

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Caverject®
Alprostadil
Solución
10 mcg ó 20 mcg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Caverject®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Alprostadil

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con liofilizado contiene:

Alprostadil..... 10.0 mcg ó 20.0 mcg

Excipiente..... cbp

La jeringa con diluyente contiene:

Alcohol bencílico.....

Agua inyectable..... 9 mg
1 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

CAVERJECT® está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil debida a etiologías neurogénica, vasculogénica, psicogénica o su combinación.

CAVERJECT® puede ser útil junto con otras pruebas de diagnóstico en el diagnóstico de la disfunción eréctil.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas

El alprostadil es la forma que se presenta de manera natural de las prostaglandinas E₁ (PGE₁). El alprostadil tiene una gran variedad de acciones farmacológicas; la vasodilatación y la inhibición de la agregación de plaquetas entre otras son los más notables de estos efectos. En la mayoría de las especies animales analizadas, el alprostadil relaja el retractor del pene y el cuerpo cavernoso de la uretra in vitro. El alprostadil también relajó las preparaciones aisladas del cuerpo cavernoso y esponjoso de humanos, así como los segmentos arteriales cavernosos contraídos ya sea por la noradrenalina o la PGF₂ in vitro. En monos cola de cerdo (*Macaca nemestrina*), el alprostadil incrementó el flujo sanguíneo arterial cavernoso in vivo. El grado y la duración de la relajación del músculo liso cavernoso en este modelo animal fueron dependientes de la dosis.

El alprostadil induce la erección mediante la relajación del músculo liso trabecular y por la dilación de las arterias cavernosas. Esto conlleva a la expansión de los espacios lacunares y al atrapamiento de sangre mediante la compresión de las vénulas contra la túnica albugínea, un proceso referido como el mecanismo corporal veno oclusivo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Para el tratamiento de la disfunción eréctil, el alprostadil se administra mediante inyección en el cuerpo cavernoso. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del alprostadil.

Distribución: Después de la inyección intracavernosa de 20 microgramos de alprostadil, las concentraciones plasmáticas periféricas promedio del alprostadil a los 30 y 60 minutos después de la inyección (89 y 102 picogramos/mililitro, respectivamente) no fueron significativamente mayores a los niveles basales del alprostadil endógeno (96 picogramos/mililitro). El alprostadil se une al plasma primariamente a la albúmina (unión del 81%) y en una cantidad menor a la fracción α -globulina IV-4 (55% de unión). No se observó alguna unión significativa a los eritrocitos o a las células blancas sanguíneas.

Metabolismo: El alprostadil se convierte rápidamente a compuestos que se metabolizan más adelante antes de ser excretados. Después de la administración intravenosa, aproximadamente el 80% del alprostadil circulante se metaboliza en un paso a través de los pulmones, básicamente mediante una oxidación beta y omega. De aquí que cualquier alprostadil que entre al sistema circulatorio después de la inyección intravenosa se metaboliza muy rápidamente. Los principales metabolitos del alprostadil son el 15-ceto-13,14-dihidro-PGE₁, y el 13,14-dihidro-PGE₁. En contraste al 15-cet—PGE₁, y el 15-ceto-13,14-dihidro-PGE₁, el cual carece de casi cualquier actividad biológica, el 13,14-dihidro-PGE₁ ha demostrado disminuir la presión sanguínea e inhibir la agregación de plaquetas. Después de la administración intravenosa o intraarterial de alprostadil, los niveles de este metabolito estuvieron en el mismo orden de magnitud que los del PGE₁, mientras que los niveles del 15-ceto-13,14-dihidro-PGE₁, el principal metabolito circulante, estaba en más de 10 veces. El 15-ceto-PGE₁ plasmático se mantuvo sin ser detectable en todo el periodo de observación. Después de la inyección intracavernosa de 20 microgramos de alprostadil, los niveles periféricos de principal metabolito circulante, el 13,14-dihidro-15-oxo-PGE₁, se incrementaron hasta alcanzar un máximo a los 30 minutos después de la inyección y regresaron a los niveles previos a la dosificación a los 60 minutos después de la inyección mientras que los niveles periféricos de alprostadil no fueron significativamente mayores que los niveles basales. No se han determinado las concentraciones plasmáticas del 13,14-dihidro-PGE₁.

