



16051/02082016  
16055/02082016

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CAVERJECT<sup>®</sup> polvo para solución inyectable 10 mcg (con solvente)**  
**CAVERJECT<sup>®</sup> polvo para solución inyectable 20 mcg (con solvente)**  
**(Alprostadil)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAVERJECT<sup>®</sup> polvo para solución inyectable 10 mcg (con solvente)  
CAVERJECT<sup>®</sup> polvo para solución inyectable 20 mcg (con solvente)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

**Cada frasco ampolla de polvo de solución inyectable contiene:** 10 ó 20 microgramos de Alprostadil

### 2.2 Química [1]

Alprostadil es un polvo blanco o blancuzco con un punto de fusión de entre los 115 °C y los 116 °C. Su solubilidad a los 35 °C es de 8000 microgramos por 100 mililitros en agua bidestilada. La constante de disociación ácida (Ka) es de aproximadamente  $1,1 \times 10^{-5}$ . El nombre químico es ácido (11a,13E,15S)-11,15-dihidroxi-9-oxoprost-13-en-1-oico. El peso molecular es de 354,49. La fórmula estructural de Alprostadil se presenta a continuación:

Carbonos asimétricos: 4 carbonos quirales

Rotación óptica: -66 ° a 25 °C (10 mg del lote 570AU por mL de etanol al 95 %)

Isomerismo cis-trans: 13,14 trans

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable

## 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

CAVERJECT está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos debido a etiología neurogénica, vasculogénica, psicogénica o mixta. [2-5]

CAVERJECT puede resultar útil como coadyuvante en otras pruebas clínicas para el diagnóstico de la disfunción eréctil. [6-38]



16051/02082016  
16055/02082016

CAVERJECT no está indicado para uso pediátrico (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso, alcohol bencílico) [73]

## 4.2 Posología y vía de administración

La dosis de CAVERJECT debería ser individualizada para cada paciente mediante una cuidadosa titulación bajo supervisión del médico. En estudios clínicos, los pacientes se trataron con CAVERJECT en dosis que variaron desde 0,2 a 140 mcg; sin embargo, dado que el 99% de los pacientes recibieron dosis de 60 mcg o menos, **no se recomienda el uso de dosis superiores a 60 mcg**. En general, siempre se debería utilizar la dosis efectiva más baja. En los estudios clínicos, sobre el 80% de los pacientes experimentaron una erección suficiente para la relación sexual después de una inyección intracavernosa de CAVERJECT. Se recomienda generalmente una aguja de ½ pulgada, GAUGE 27 a 30.

### Titulación inicial en la consulta del médico:

Disfunción eréctil de etiología vasculogénica psicogénica o mixta [40-41]: La titulación de la dosis debe ser iniciada a 2,5 mcg de Alprostadil.

**Si existe una respuesta parcial**, la dosis puede aumentarse mediante 2,5 mcg hasta una dosis de 5 mcg y luego en incrementos de 5 a 10 microgramos, dependiendo de la respuesta eréctil, hasta que la dosis produzca una erección adecuada para la relación sexual y que alcance una duración que no exceda a 1 hora.

**Si no hay respuesta a la dosis inicial** de 2,5 microgramos, la segunda dosis podría ser aumentada a 7,5 microgramos, luego mediante incrementos de 5 a 10 microgramos.

El paciente deberá permanecer en la consulta médica hasta que se logre una detumescencia completa. Si no hay respuesta, entonces la siguiente dosis más grande podría ser dada dentro de 1 hora. Si hay una respuesta, entonces debería haber al menos un intervalo de 1 día antes de que se administre la siguiente dosis.

*Disfunción eréctil de la etiología neurogénica pura (daño de la médula espinal)[41-42]:* La titulación de la dosis se debe iniciar a 1,25 mcg de Alprostadil. La dosis puede aumentarse mediante 1,25 mcg hasta una dosis de 2,5 mcg, luego mediante un incremento de 2,5 microgramos hasta una dosis de 5 microgramos, y entonces en incrementos de 5 microgramos hasta la dosis que produce erección adecuada para la relación sexual y que alcance una duración que no exceda a 1 hora. El paciente deberá permanecer en la consulta médica hasta que se logre una detumescencia completa. Si no hay respuesta, la siguiente dosis más grande podría ser dada dentro de 1 hora. Si hay una respuesta, entonces debería haber al menos un intervalo de 1 día antes de que se administre la siguiente dosis.

La mayoría de los pacientes (56%) en un estudio clínico que involucró 579 pacientes fueron titulados a dosis mayores a 5 mcg pero inferiores o iguales a 20 mcg. La dosis promedio al fin de la fase de titulación fue de 17,8 mcg de Alprostadil.

### Terapia de mantenimiento

Las primeras inyecciones de CAVERJECT deberán realizarse en la consulta médica por personal médico entrenado.



16051/02082016  
16055/02082016

El tratamiento mediante auto-inyección por el paciente puede ser iniciado solo después que el paciente esté adecuadamente instruido y bien entrenado en la técnica de auto-inyección. El médico debería realizar una evaluación cuidadosa de las habilidades y competencia del paciente con este procedimiento. La inyección intracavernosa debería realizarse bajo condiciones estériles. El sitio de inyección es usualmente a lo largo del aspecto dorso-lateral del tercio proximal del pene. Se deberían evitar las venas visibles. Se deberá alternar el lado del pene que se inyecta y el sitio de la inyección; el sitio de la inyección se debe limpiar con toallitas con alcohol.

La dosis de CAVERJECT seleccionada para el tratamiento de auto-inyección debería proporcionarle al paciente una erección que sea satisfactoria para la relación sexual y que se mantenga por un período no superior a una hora. Si la duración de la erección es superior a una 1 hora, se deberá reducir la dosis de CAVERJECT. La terapia de auto-inyección para uso en casa deberá iniciarse a la dosis que se determinó en la consulta del médico, sin embargo, si se requiere ajuste de dosis (hasta el 57% de los pacientes en un estudio clínico), solo debería efectuarse después de consultar con el médico. La dosis deberá ajustarse de acuerdo con las pautas de titulación descritas previamente. La efectividad de CAVERJECT para el uso a largo plazo de hasta 6 meses se documentó en un estudio no controlado de auto-inyección [39]. En este estudio, la dosis promedio de CAVERJECT al final de los 6 meses fue de 20,7 mcg.

