-rigiditet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Omtrent 80% av Bondil-tilført alprostadil blir absorbert gjennom den uretrale mukosa i løpet av 10 minutter. Halveringstiden er mindre enn 10 minutter og den perifere venøse plasmakonsentrasjon er lav eller ikke påvisbar. Alprostadil metaboliseres raskt, både lokalt og i lungekapillærsengen. Metabolittene utskilles i urin (90% i løpet av 24 timer) og i fæces. Det finnes ikke holdepunkter for vevsretensjon av alprostadil eller dets metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos rotter medførte høye doser av prostaglandin E₁ øket føtal resorpsjon, sannsynligvis på grunn av maternelt stress. Høye konsentrasjoner av alprostadil (400 mikrogram/ml) hadde ingen effekt på human sperm-motilitet eller viabilitet *in vitro*. Hos kanin ble det ikke påvist effekt på reproduksjonsevne eller tegn til føtal skade ved maksimal intravaginal dose på 4 mg.

Majoriteten av *in vitro*- og *in vivo*-studier som har vært utført med hensyn til gentoksisitet av alprostadil har gitt negative resultater. Disse studiene inkluderer bakteriell reversjonstest med *Salmonella typhimurium*, tilfeldig DNA-syntese i primære hepatocytter fra rotter, forward mutatic assay på *hprt*-lokus i dyrkede ovarialceller fra kinesisk hamster, alkalisk elusjonstest, søster-kromatid utvekslingstest (alle i *in vitro*-studier) samt mikronukleustester i både mus og rotter (*in vivo*-studier). I to andre *in vitro*-studier; lymphoma forward mutatic assay hos mus og ovarial kromosomal aberasjonstest hos kinesisk hamster, viste alprostadil å kunne gi henholdsvis

borderline positive og positive resultater med hensyn til kromosomskade. Sett på bakgrunn av det store antallet negative *in vitro*-studier, og mangel på bevis for gentoksisitet i to *in vivo*-studier, er det grunn til å anta at de positive resultater som ble påvist i de nevnte *in vitro*-studiene er av diskutabel biologisk betydning. Total sett tyder tilgjengelige resultater per i dag på at alprostadil ikke har genotoksiske effekter av betydning hos mennesker, i de dosenivåer som benyttes av det aktuelle produktet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

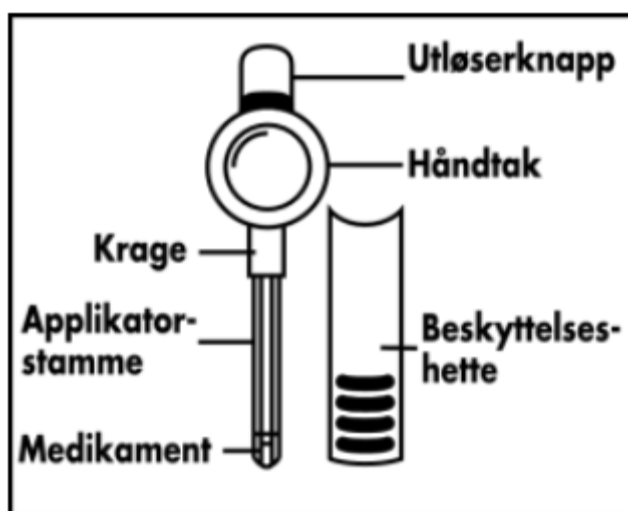
6.1 Hjelpesoffer

Makrogol 1450.

6.1.a Egenskaper ved formuleringen

Bondil er en steril engangsapplikator til transuretral applisering av alprostadil i det mannlige uretra. Alprostadil er suspendert i makrogol og formet til en pellet (1,4 mm i diameter og 3 mm eller 6 mm lengde) som er plassert inne i tuppen av applikatorstammen.

Fig. 1



6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente

6.3 Holdbarhet

250 mikrogram: 18 måneder.

500 mikrogram og 1000 mikrogram: 24 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Lagres uåpnet i foliepakningen i kjøleskap ved 2°C - 8°C. Bondil kan oppbevares hos pasienten i opptil 14 dager før bruk ved oppbevaring ved høyst 30°C. Må ikke utsettes for temperaturer over 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bondil 250 mikrogram leveres i kartonger med 1 eller 6 enkle foliepakninger. Hver pakning inneholder en applikator med én dose legemiddel.

Bondil 500 mikrogram og 1000 mikrogram leveres i kartonger med 1, 2, 6 eller 10 enkle foliepakninger. Hver pakning inneholder en applikator med én dose legemiddel.

Innerpakningene består av folie/laminat. Applikatoren er laget av strålingsresistent polypropylene til medisinsk bruk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Kastes som vanlig husholdningsavfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatrix AS
Postboks 194
1371 Asker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

250 mikrogram	MTnr: 96-3603
500 mikrogram	MTnr: 96-3604
1000 mikrogram	MTnr: 96-3605

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 1998

Dato for siste fornyelse: 24. november 2007

10. OPPDATERINGSDATO

30.11.2022