Eliminación: Los metabolitos de alprostadil se excretan básicamente por el riñón, con casi el 90% de la dosis administrada intravenosamente excretada en orina en las 24 horas después de la dosis. El resto de la dosis es excretada en las heces, No existe evidencia de la retención de alprostadil o de sus metabolitos en tejidos después de la administración intravenosa. En hombres sanos, del 70% al 90% del alprostadil se excreta extensamente y se metaboliza en un solo paso a través de los pulmones, dando como resultado una vida media metabólica de probablemente menos de un minuto.

Efectos de la Edad y la Raza: No se ha evaluado el posible efecto de la edad o la raza sobre la farmacocinética del alprostadil después del uso intracavernoso.

Efecto del Daño Renal o Hepático: El metabolismo del primer paso pulmonar es el factor primario que influencia la depuración sistémica del alprostadil. Aunque no se ha estudiado formalmente la farmacocinética del alprostadil en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se espera que las alteraciones en las funciones renales o hepáticas tengan influencia sobre la farmacocinética del alprostadil.

6. CONTRAINDICACIONES

CAVERJECT® está contraindicado en los siguientes pacientes:

- pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de los componentes de la fórmula incluyendo Lactosa.
- pacientes que tengan trastornos que puedan predisponerlos a priapismo, tal como la anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia
- pacientes con deformación anatómica del pene, tal como angulación, fibrosis cavernosa, o enfermedad de Peyronie
- pacientes con implantes en el pene
- pacientes en los que no se tenga recomendada la actividad sexual o que esté contraindicada

CAVERJECT® no está indicado para uso pediátrico (ver sección Precauciones generales, alcohol bencílico).

7. PRECAUCIONES GENERALES

Las causas médicas subyacentes tratables respecto a la disfunción eréctil deben ser diagnosticadas antes de iniciar la terapia con CAVERJECT®.

Se puede presentar el priapismo (erección que dura más de seis horas) después de la administración intracavernosa de CAVERJECT®. Para minimizar el riesgo, se debe seleccionar la dosis más baja efectiva e indicar a los pacientes que reporten inmediatamente a su médico o que busquen ayuda médica en caso de presentarse una erección que dure más de cuatro horas. El tratamiento del priapismo debe ser de acuerdo a las prácticas médicas establecidas.

La fibrosis peneana, incluyendo la angulación, los nódulos fibróticos, y la enfermedad de Peyronie, se pueden presentar después de la administración intracavernosa de CAVERJECT®. La presencia de fibrosis, puede incrementarse con el incremento de la duración del uso de CAVERJECT®. Se recomienda fuertemente un seguimiento programado regularmente y un examen del pene para detectar los signos de la fibrosis peneana o la enfermedad de Peyronie. El tratamiento con CAVERJECT® se debe suspender en pacientes que desarrollen una angulación peneana, una fibrosis cavernosa, o la enfermedad de Peyronie.

Ya que una pequeña cantidad de sangrado puede ocurrir en el lugar de la inyección, se les debe aconsejar a los pacientes acerca de las medidas de protección necesarias respecto a la seguridad contra la diseminación de enfermedades transmitidas sexualmente, incluyendo al VIH, y las enfermedades sanguíneas. Los pacientes con anticoagulantes, tales como la warfarina o la heparina, pueden estar más propensos al sangrado después de la inyección intracavernosa.

Se ha relacionado el conservador alcohol bencílico con eventos adversos graves, como por ejemplo el "síndrome de jadeo" y la muerte en pacientes pediátricos. No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico que puede producir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y la capacidad del hígado y riñones para detoxificar el producto químico. Los recién nacidos prematuros y con bajo peso al nacer son más propensos a desarrollar toxicidad.

La cantidad de alcohol bencílico por mL es de 9.0 mg.

Para la administración de CAVERJECT® se utiliza una aguja fina, por lo que existe la posibilidad de rotura de la aguja.

Rotura de la aguja, se han reportado casos en donde la hospitalización ha sido requerida para la extirpación quirúrgica de la porción de la aguja que queda dentro del pene.

Los pacientes deberán seguir las instrucciones cuidadosamente en la técnica y manipulación adecuada de la inyección para 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 debe de intentar enderezarla. Se debe de retirar la aguja de la jeringa, desecharla y utilizar una aguja esteril nueva en la jeringa.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No es aplicable, pues CAVERJECT® no esta indicado y no debe ser usado por mujeres.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La reacción adversa más frecuentes después de la inyección intracavernosa de CAVERJECT® es el dolor de leve a moderado del pene reportado en aproximadamente el 11% de los pacientes con autoinyección en hombres en los estudios clínicos. Se reportó una vez en cerca de una tercera parte de todos los pacientes, aunque solamente 3% suspendieron su uso debido a esta razón. La fibrosis peneana, incluyendo angulación, nódulos fibróticos, y la enfermedad de Peyronie, se reportó en 3% de los estudios clínicos de los pacientes en general, sin embargo, en un estudio de autoinyección en el cual la duración del uso fue de hasta 18 meses, la incidencia de la fibrosis peneana fue de aproximadamente del 8% (ver la sección Precauciones generales).