Se deberá efectuar un cuidadoso y continuo seguimiento del paciente mientras esté en el programa de auto-inyección. Esto es especialmente cierto para las auto-inyecciones iniciales, dado que es posible que se requiera ajustes de dosis de CAVERJECT.

La frecuencia recomendada de inyección es de no más de 3 veces a la semana, con al menos 24 horas entre cada dosis.

El frasco ampolla de CAVERJECT está diseñado para uso único y debería descartarse después de ser usado.

Se deberá instruir al usuario sobre las medidas para la adecuada eliminación de aguja, jeringa y frasco ampolla. Mientras está bajo el tratamiento de auto-inyección, se recomienda que el paciente visite la consulta del médico prescriptor cada 3 meses. Durante estas visitas, se deberá evaluar la eficacia y seguridad de la terapia, y si es necesario, ajustar la dosis de CAVERJECT.

### **CAVERJECT como adjunto en el diagnóstico de disfunción eréctil:**

En la prueba de diagnóstico más simple de disfunción eréctil (pruebas farmacológicas), los pacientes son monitoreados por la ocurrencia de una erección después de la inyección intracavernosa de CAVERJECT. [6-25]

Las extensiones de esta prueba incluyen son el uso de CAVERJECT como un adjunto a las investigaciones de laboratorio, como una imagen dúplex o doppler, pruebas de lavado de 133Xenon, penograma con radioisótopos y la arteriografía del pene, para permitir la visualización y evaluación de la vasculatura del pene[26-28]. Para cualquiera de estas pruebas, se debería utilizar una sola dosis de CAVERJECT que induzca la erección con una rigidez firme.



16051/02082016  
16055/02082016

### **Procedimiento general para la preparación de la solución:**

CAVERJECT está envasado en un frasco ampolla de 5 mililitros. Debe ser usado como diluyente para la reconstitución en agua bacteriostática para inyección ó agua estéril, ambas preservadas con alcohol bencílico al 0,945% p/v. Después de la reconstitución con 1 mililitro de diluyente, el volumen de la solución resultante es 1,13 mililitros. Un mililitro de esta solución contendrá 10,5 ó 20,5 microgramos de Alprostadil dependiendo de la potencia del frasco ampolla, 172 miligramos de lactosa, 47 microgramos de citrato de sodio y 8,4 miligramos de alcohol bencílico. La cantidad entregada de Alprostadil es 10 ó 20 microgramos por mililitro pues aproximadamente se pierden 0,5 microgramos debido a adsorción al frasco ampolla y jeringa para las potencias de 10 y 20 microgramos. Después de la reconstitución, la solución de CAVERJECT debería ser usada dentro de 24 horas cuando es almacenada a ó bajo 25 °C (77°F) y no refrigerada o congelada. Los productos parenterales de fármacos deberían ser inspeccionados visualmente por material particulado y descoloración antes de administrar cada vez que la solución y el contenedor lo permitan.

### **4.3 Contraindicaciones**

CAVERJECT está contraindicado en los siguientes pacientes:

- Pacientes que tengan hipersensibilidad conocida al fármaco.
- Pacientes que tengan afecciones que los podrían predisponer a priapismo, como anemia drepanocítica, mieloma múltiple o leucemia.
- Pacientes con una deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie.
- Pacientes con implantes penianos.
- Pacientes para los que la actividad sexual resulta poco recomendable o está contraindicada.

### **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**

#### Advertencias y precauciones generales

Se deberán diagnosticar y tratar las causas médicas subyacentes de la disfunción eréctil antes de comenzar el tratamiento con CAVERJECT.

El priapismo (erección que dura más de seis horas) se podría manifestar luego de una aplicación intracavernosa de CAVERJECT. Para minimizar el riesgo, seleccione la dosis mínima efectiva e indique a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico y busquen atención médica en caso de cualquier erección prolongada que dure más de 4 horas. El tratamiento del priapismo deberá ser conforme a la práctica médica establecida [2-5, 39-48].



16051/02082016  
16055/02082016

La fibrosis peneana, incluida la angulación, los nódulos fibróticos y la enfermedad de Peyronie podrían manifestarse luego de la administración intracavernosa de CAVERJECT. Los casos de fibrosis podrían aumentar con la mayor duración del uso de CAVERJECT. Se recomiendan enfáticamente seguimientos y exámenes regulares programados del pene que permitan detectar signos de fibrosis peneana o enfermedad de Peyronie. Se deberá interrumpir el tratamiento con CAVERJECT en pacientes que desarrollen angulación peneana, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie [2-5, 34-48].

Dado que se puede esperar un pequeño sangrado en el lugar de la inyección, se debe recomendar a los pacientes que tomen medidas de precaución para evitar el contagio de enfermedades de transmisión sexual, como VIH y otras enfermedades transmitidas por la sangre. Los pacientes que tomen anticoagulantes, como warfarina o heparina, podrían tener mayor tendencia a sufrir sangrados luego de la inyección intracavernosa.

El preservante alcohol bencílico ha sido asociado con efectos adversos graves, incluyendo el “Síndrome de Gaspung”, y muerte en pacientes pediátricos. Se desconoce la cantidad mínima, de alcohol bencílico, a la cual puede ocurrir toxicidad. El riesgo de toxicidad de alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y de los riñones para desintoxicar este compuesto. Infantes prematuros y de bajo peso pueden ser más propensos a desarrollar toxicidad [73,78]. La cantidad de alcohol bencílico en el solvente es 9 mg por cada mL.

CAVERJECT utiliza una aguja superfina para la administración. Al igual que con todas las agujas superfinas, existe la posibilidad de rotura de la aguja.

Se ha informado rotura de la aguja, con una porción de la aguja que queda en el pene, y, en algunos casos, se requieren hospitalización y extirpación quirúrgica.

La instrucción cuidadosa de los pacientes en técnicas de manipulación y de inyección adecuadas puede minimizar la posibilidad de rotura de la aguja.

El paciente debe ser instruido de que, si la aguja está doblada, no debe ser utilizada; también no deben intentar enderezar una aguja doblada. Deben retirar la aguja de la jeringa, desprenderse de ella, y adjuntar una aguja estéril nueva a la jeringa [74].

#### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se ha estudiado formalmente el potencial de interacciones farmacocinéticas medicamentosas entre CAVERJECT y otros agentes. En los ensayos clínicos, el uso simultáneo de agentes como medicamentos antihipertensivos, agentes antidiabéticos (incluida la insulina), o antiinflamatorios no esteroideos no tuvo ningún efecto sobre la seguridad o la eficacia de CAVERJECT [2-5, 39]. No se ha estudiado sistemáticamente la seguridad y la eficacia de las combinaciones de CAVERJECT con otros agentes vasoactivos.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**



16051/02082016  
16055/02082016

No es aplicable

#### 4.7 Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

Ninguno conocido

#### 4.8 Efectos no deseados

La reacción adversa más frecuente luego de la inyección intracavernosa de CAVERJECT es dolor en el pene de leve a moderado, informado por aproximadamente el 11 % de las autoinyecciones por parte de los hombres en los estudios clínicos. Se informó por lo menos una vez, en al menos un tercio de todos los pacientes, aunque sólo un 3 % interrumpió el uso por ese motivo [72]. Se informaron casos de fibrosis peneana, incluyendo angulación, nódulos fibróticos y enfermedad de Peyronie en un 3 % de los pacientes del ensayo clínico; sin embargo, en un estudio de autoinyección en el que la duración de uso se extendió a los 18 meses, la incidencia de la fibrosis peneana fue de aproximadamente un 8 % (*ver la Sección 4.4, Advertencias especiales y precauciones especiales de uso*) [43].

Hematomas y equimosis en el lugar de la inyección, que estaban más relacionados con la técnica de la inyección que con los efectos de CAVERJECT, se produjeron en el 3 % y el 2 % de los pacientes, respectivamente [2-5, 39-48]. La erección prolongada (definida como aquella de 4 a 6 horas de duración) luego de la administración intracavernosa de CAVERJECT fue informada por el 4 % de los pacientes. La frecuencia del priapismo (definido como una erección de más de 6 horas de duración) fue del 0,4 % (*ver la Sección 4.4, Advertencias especiales y precauciones especiales de uso*). En la mayoría de los casos, se produjo una detumescencia espontánea.

Las reacciones adversas siguientes fueron informadas por 1 % o menos de los pacientes en estudios clínicos luego de la inyección intracavernosa de CAVERJECT: balanitis, hemorragia en el lugar de aplicación, inflamación de lugar de la inyección, picazón en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección, sangrado de la uretra, aumento de la temperatura peneana, entumecimiento, infección por levaduras, irritación, sensibilidad disminuida, fimosis, prurito, eritema, derrame venoso, erección dolorosa y eyaculación anormal [2-5, 39-48].

Los siguientes eventos sistémicos, que el investigador consideró que podrían tener una relación con el uso de CAVERJECT, fueron informados por menos del 1 % de los pacientes en estudios clínicos: dolor testicular, trastornos del escroto (enrojecimiento, dolor, espermatocele), edema del escroto, hematuria, trastornos testiculares (aumento de la temperatura, inflamación, masa, engrosamiento) micción disminuida, frecuencia urinaria, urgencia urinaria, dolor pélvico, hipotensión, vasodilatación, trastorno vascular periférico, extrasístole supraventricular, reacciones vasovagales, hipoestesia, debilidad no generalizada, diaforesis, urticaria, prurito en un lugar distinto de la aplicación, náuseas, boca seca, aumento de la creatinina sérica, calambres en las piernas y midriasis [2-5, 39-48].

Durante los estudios clínicos se han observado cambios hemodinámicos, manifiestos como disminuciones en la presión arterial en dosis superiores a 20 microgramos y aumentos en la frecuencia

cardíaca en dosis superiores a los 30 microgramos, que se consideraron eran dependientes de la dosis. No obstante, estos cambios no tuvieron importancia clínica; solamente tres pacientes interrumpieron el tratamiento por hipotensión sintomática [2-5, 39-48].

CAVERJECT no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre las pruebas de laboratorio de suero y orina [2- 5, 39].

Tabla de reacciones adversas al medicamento (RAM): RAM y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema [75-77].

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM en MedDRA 17.1	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	Infección por levaduras	0,1
Trastornos del sistema nervioso	Hipoestesia (sistémica)	0,5
	Entumecimiento peneano	0,5
	Sensibilidad peneana disminuida	0,5
	Reacción vasovagal (LLT)	0,1
Trastornos oculares	Midriasis	0,1
Trastornos cardíacos	Extrasístoles supraventriculares	0,1
Trastornos vasculares	Hipotensión	0,4
	Vasodilatación	0,2
	Trastorno vascular periférico	0,1
	Derrame venoso peneano (VT)	0,1
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	0,8
	Boca seca	0,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	1,1
	Rash	0,6
	Diaforesis	0,4
	Prurito	0,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres en las piernas	0,2
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	0,5
	Frecuencia urinaria	0,3
	Micción deteriorada (LLT)	0,2
	Urgencia urinaria	0,1
	Sangrado uretral	0,1
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Dolor peneano	33,3
	Erección prolongada (LLT)	4,4
	Fibrosis peneano incluyendo angulación, nódulos fibróticos y la enfermedad de Peyronie	2,9
	Erección dolorosa	0,9
	Dolor testicular	0,9
	Eyaculación anormal (LLT)	0,6
	Priapismo	0,4
	Trastorno del escroto	0,4