Los hematomas y la equimosis en el sitio de la inyección, que están relacionados a la técnica de inyección más que a los efectos del CAVERJECT®, se presentaron en el 3% y 2% de los pacientes respectivamente. La erección prolongada (definida como una erección que dura de cuatro a seis horas) después de la administración intracavernosa del CAVERJECT® se reportó en 4% de los pacientes. La frecuencia del priapismo (definido como una erección que dura seis o más horas) fue del 0.4 % (ver la sección Precauciones generales). En la mayoría de los casos la detumescencia se presentó espontáneamente.

Las siguientes reacciones adversas locales se reportaron en 1% o menos de los pacientes en los estudios clínicos después de la inyección intracavernosa de CAVERJECT®: balanitis, hemorragia en el sitio de aplicación, inflamación en el sitio de la inyección, prurito en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la aplicación, edema en el sitio de la inyección, sangrado uretral, calentamiento del pene, entumecimiento, infección por hongos, irritación, sensibilidad disminuida, fimosis, eritema, fuga de la vena, erección dolorosa, y eyaculación anormal.

Las siguientes reacciones sistémicas, que a juicio del investigador pueden estar relacionadas al uso de CAVERJECT®, se reportaron en menos del 1% de los pacientes en los estudios clínicos: dolor testicular, trastorno escrotal (enrojecimiento, dolor, espermatocele), edema escrotal, hematuria, trastorno testicular (calentamiento, inflamación, masa, engrosamiento), daño al orinar, frecuencia urinaria, urgencia urinaria, dolor pélvico, hipotensión, vasodilatación, trastorno vascular periférico, extrasístole supraventricular, reacciones vasovagales, hipoestesia, debilidad no generalizada, diaforesis, eritema, prurito, náuseas, resequedad bucal incremento en la creatinina sérica, calambres en las piernas, y midriasis.

Los cambios hemodinámicos, manifestados como la disminución de la presión sanguínea en las dosis mayores a los 20 microgramos y los incrementos en el pulso cardiaco en dosis mayores a 30 microgramos, se observaron durante los estudios clínicos y parecieron ser dependientes de la dosis. Sin embargo, estos cambios fueron clínicamente no importantes; solamente tres pacientes discontinuaron el tratamiento debido a hipotensión sintomática.

CAVERJECT® no tuvo algún efecto clínicamente importante sobre las pruebas de suero u orina del laboratorio.

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
--------------------------------------	---------------------

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Infección por hongos
Trastornos del Sistema nervioso	Reacción vasovagal, hipoestesia (sistémica), entumecimiento del pene, disminución de la sensibilidad del pene
Trastornos visuales	Midriasis
Trastornos cardiacos	Extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	Hipotensión, vasodilatación, trastorno vascular periférico, derrame venoso del pene
Trastornos gastrointestinales	Náusea, resequedad bucal
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Eritema, erupción, diaforesis, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Calambres en las piernas
Trastornos renales y urinarios	Sangrado uretral, hematuria, discapacidad urinaria, micción frecuente, urgencia urinaria
Trastornos del Sistema reproductor y de las mamas	Priapismo, erección prolongada, fibrosis del pene incluyendo la enfermedad de Peyronie, angulación y nódulos fibróticos, dolor en el pene, dolor pélvico, erección dolorosa, dolor testicular, trastorno del escroto, irritación del pene, balanitis, edema escrotal, calor en la zona del pene, trastornos testiculares, eyaculación anormal
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Fimosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hemorragia en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la inyección, hematoma en el sitio de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección. Edema en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la inyección, debilidad muscular localizada, prurito en el sitio de la inyección
Investigaciones	Aumento de creatinina en sangre

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La posibilidad de interacciones farmacocinéticas fármaco - fármaco entre el CAVERJECT® y otros agentes no se ha estudiado formalmente. En los estudios clínicos, el uso concomitante de agentes tales como los medicamentos antihipertensivos, los diuréticos, los agentes antidiabéticos (incluyendo a la insulina), o los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos no tuvieron efecto sobre la seguridad o la eficacia del CAVERJECT®. No se ha estudiado sistemáticamente la seguridad y la eficacia de las combinaciones de CAVERJECT® y otros agentes vasoactivos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