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM en MedDRA 17.1	Frecuencia (%)
	Iritación peneana	0,1
	Edema del escroto	0,2
	Calidez peneana	0,2
	Balanitis	0,2
	Trastorno testicular	0,2
	Dolor pélvico	0,1
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Fimosis	0,1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Hematoma en el lugar de inyección	3,4
	Equimosis en el lugar de inyección	1,7
	Edema en el lugar de inyección	0,4
	Debilidad muscular localizada (LLT)	0,4
	Inflamación en el lugar de inyección	0,3
	Hemorragia en el lugar de inyección	0,1
	Prurito en el lugar de inyección	0,1
	Hinchazón en el lugar de inyección	0,1
Investigaciones	Creatina en sangre aumentada	0,3

LLT= término del nivel más bajo

#### 4.9 Sobredosis

No se observaron casos de sobredosis durante los ensayos clínicos con CAVERJECT. En caso de sobredosis intracavernosa de CAVERJECT, se deberá colocar al paciente bajo supervisión médica hasta que se resuelvan todos los efectos sistémicos o hasta que se produzca la detumescencia peneana. Podría ser adecuado tratar cualquier síntoma sistémico que se manifieste.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas

#### 5.1.1 CLASE TERAPÉUTICA

Clase AHFS: 24:12, Agente vasodilatador

Clase ATC: G04BE01

USAN: Vasodilatador

#### 5.1.2 MECANISMO DE ACCIÓN

Alprostadil es la forma natural de la prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>). Alprostadil tiene una amplia variedad de acciones farmacológicas, la vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetaria se encuentran entre los efectos más notables [49]. En la mayoría de las especies animales estudiadas, Alprostadil relajó el retractor del pene y los cuerpos cavernosos *in vitro* [67]. Alprostadil también relajó preparaciones aisladas de los cuerpos cavernosos y esponjosos humanos, como también los segmentos





16051/02082016  
16055/02082016

arteriales cavernosos que se contraen con noradrenalina o  $\text{PGF}_{2\alpha}$  *in vitro* [19, 68]. En los monos cola de cerdo (*Macaca nemestrina*), Alprostadil aumentó el flujo a las arterias cavernosas *in vivo* [64]. El grado y la duración de la relajación del músculo cavernoso suave en este modelo animal fue dependiente de la dosis.

Alprostadil induce la erección al relajar el músculo blanco trabecular y dilatar las arterias cavernosas [50]. Esto conduce a la expansión de los espacios lacunares y el aprisionamiento de la sangre al comprimir las vénulas contra la túnica albugínea, un proceso conocido como mecanismo veno-oclusivo corporal.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### 5.2.1 ADME

**Absorción:** Para el tratamiento de la disfunción eréctil, se administra Alprostadil por inyección en los cuerpos cavernosos. No se ha determinado la disponibilidad absoluta de Alprostadil.

**Distribución:** Luego de la inyección intracavernosa de 20 microgramos de Alprostadil, la concentración plasmática periférica media de Alprostadil a los 30 y 60 minutos luego de la inyección (89 y 102 picogramos/mililitro, respectivamente) no fue significativamente superior a los niveles iniciales de Alprostadil endógeno (96 picogramos/mililitro) [51]. Alprostadil se une en el plasma principalmente a la albúmina (81 % unido) [69, 70] y en menor medida a la fracción de  $\alpha$ -globulina IV-4 (55 % unido) [71]. No se observó unión significativa a los eritrocitos o a los leucocitos [69].

**Metabolismo:** Alprostadil se convierte rápidamente en compuestos que se metabolizan antes de la excreción. Luego de la administración intravenosa, aproximadamente un 80 % de Alprostadil circulante se metaboliza en un paso a través de los pulmones, principalmente mediante oxidación beta y omega [52]. Por lo tanto, cualquier tipo de Alprostadil que ingrese en la circulación sistémica luego de la inyección intracavernosa se metaboliza rápidamente. Los principales metabolitos de Alprostadil son 15-keto-PGE<sub>1</sub>, 15-keto-13,14-dihidro-PGE<sub>1</sub> y 13,14-dihidro-PGE<sub>1</sub>. En contraposición al 15-keto-PGE<sub>1</sub> y 15-keto-13,14-dihidro-PGE<sub>1</sub>, que prácticamente carece de actividad biológica, se ha demostrado que el 13,14-dihidro-PGE<sub>1</sub> baja la presión sanguínea e inhibe la agregación plaquetaria [65, 66]. Luego de la administración intravenosa o intraarterial de Alprostadil, los niveles de este metabolito se encontraban en el mismo orden de magnitud que los de PGE<sub>1</sub>, mientras que los niveles de 15-keto-13,14-dihidro-PGE<sub>1</sub>, el metabolito de mayor circulación, fueron 10 veces superiores. El 15-keto-PGE<sub>1</sub> en plasma permaneció indetectable durante todo el período de observación. Luego de la inyección intracavernosa de 20 microgramos de Alprostadil, los niveles periféricos del metabolito de mayor circulación, 13,14-dihidro-15-oxo-PGE<sub>1</sub>, aumentaron para alcanzar el máximo a los 30 minutos después de la inyección y volvieron a los niveles previos a los 60 minutos, cuando los niveles de Alprostadil ya no eran significativamente mayores a los niveles iniciales [51]. No se determinaron las concentraciones plasmáticas del 13,14-



16051/02082016  
16055/02082016

dihidro-PGE<sub>1</sub>.

**Eliminación:** Los metabolitos de Alprostadil son excretados principalmente por el riñón, y casi el 90 % de la dosis administrada por vía intravenosa se elimina por la orina dentro de las 24 horas posteriores a la aplicación [53]. Lo que resta de la dosis se elimina en las heces. No existen evidencias de retención de Alprostadil o sus metabolitos en los tejidos luego de la administración intravenosa. En hombres saludables, del 70 % al 90 % de Alprostadil se extrae y metaboliza en un único paso por los pulmones, lo que tiene como resultado una vida media metabólica de menos de un minuto[72].

### 5.2.2 FARMACOCINÉTICA EN SUBPOBLACIONES

**Efectos de la edad o la raza:** No se ha evaluado el efecto potencial de la edad o la raza sobre la farmacocinética de Alprostadil luego del uso intracavernoso.

**Efecto del deterioro renal o hepático:** El metabolismo pulmonar de primer paso es el factor principal que determina la depuración sistémica de Alprostadil [52]. Si bien no se ha analizado formalmente la farmacocinética de Alprostadil en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se espera que las alteraciones en la función renal o hepática tengan una influencia importante sobre la farmacocinética de Alprostadil.

## 5.3 Datos de seguridad preclínica

### 5.3.1 FARMACOLOGÍA/TOXICOLOGÍA

Un estudio de irritación de un año de duración se llevó a cabo en monos *Cynomolgus* que recibieron una inyección intracavernosa dos veces por semana, ya sea con 3 u 8,25 microgramos de Alprostadil por inyección [54]. Otros monos fueron inyectados como se describió anteriormente, mientras que además recibieron dosis múltiples durante las semanas 44, 48 y 52. Los monos de cada grupo fueron retenidos durante un período de recuperación de 4 semanas. No se observaron evidencias de irritación peneana relacionada con el medicamento ni de lesiones en el tejido peneano, que podrían estar directamente relacionadas con Alprostadil. Se consideró que la irritación que se percibió tanto en los monos del grupo de control y de tratamiento fue un resultado del procedimiento de la inyección en sí, y cualquier lesión percibida fue reversible. Al final del período de recuperación de 4 semanas, los cambios histológicos en el pene habían remitido.

### 5.3.2 CARCINOGENESIS/MUTAGÉNESIS

No se han realizado estudios a largo plazo sobre la carcinogénesis. El siguiente grupo de ensayos sobre mutagénesis no revelaron potencial para la mutagénesis: (Ames) [55, 56], elución alcalina [57], micronúcleo de rata [58], intercambio de cromátidas hermanas [59], mutación anterógrada de células CHO/HGPRT en mamíferos [60] y síntesis de ADN no programada (UDS) [61].

### 5.3.3 DETERIORO DE LA FERTILIDAD/EFFECTO SOBRE LA REPRODUCCIÓN



16051/02082016

16055/02082016

Los estudios reproductivos en ratas indican que Alprostadil en dosis de hasta 2,0 miligramos/kilogramo/día (c.s) no afecta la espermatogénesis de manera negativa [62].

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

CAVERJECT Polvo para solución inyectable contiene: Lactosa monohidrato (diluyente), citrato de sodio dihidrato (amortiguador de pH), ácido clorhídrico (ajuste de pH), hidróxido de sodio (ajuste de pH), Alfa ciclodextrina, c.s

Solvente contiene: alcohol bencílico (conservante) y agua para inyectable c.s.

### 6.2 Incompatibilidades

Solamente se deben utilizar los diluyentes incluidos o agua bacteriostática para inyectable con alcohol bencílico cuando se reconstituya CAVERJECT polvo para solución inyectable.

### 6.3 Estabilidad/Vida útil

24 Meses.

### 6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

#### **CAVERJECT Polvo estéril para solución inyectable:**

Con respecto a los límites para Alprostadil (mín. 90 % de la concentración nominal) y PGA<sub>1</sub> (máx. 10 % de la concentración nominal de Alprostadil) se admiten las siguientes condiciones de distribución y almacenamiento por parte del paciente, y las instrucciones de reconstitución para los viales de 10 y 20 microgramos. No congelar la solución reconstituida [1].

Tabla 1: Para el límite inferior de potencia de Alprostadil equivalente al 90 % de la concentración nominal de PGA<sub>1</sub> el límite superior de degradación equivalente al 10 % de la cantidad nominal de Alprostadil.

Concentración, mcg	Distribución Temperatura de almacenamiento	Paciente Temperatura de almacenamiento	Período de uso de la solución reconstituida
10, 20	A 25°C o menos	A 25° C o menos	Almacenado durante 24 horas a 25° C o menos

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase



**16051/02082016**  
**16055/02082016**

Estuche de cartulina impreso que contiene o no un envase plástico etiquetado sellado de color lila. Este en su interior contiene un frasco ampolla transparente tipo I etiquetado, con tapón de goma o con tapón de goma café rojiza de bromobutilo y tapa protectora plástica que contiene el polvo liofilizado; jeringa con 1 mL de agua bacteriostática o jeringa luer-lock con agua bacteriostática para inyección (solvente).

## **6.6 Instrucciones de uso/manipulación**

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de material particulado y pigmentaciones antes de su administración, cuando la solución y el envase lo permitan.

**Documento referencia utilizado para la actualización: CDS versión 4.0**

**Para mayor información, se puede contactar con:**

**Pfizer Chile S.A.**  
**Depto. Médico.**  
**Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.**  
**Fono: 2-222412035**