En los análisis clínicos séricos o de orina, no se han reportado a la fecha efectos clínicos importantes con el uso de CAVERJECT®

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Se llevó a cabo un estudio de irritación durante un año en monos *Cynomolgus* inyectados de manera intracavernosa dos veces por semana con vehículo o 3 u 8.25 microgramos de alprostadil por inyección. Los monos adicionales fueron inyectados como se describió anteriormente; además, recibieron varias dosis durante las semanas 44, 48 y 52. Los monos de cada grupo fueron retenidos durante un período de recuperación de 4 semanas. No se halló evidencia de irritación del pene en relación con el medicamento o lesiones del tejido no peneano, que podrían estar directamente relacionadas con alprostadil. La irritación observada para el control y en los monos tratados fue considerada el resultado del procedimiento de inyección mismo, y cualquier lesión observada demostró ser reversible. Al final del período de recuperación de 4 semanas, los cambios histológicos en el pene habían disminuido.

No se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo. El siguiente juego de ensayos de mutagénesis revela que no hay riesgo de mutagénesis: mutación bacteriana (Ames), elusión alcalina, micronúcleos de ratas, intercambio cromátido hermana, CHO/HGPRT de células de mamíferos seguido de la mutación genética, síntesis de DNA sin esquema (UDS).

Los estudios de reproducción en ratas indican que el alprostadil en dosis de hasta 2.0 miligramos/kilogramo/día (s.c.) no afecta adversamente o altera la espermatogénesis en ratas.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Información General

CAVERJECT® se administra mediante inyección intracavernosa directa. Se recomienda una aguja de ½ pulgada de calibre 27 a 30. La dosis de CAVERJECT® se debe individualizar mediante una titulación cuidadosa bajo la supervisión médica.

Las primeras inyecciones de CAVERJECT® se deben realizar en el consultorio médico con personal médicamente entrenado. La terapia con la autoinyección por medio del paciente se puede iniciar solamente después de que este se ha instruido adecuadamente y se ha entrenado perfectamente en la técnica de autoinyección. El médico también debe hacer una evaluación cuidadosa de las habilidades del paciente y su competencia en este procedimiento. La inyección intracavernosa se debe hacer bajo condiciones asépticas. El sitio de la inyección generalmente es a lo largo de ya sea la parte dorsal o lateral de la parte más cercana al tercio del pene. Se deben evitar las venas visibles. Alterne el lado del pene a ser inyectado y varíe el sitio de la inyección.

Las soluciones reconstituidas de CAVERJECT® están diseñadas para una sola aplicación solamente; deseche el sobrante después de su uso. Instruya al usuario respecto a la correcta forma de desechar la jeringa, la aguja, el vial o la ampolla.

Titulación Inicial en el Consultorio Médico

Durante la titulación de la dosis, el paciente debe permanecer en el consultorio médico hasta que se presente la detumescencia completa. Si no hay respuesta, se debe administrar la siguiente dosis superior a la siguiente hora. Si existe alguna respuesta, deje un intervalo de un día antes de administrar la siguiente dosis.

Disfunción Eréctil de la Etiología Vasculogénica, Psicogénica o Mixta. La titulación de la dosis se debe iniciar con 2.5 microgramos de alprostadil. Si existe una respuesta parcial, se puede incrementar la dosis en 2.5 microgramos a una dosis de 5 microgramos y luego incrementarse de 5 a 10 microgramos, dependiendo de la respuesta eréctil, hasta que la dosis produzca una erección adecuada para una relación y que no exceda una duración de una hora. Si no existe una respuesta a la dosis inicial de 2.5 microgramos, la segunda dosis se puede incrementar a 7.5 microgramos, seguido de incrementos de 5 a 10 microgramos.

Disfunción Eréctil de la Etiología Neurogénica Pura (Daño de la Espina Dorsal). La titulación de la dosis se debe iniciar con 1.25 microgramos de alprostadil. La dosis se puede incrementar en 1.25 microgramos a una dosis de 2.5 microgramos, seguido por un incremento de 2.5 microgramos a una dosis de 5 microgramos, y posteriormente en incrementos de 5 microgramos hasta que con la dosis se obtenga una erección adecuada para una relación y que no exceda una duración de una hora.