## 7. REFERENCIAS

1. Teagarden DL, Petre WJ, Smith SJ, McShane MM, Ampey EM, Gallagher JL, et al. Formulation justification - Alprostadil sterile powder (10 and 20 mcg): a review of the formulation and manufacturing process research and development. Upjohn Technical Report 7236-94-003, 6 June 1994
2. Linet OI, Ogrinc FG. Dose-escalating study with maintenance phase using Alprostadil (prostaglandin E<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>) sterile powder in patients with erectile dysfunction. Upjohn Technical Report 9124-93-006, 12 December 1993.
3. Linet OI, Ogrinc FG. Dose-response study with fixed doses of new Alprostadil sterile powder (PGE<sub>1</sub>) formulation in patients with erectile dysfunction. Upjohn Technical Report 9124-93-005, 19 November 1993.
4. Gans HJD, Ogrinc FG, Linet OI, Weber RE. Comparison of the current Alprostadil (Prostaglandin E<sub>1</sub>; PGE<sub>1</sub>; Prostin VR Pediatric-(Reg<sup>TM</sup>) sterile solution) formulation with a new Alprostadil sterile powder formulation in patients with erectile dysfunction (Protocol-M-5650-0072). Upjohn Technical Report 1340-92-001, 18 December 1992
5. Linet OI, Ogrinc FG. A study in patients with erectile dysfunction (ED) comparing three different formulations of Alprostadil (prostaglandin E<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>): PROSTIN VR PEDIATRIC-(Reg<sup>TM</sup>) Sterile Solution vs Alprostadil sterile powder (S.Po.) vs Alprostadil sterile solution (S.S.). Upjohn Technical Report 9124-93-002, 12 November 1993.
6. Palmeri A, Imbimbo C, Caggiano S, Fabrizzo F, Ruso A, Prezioso D, et al. Therapeutic combinations of chemical prosthesis: a comparison of phentolamine and ketanserin [Italian]. *Acta Urol Ital* 1992;Suppl 4:449-450.
7. Chen JK, Heang TIS, Yang CR. Comparison of the effects following intracorporeal injection of papaverine and prostaglandin E<sub>1</sub>. *Br J Urol* 1992;69:404-407.
8. Donatucci CF, Lue TF. The combined intracavernous injection and stimulation test: diagnostic accuracy. *J Urol* 1992;148:61-62
9. Mahmoud KZ, El Dakhli MR, Fahmi IM, Adbel-Azia ABA. Comparative value of prostaglandin E<sub>1</sub> and papaverine in treatment of erectile failure: double-blind crossover study among Egyptian patients. *J Urol* 1992;147:623-626.
10. Wang CJ, Wu CC, Huang CH, Chiang CP. A comparative study with intracavernous injection of prostaglandin E<sub>1</sub> versus papaverine for the diagnostic assessment of erectile impotence. *Kaohsiung J Med Sci* 1992;8:585-590.



16051/02082016  
16055/02082016

11. De Domingo Gadea MJ, Sanchez Moreno H, Marin Lafuente JC, Zardoya Mareo MJ, Alona Rizaldos C, Echeverria Roca M. Evaluation of the efficacy of a prostaglandin E<sub>1</sub> solution in the diagnosis of impotence [Spanish]. *Farmacia Clinica* 1991;8(8):708-710.
12. Kattan S, Collins JP, Mohr D. Double-blind cross-over study comparing prostaglandin E<sub>1</sub> and papaverine in patients with vasculogenic impotence. *Urol* 1991;37:516-518.
13. Buvat-Herbaut M, Buvat J, Lemaire A, Marcolin G, Dehaene JL. Diagnostic value of intracavernous injection of 20 mg prostaglandin E<sub>1</sub> in erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 1990;2 Suppl 2:218-219.
14. Chiang HS, Wen TC, Wu CC, Chiang WH. Prostaglandin E<sub>1</sub> versus papaverine for diagnosis of erectile dysfunction . *Int J Impotence Res* 1990;2 Suppl 1:127-130.
15. Earle CM, Keogh EJ, Wisniewski ZS, Tulloch AGS, Lord DJ, Watters GR, et al. Prostaglandin E<sub>1</sub> therapy for impotence, comparison with papaverine. *J Urol* 1990;143:57-59.
16. Lafuente JCM, Horencia MSM, Echeverria MPF, Ibarguen RL, Pena CP. Intracavernous injection of prostaglandin E<sub>1</sub> as a diagnostic test in erectile dysfunction [Spanish] *Arch Esp Urol* 1990;43(6):661-663.
17. Pagano F, Calabro A, Ostardo E, Cisternino A, Maio G, Aragona F, et al. Prostaglandin E<sub>1</sub>: prostaglandin E<sub>1</sub> in the study of erectile impotence [Italian]. *Bas Raz Ter* 1990;20:387-390.
18. Raboy A, Combs A, Godec CJ, Irwin M, Grunberger I. Comparison of papaverine and prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) in impotent patients. *J Urol* 1990;143(4 Suppl):303A.
19. Tamura M, Hashine K, Kimura K, Kawanishi Y, Imagawa A. Comparison of the effect of papaverine hydrochloride and prostaglandin E<sub>1</sub> on human corpus cavernosum. *Int J Impotence Res* 1990;2 Suppl 1:141-145.
20. Schramek P, Waldhauser M. Dose-dependent effect and side-effect of prostaglandin E<sub>1</sub> in erectile dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:567-571.
21. Siraj QH, Akhtar MA. Intracavernosal injection of pharmacological agents in the diagnosis and treatment of impotence. *J PMA* 1989;39:172-176.
22. Waldhauser M, Schramek P. Efficacy and side effects of prostaglandin E<sub>1</sub> in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 1988;140:525-527.
23. Yasumoto R, Asakawa M. Intracavernous injection of vasoactive drugs for treating erectile impotence [Japanese]. *Hinyokikia-Kiyo* 1988;34:301-304.

24. Virag R, Adaikan PG. Effects of prostaglandin E<sub>1</sub> on penile erection and erectile failure [letter]. *J Urol* 1987;137:1010.
25. Ishii N, Watanabe H, Irisawa C, Kikuchi Y, Kawamura S, Suzuki K. Studies on male sexual impotence report 18:, therapeutic trial with prostaglandin E<sub>1</sub> for organic impotence *Nippon Hinyokika Gakkaki Zassho* 1986;77(6):954-962.
26. Iribarren IM, Concejo J, Patino GE, Tartajo FV, Cordero JMD, Amo FH, et al. Duplex echo-doppler and intracavernous injection of prostaglandin E<sub>1</sub> in the diagnosis of impotence [Spanish]. *Arch Esp Urol* 1992;45(1):45-51.
27. Knispel HH, Andresen R. Color-coded duplex sonography in impotence: significance of different flow parameters in patients and controls. *Eur Urol* 1992;21:22-26.
28. Lee B, Sikka SC, Randrup ER, Villemarette P, Baum N, Hower JF, et al. Standardization of penile blood flow parameters in normal men using intracavernous prostaglandin E<sub>1</sub> and visual sexual stimulation. *J Urol* 1993;149:49-52.
29. Merckx LA, De Bruyne RMG, Goes E, Derde MP, Keuppens F. The value of dynamic color duplex scanning in the diagnosis of venogenic impotence. *J Urol* 1992;148:318-320.
30. Liu LC, Wu CC, Liu LH, Chiang CP, Huang CH, Chou YH, et al. Comparison of the effects of papaverine versus prostaglandin E<sub>1</sub> on penile blood flow by color duplex sonography. *Eur Urol* 1991;19:49-53.
31. Hanany J, Leibovitch I, Goldwasser B, Chayen D. The hemodynamic effect of the intracavernous injection of prostaglandin E<sub>1</sub> compared with papaverine-regitine: a doppler analysis. *Int J Impotence Res* 1990;2 Suppl 2:253-254.
32. Hwang TIS, Lue TF, Yang CR, Chang CL, Chang CH, Wu HS. Comparison the penile vascular effect induced by intracavernous injection of papaverine and prostaglandin E<sub>1</sub>. *J Formos Med Assoc* 1989;88:1038-1041.
33. Yeh SH, Liu RS, Chen KK, Wu LC, Ng MN, Chu YK, et al. Diagnosis of venous leakage by <sup>133</sup>Xe corporeal clearance after intracavernous injection of prostaglandin E<sub>1</sub> in poorly responding patients. *Nucl Med Comm* 1992;13:28-32.
34. Ishigooka M, Irisawa C, Watanabe H, Adachi M, Ishii N, Nakada T. Intracavernous injection of prostaglandin E<sub>1</sub>: the application of cavernosography and penile blood flow measurement for the diagnosis of venogenic impotence. *Urol Int* 1991;46:193-196.



16051/02082016  
16055/02082016

35. Watanabe H. Hemodynamic study on erection induced by intracavernous injection of prostaglandin E<sub>1</sub> [Japanese]. *Nihinyo-Kaishi* 1990;81(5):732-738.
36. Hwang TIS, Yang CR, Wang SJ, Chang CL, Tzai TS, Chang CH, et al. Impotence evaluated by the use of prostaglandin E<sub>1</sub>. *J Urol* 1989;141:1357-1359.
37. Siraj QH, Bomanji J, Akhtar MA, Rana MH, Sadiq M, Ahmed M. Quantitation of pharmacologically-induced penile erections: the value of radionuclide phallography in the objective evaluation or erectile hemodynamics. *Nucl Med Comm* 1990;11:445-458.
38. Wilms G, Peene P, Steeno O, Baert AL. Intracavernosal injection of prostaglandin E<sub>1</sub> as an alternative for papaverine in penile angiography. *Urol Radiol* 1992;14:59-61.
39. Linet OI, Ogrinc FG. Long-term safety study with Alprostadil sterile powder (Alprostadil S.Po.; prostaglandin E<sub>1</sub>; PGE<sub>1</sub>) in patients with erectile dysfunction. Upjohn Technical Report 9124-93-007, 10 December 1993.
40. Weber RE, Linet OI, Hansen JP, Ogrinc FG. Dose-escalating study using Alprostadil (prostaglandin E<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>) sterile powder (S. Po.) in patients with erectile dysfunction of vasculogenic origin. Upjohn Technical Report 9124-93-008, 9 December 1993.
41. Linet OI, Ogrinc FG, Hansen JP. No-effect and minimum-effective dose-finding study of Alprostadil (prostaglandin E<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>) Sterile Powder (S. Po.) in patients with erectile dysfunction. Upjohn Technical Report 9124-93-003. 1 December 1993.
42. Weber RE, Ogrinc FG, Hansen JP, Linet OI. Dose-escalating study using Alprostadil sterile powder (prostaglandin E<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>) in patients with erectile dysfunction of neurogenic origin secondary to spinal cord injury. Upjohn Technical Report 9124-93-009, 29 November 1993.
43. Linet OI, Ogrinc FG. Long-term safety study with Alprostadil Sterile Powder (Alprostadil S .Po.; prostaglandin E<sub>1</sub>; PGE<sub>1</sub>) in patients with erectile dysfunction: 12-month extension (months 6 to 18). Upjohn Technical Report 9124-95-005, 22 September 1995
44. Linet OI, Ogrinc FG , Guth D. Pilot study of Alprostadil sterile powder (prostaglandin E<sub>1</sub>; PGE<sub>1</sub>) in patients with erectile dysfunction (Protocol-M-5650-0067). Upjohn Technical Report 9124-93-001, 3 June 1993.
45. Linet OI, Ogrinc FG. Pilot Study With Alprostadil Sterile Powder (S.Po.) (Prostaglandin E<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>) in Patients With Erectile Dysfunction (Protocol-M-5650-0073). Upjohn Technical Report 9124-95-006, 25 September 1995
46. Gibson DH, Ward P, Ogrinc FG, deKoningGans HJ. Long-term safety study with Alprostadil sterile powder (pge1) (Alprostadil S.Po.) in patients with erectile dysfunction. Upjohn Technical Report 1340-95-004, 29 March 1996.