Terapia de Mantenimiento: Autoinyección

La dosis de CAVERJECT® que se selecciona para el tratamiento de autoinyección debe proporcionar al paciente una erección que sea satisfactoria para una relación sexual y que se mantenga por no más de una hora. Si la duración de la erección es mayor de una hora, se debe reducir la dosis de CAVERJECT®. La terapia de autoinyección para el uso en casa se debe iniciar a la dosis que se determinó en el consultorio médico, sin embargo, si se requiere de algún ajuste en la dosis, esto se debe hacer solamente después de haber consultado al médico. La dosis se debe ajustar de acuerdo con la guía de titulación descrita a continuación. Se debe emplear la menor dosis efectiva. La frecuencia de la inyección recomendada es no más de tres veces a la semana con un lapso de por lo menos de 24 horas entre cada dosis. El paciente puede esperar una erección dentro de los siguientes 5 a 20 minutos.

La efectividad de CAVERJECT® para su uso a largo plazo hasta seis meses se ha documentado en un estudio no controlado de autoinyección. La dosis promedio de alprostadil al final de los seis meses fue de 20.7 microgramos. En la mayoría de los pacientes, la dosis de mantenimiento es entre 5 y 20 microgramos. No se recomiendan las dosis de mantenimiento mayores a los 60 microgramos.

CAVERJECT® como Adyuvante en el Diagnóstico de la Disfunción Eréctil

En la prueba de diagnóstico más simple de disfunción eréctil (pruebas farmacológicas), los pacientes se monitorean respecto a la presencia de una erección después de la inyección intracavernosa de CAVERJECT®. Las extensiones de esta prueba incluye el uso de CAVERJECT® como un adjunto a las investigaciones de laboratorio, tales como un dúplex o una imagen Doppler, pruebas de lavado de Xenon133, penograma con radioisótopos, y la arteriografía del pene, para permitir la visualización y la evaluación de la vasculatura del pene. Para cualquiera de estas pruebas, se debe utilizar una sola dosis de CAVERJECT® que induzca una erección con una rigidez firme.

Recomendaciones del Monitoreo del Tratamiento

Mientras los pacientes se encuentren en el programa de autoinyección se tiene indicado un seguimiento regular. Esto es especialmente de cuidado para las autoinyecciones iniciales debido a que se puede requerir de ajustes en las dosis de CAVERJECT®.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se observó sobredosificación en los estudios clínicos con CAVERJECT®. Si se presenta una sobredosificación intracavernosa de CAVERJECT®, el paciente debe ponerse bajo vigilancia médica hasta que desaparezca cualquier efecto sistémico y/o que se presente la detumescencia penéana. El tratamiento sintomático de cualquier síntoma sistémico sería adecuado.

15. PRESENTACIONES

Caja con un frasco ampula con 10 mcg de liofilizado, jeringa precargada con 1 mL de diluyente, dos agujas con o sin dos toallitas..

Caja con un frasco ampula con 20 mcg de liofilizado, jeringa precargada con 1 mL de diluyente, dos agujas con o sin dos toallitas.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

“Consérvese a no más de 25°C.
Hecha la mezcla del producto deséchese el sobrante”.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se administre este medicamento sin leer el instructivo anexo.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea Pfizer 01800 401 2002

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63. Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Número de registro: 332M95 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 183300416T0104
Fecha de aprobación: 26 – Mar - 2018

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Janahara Howard
Fecha de elaboración:	23 Oct 2017
Médico que revisó y aprobó:	María Luisa Almeida Reyna
Fecha de Aprobación:	24 Oct 2017
Referencia:	CDS 4 (9Feb16)_v2
Motivo y descripción del cambio:	Modificación en el rubro 16 Recomendaciones sobre el almacenamiento. Modificación en el rubro de precauciones generales adicionando nota precautoria por el contenido de lactosa.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Caverject®
Alprostadil
Solución
10 mcg ó 20 mcg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Caverject®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Alprostadil

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con liofilizado contiene:

Alprostadil..... 10.0 mcg ó 20.0 mcg

Excipiente..... cbp

La jeringa con diluyente contiene:

Alcohol bencílico..... 9 mg

Agua inyectable..... 1 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

CAVERJECT® está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil debida a etiologías neurogénica, vasculogénica, psicogénica o su combinación.

CAVERJECT® puede ser útil junto con otras pruebas de diagnóstico en el diagnóstico de la disfunción eréctil.

5. CONTRAINDICACIONES

CAVERJECT® está contraindicado en los siguientes pacientes:

- pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de los componentes de la fórmula incluyendo Lactosa.
- pacientes que tengan trastornos que puedan predisponerlos a priapismo, tal como la anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia
- pacientes con deformación anatómica del pene, tal como angulación, fibrosis cavernosa, o enfermedad de Peyronie
- pacientes con implantes en el pene
- pacientes en los que no se tenga recomendada la actividad sexual o que esté contraindicada

CAVERJECT® no está indicado para uso pediátrico (ver sección Precauciones generales, alcohol bencílico).

6. PRECAUCIONES GENERALES

Las causas médicas subyacentes tratables respecto a la disfunción eréctil deben ser diagnosticadas antes de iniciar la terapia con CAVERJECT®.

Se puede presentar el priapismo (erección que dura más de seis horas) después de la administración intracavernosa de CAVERJECT®. Para minimizar el riesgo, se debe seleccionar la dosis más baja efectiva e indicar a los pacientes que reporten inmediatamente a su médico o que busquen ayuda médica en caso de presentarse una erección que dure más de cuatro horas. El tratamiento del priapismo debe ser de acuerdo a las prácticas médicas establecidas.

La fibrosis peneana, incluyendo la angulación, los nódulos fibróticos, y la enfermedad de Peyronie, se pueden presentar después de la administración intracavernosa de CAVERJECT®. La presencia de fibrosis, puede incrementarse con el incremento de la duración del uso de CAVERJECT®. Se recomienda fuertemente un seguimiento programado regularmente y un examen del pene para detectar los signos de la fibrosis peneana o la enfermedad de Peyronie. El tratamiento con CAVERJECT® se debe suspender en pacientes que desarrollen una angulación peneana, una fibrosis cavernosa, o la enfermedad de Peyronie.

Ya que una pequeña cantidad de sangrado puede ocurrir en el lugar de la inyección, se les debe aconsejar a los pacientes® acerca de las medidas de protección necesarias respecto a la seguridad contra la diseminación de enfermedades transmitidas sexualmente, incluyendo al VIH, y las enfermedades sanguíneas. Los pacientes con anticoagulantes, tales como la warfarina o la heparina, pueden estar más propensos al sangrado después de la inyección intracavernosa.

Se ha relacionado el conservador alcohol bencílico con eventos adversos graves, como por ejemplo el "síndrome de jadeo" y la muerte en pacientes pediátricos. No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico que puede producir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y la capacidad del hígado y riñones para detoxificar el producto químico. Los recién nacidos prematuros y con bajo peso al nacer son más propensos a desarrollar toxicidad.

La cantidad de alcohol bencílico por mL es de 9.0 mg.

Para la administración de CAVERJECT® se utiliza una aguja fina, por lo que existe la posibilidad de rotura de la aguja.

Rotura de la aguja, se han reportado casos en donde la hospitalización ha sido requerida para la extirpación quirúrgica de la porción de la aguja que queda dentro del pene.

Los pacientes deberán seguir las instrucciones cuidadosamente en la técnica y manipulación adecuada de la inyección para 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 debe de intentar enderezarla. Se debe de retirar la aguja de la jeringa, desecharla y utilizar una aguja esteril nueva en la jeringa.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No es aplicable, pues CAVERJECT® no está indicado y no debe ser usado por mujeres.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La reacción adversa más frecuentes después de la inyección intracavernosa de CAVERJECT® es el dolor de leve a moderado del pene reportado en aproximadamente el 11% de los pacientes con

autoinyección en hombres en los estudios clínicos. Se reportó una vez en cerca de una tercera parte de todos los pacientes, aunque solamente 3% suspendieron su uso debido a esta razón. La fibrosis peneana, incluyendo angulación, nódulos fibróticos, y la enfermedad de Peyronie, se reportó en 3% de los estudios clínicos de los pacientes en general, sin embargo, en un estudio de autoinyección en el cual la duración del uso fue de hasta 18 meses, la incidencia de la fibrosis peneana fue de aproximadamente del 8% (ver la sección Precauciones generales).

Los hematomas y la equimosis en el sitio de la inyección, que están relacionados a la técnica de inyección más que a los efectos del CAVERJECT®, se presentaron en el 3% y 2% de los pacientes respectivamente. La erección prolongada (definida como una erección que dura de cuatro a seis horas) después de la administración intracavernosa del CAVERJECT® se reportó en 4% de los pacientes. La frecuencia del priapismo (definido como una erección que dura seis o más horas) fue del 0.4 % (ver la sección Precauciones generales). En la mayoría de los casos la detumescencia se presentó espontáneamente.