16051/02082016  
16055/02082016

47. Colli E, Linet OI, Ogrinc FG. Randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled clinical trial of intracavernous Alprostadil sterile powder (PGE<sub>1</sub>) for the treatment of erectile dysfunction. Upjohn Technical Report 9124-95-001. 10 February 1995
48. Linet OI, Ogrinc FG. Dose-escalating study with maintenance phase using Alprostadil (prostaglandin e<sub>1</sub>, pge<sub>1</sub>) sterile powder (s.po.) in elderly patients with erectile dysfunction. Upjohn Technical Report 9124-95-002, 17 January 1995.
49. Linet OI, Neff LL. Intracavernous prostaglandin E<sub>1</sub> in erectile dysfunction. Clin Investig 1994;72:139-149.
50. Saenz de Tejada I, Moreland R. Physiology of erection; pathophysiology of impotence, and implications of PGE<sub>1</sub> in the control of collagen synthesis in the corpus cavernosum. In: Goldstein I, Lue TF, eds. The role of Alprostadil in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction: proceedings of a symposium. August 3-4, 1993, Brook Lodge, Kalamazoo, MI. Princeton NJ, Excerpta Medica, Inc., 1993:3-16.
51. van Ahlen H, Peskar BA, Sticht G, et al. Pharmacokinetics of vasoactive substances administered into the human corpus cavernosum. J Urol 1994;151:1227-1220.
52. Hammond GL, Cronau LH, Whittaker D, et al. Fate of prostaglandins E<sub>1</sub> and A<sub>1</sub> in the human pulmonary circulation. Surgery 1977;81(6):716-22.
53. Rosenkranz B, Fischer C, Boeynaems JM, et al. Metabolic disposition of prostaglandin E<sub>1</sub> in man. Biochem Biophys Acta 1983;750:231-6.
54. Mahrt CR. U 10136 (Alprostadil): one year intrapenile local irritation study in cynomolgus monkeys. Upjohn Technical Report 7220-93-035, 3 December 1993.
55. Swenson DH, Mazurek JH. Evaluation of the prostaglandins E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> in the Salmonella/microsome test (Ames assay). Upjohn Technical Report 7200-80-7263-002, 2 July 1980.
56. Mazurek JH, Swenson DH. Evaluation of the prostaglandins E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> in the Salmonella/microsome test (Ames assay). Upjohn Technical Report 7200-81-7263-002, 23 March 1981.
57. Petzgold GL. Evaluation of U-10136 (PGE<sub>1</sub>) in the DNA damage/alkaline elution assay. Upjohn Technical Report 7263-80-7263-002, 17 April 1980.
58. Trzos RJ, Bhuyan BK, Swenson DH. The micronucleus test with U-10136 (PGE<sub>1</sub>) Upjohn Technical Report 7263-81-7263-001, 3 March 1981.



16051/02082016  
16055/02082016

59. Trzos RJ, Bhuyan BK, Shu VS. The sister chromatid exchange assay with U-10136 (PGE<sub>1</sub>). Upjohn Technical Report 7263-81-7263046, 26 February 1982.
60. Zimmer DM, Aaron CS. Results of the CHO/HGPRT mammalian cell forward gene mutation assay for U-10136E (Alprostadil). Upjohn Technical Report 7268-86-033, 3 November 1986.
61. Harbach PR, Aaron CS. Evaluation of U-10136E (Alprostadil) in the in vitro unscheduled DNA synthesis (UDS) assay for DNA repair in rat primary hepatocytes. Upjohn Technical Report 7268-86-005, 20 March 1986.
62. Marks TA, Yuan TD, Poppe SM, Morris DF, Buhl AE, Stuckhardt JL, et al. U-10136; a segment I reproduction study in the rat (partial study). Upjohn Technical Report 7205-81-7263-018, 26 February 1982.
63. Platzer DJ, Likar MD. The effects of sample handling (thawing and shaking) on the potency of Alprostadil sterile solutions and the development of patient handling instructions. Upjohn Technical Report 4800-94-023, 3 February 1994.
64. Bosch R, Benard F, Aboseif SR, Stief CG, Stackl W, Et al. Changes in penile hemodynamics after intracavernous injection of prostaglandin E<sub>1</sub> and prostaglandin I<sub>2</sub> in pigtail monkeys. *Int J Impotence Res* 1989;1:211-221.
65. Änggård E. The biological activities of three metabolites of prostaglandin E<sub>1</sub>, *Acta Physiol Scand* 1966;66:509-510.
66. Ney P, Braun M, Szymanski C, Bruch L, Schrör K. Antiplatelet, antineutrophil and vasodilating properties of 13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> (PGE<sub>0</sub>) - an in vivo metabolite of PGE<sub>1</sub> in man. *Eicosanoids* 1991;4:177-84.
67. Klinge E, Sjöstrand NO. Comparative study of some isolated mammalian smooth muscle effectors of penile erection. *Acta Physiol Scand* 1977;100:354-67
68. Hedlund H, Andersson K-E. Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *J Urol* 1985;134:1245-50
69. Unger WG. Binding of prostaglandins to human serum albumin. *J Pharm Pharmacol* 1972;24:470-7.
70. Gueriguian JL. Prostaglandin-macromolecule interactions. I. Noncovalent binding of prostaglandins A<sub>1</sub>, E<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>α and E<sub>2</sub> by human and bovine serum albumins. *J Pharmacol Exper Ther* 1976;197(2):391-401.
71. Judis J. Binding of prostaglandins E<sub>1</sub> (Alprostadil), E<sub>2</sub> (dinoprostone), F<sub>1</sub> α, and F<sub>2</sub> α (dinoprost) to human serum proteins. *J Pharm Sci* 1981;70(8):945-6.



**16051/02082016**  
**16055/02082016**

72. Wespes E, de Koning Gans HJ. Clinical Expert Report, Alprostadil Sterile Powder, May 3, 1994
73. 2.5 Clinical Overview: Addition of benzyl alcohol excipient warnings to the CDS December 2013
74. 2.5 Clinical Overview: To Support Addition Of Text Regarding Needle Breakage To Section 4.4, Special Warnings And Precautions For Use, Of The Core Data Sheet July 2015
75. 2.5 Clinical Overview: To Assign the Frequency Category to Adverse Drug Reactions Under Section 4.8 of the Core Data Sheet July 2015
76. New Drug Application (NDA) # 20-379 for alprostadil sterile powder. Integrated summary of safety. Dec 1993.
77. New Drug Application (NDA) # 20-379 for alprostadil sterile powder. Safety update report. May 1995.
78. 2.5 Clinical Overview to Support Multiple Product CDSs Benzyl Alcohol Excipient Warning Update - October 2015