Las siguientes reacciones adversas locales se reportaron en 1% o menos de los pacientes en los estudios clínicos después de la inyección intracavernosa de CAVERJECT®: balanitis, hemorragia en el sitio de aplicación, inflamación en el sitio de la inyección, prurito en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la aplicación, edema en el sitio de la inyección, sangrado uretral, calentamiento del pene, entumecimiento, infección por hongos, irritación, sensibilidad disminuida, fimosis, eritema, fuga de la vena, erección dolorosa, y eyaculación anormal.

Las siguientes reacciones sistémicas, que a juicio del investigador pueden estar relacionadas al uso de CAVERJECT®, se reportaron en menos del 1% de los pacientes en los estudios clínicos: dolor testicular, trastorno escrotal (enrojecimiento, dolor, espermatocele), edema escrotal, hematuria, trastorno testicular (calentamiento, inflamación, masa, engrosamiento), daño al orinar, frecuencia urinaria, urgencia urinaria, dolor pélvico, hipotensión, vasodilatación, trastorno vascular periférico, extrasístole supraventricular, reacciones vasovagales, hipoestesia, debilidad no generalizada, diaforesis, eritema, prurito, náuseas, resequedad bucal incremento en la creatinina sérica, calambres en las piernas, y midriasis.

Los cambios hemodinámicos, manifestados como la disminución de la presión sanguínea en las dosis mayores a los 20 microgramos y los incrementos en el pulso cardíaco en dosis mayores a 30 microgramos, se observaron durante los estudios clínicos y parecieron ser dependientes de la dosis. Sin embargo, estos cambios fueron clínicamente no importantes; solamente tres pacientes discontinuaron el tratamiento debido a hipotensión sintomática.

CAVERJECT® no tuvo algún efecto clínicamente importante sobre las pruebas de suero u orina del laboratorio.

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Infección por hongos
Trastornos del Sistema nervioso	Reacción vasovagal, hipoestesia (sistémica), entumecimiento del pene, disminución de la sensibilidad del pene
Trastornos visuales	Midriasis
Trastornos cardíacos	Extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	Hipotensión, vasodilatación, trastorno vascular periférico, derrame venoso del pene

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Trastornos gastrointestinales	Náusea, resequedad bucal
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Eritema, erupción, diaforesis, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Calambres en las piernas
Trastornos renales y urinarios	Sangrado uretral, hematuria, discapacidad urinaria, micción frecuente, urgencia urinaria
Trastornos del Sistema reproductor y de las mamas	Priapismo, erección prolongada, fibrosis del pene incluyendo la enfermedad de Peyronie, angulación y nódulos fibróticos, dolor en el pene, dolor pélvico, erección dolorosa, dolor testicular, trastorno del escroto, irritación del pene, balanitis, edema escrotal, calor en la zona del pene, trastornos testiculares, eyaculación anormal
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Fimosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hemorragia en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la inyección, hematoma en el sitio de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección. Edema en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la inyección, debilidad muscular localizada, prurito en el sitio de la inyección
Investigaciones	Aumento de creatinina en sangre

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La posibilidad de interacciones farmacocinéticas fármaco - fármaco entre el CAVERJECT® y otros agentes no se ha estudiado formalmente. En los estudios clínicos, el uso concomitante de agentes tales como los medicamentos antihipertensivos, los diuréticos, los agentes antidiabéticos (incluyendo a la insulina), o los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos no tuvieron efecto sobre la seguridad o la eficacia del CAVERJECT®. No se ha estudiado sistemáticamente la seguridad y la eficacia de las combinaciones de CAVERJECT® y otros agentes vasoactivos.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Se llevó a cabo un estudio de irritación durante un año en monos *Cinomolgus* inyectados de manera intracavernosa dos veces por semana con vehículo o 3 u 8.25 microgramos de alprostadil por inyección. Los monos adicionales fueron inyectados como se describió anteriormente; además, recibieron varias dosis durante las semanas 44, 48 y 52. Los monos de cada grupo fueron retenidos durante un período de recuperación de 4 semanas. No se halló evidencia de irritación del pene en relación con el medicamento o lesiones del tejido no peneano, que podrían estar directamente relacionadas con alprostadil. La irritación observada para el control y en los monos tratados fue considerada el resultado del procedimiento de inyección mismo, y cualquier lesión observada demostró ser reversible. Al final del período de recuperación de 4 semanas, los cambios histológicos en el pene habían disminuido.

No se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo. El siguiente juego de ensayos de mutagénesis revela que no hay riesgo de mutagénesis: mutación bacteriana (Ames), elusión alcalina, micronúcleos de ratas, intercambio cromátido hermana, CHO/HGPRT de células de mamíferos seguido de la mutación genética, síntesis de DNA sin esquema (UDS).

Los estudios de reproducción en ratas indican que el alprostadil en dosis de hasta 2.0 miligramos/kilogramo/día (s.c.) no afecta adversamente o altera la espermatogénesis en ratas.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Información General

CAVERJECT[®] se administra mediante inyección intracavernosa directa. Se recomienda una aguja de ½ pulgada de calibre 27 a 30. La dosis de CAVERJECT[®] se debe individualizar mediante una titulación cuidadosa bajo la supervisión médica.

Las primeras inyecciones de CAVERJECT[®] se deben realizar en el consultorio médico con personal médicamente entrenado. La terapia con la autoinyección por medio del paciente se puede iniciar solamente después de que este se ha instruido adecuadamente y se ha entrenado perfectamente en la técnica de autoinyección. El médico también debe hacer una evaluación cuidadosa de las habilidades del paciente y su competencia en este procedimiento. La inyección intracavernosa se debe hacer bajo condiciones asépticas. El sitio de la inyección generalmente es a lo largo de ya sea la parte dorsal o lateral de la parte más cercana al tercio del pene. Se deben evitar las venas visibles. Alterne el lado del pene a ser inyectado y varíe el sitio de la inyección.

Las soluciones reconstituidas de CAVERJECT[®] están diseñadas para una sola aplicación solamente; deseche el sobrante después de su uso. Instruya al usuario respecto a la correcta forma de desechar la jeringa, la aguja, el vial o la ampolleta.

Titulación Inicial en el Consultorio Médico

Durante la titulación de la dosis, el paciente debe permanecer en el consultorio médico hasta que se presente la detumescencia completa. Si no hay respuesta, se debe administrar la siguiente dosis superior a la siguiente hora. Si existe alguna respuesta, deje un intervalo de un día antes de administrar la siguiente dosis.

Disfunción Eréctil de la Etiología Vasculogénica, Psicogénica o Mixta. La titulación de la dosis se debe iniciar con 2.5 microgramos de alprostadil. Si existe una respuesta parcial, se puede incrementar la dosis en 2.5 microgramos a una dosis de 5 microgramos y luego incrementarse de 5 a 10 microgramos, dependiendo de la respuesta eréctil, hasta que la dosis produzca una erección adecuada para una relación y que no exceda una duración de una hora. Si no existe una respuesta a la dosis inicial de 2.5 microgramos, la segunda dosis se puede incrementar a 7.5 microgramos, seguido de incrementos de 5 a 10 microgramos.

Disfunción Eréctil de la Etiología Neurogénica Pura (Daño de la Espina Dorsal). La titulación de la dosis se debe iniciar con 1.25 microgramos de alprostadil. La dosis se puede incrementar en 1.25 microgramos a una dosis de 2.5 microgramos, seguido por un incremento de 2.5 microgramos a una

dosis de 5 microgramos, y posteriormente en incrementos de 5 microgramos hasta que con la dosis se obtenga una erección adecuada para una relación y que no exceda una duración de una hora.

Terapia de Mantenimiento: Autoinyección

La dosis de CAVERJECT® que se selecciona para el tratamiento de autoinyección debe proporcionar al paciente una erección que sea satisfactoria para una relación sexual y que se mantenga por no más de una hora. Si la duración de la erección es mayor de una hora, se debe reducir la dosis de CAVERJECT®. La terapia de autoinyección para el uso en casa se debe iniciar a la dosis que se determinó en el consultorio médico, sin embargo, si se requiere de algún ajuste en la dosis, esto se debe hacer solamente después de haber consultado al médico. La dosis se debe ajustar de acuerdo con la guía de titulación descrita a continuación. Se debe emplear la menor dosis efectiva. La frecuencia de la inyección recomendada es no más de tres veces a la semana con un lapso de por lo menos de 24 horas entre cada dosis. El paciente puede esperar una erección dentro de los siguiente 5 a 20 minutos.

La efectividad de CAVERJECT® para su uso a largo plazo hasta seis meses se ha documentado en un estudio no controlado de autoinyección. La dosis promedio de alprostadil al final de los seis meses fue de 20.7 microgramos. En la mayoría de los pacientes, la dosis de mantenimiento es entre 5 y 20 microgramos. No se recomiendan las dosis de mantenimiento mayores a los 60 microgramos.

CAVERJECT® como Adyuvante en el Diagnóstico de la Disfunción Eréctil

En la prueba de diagnóstico más simple de disfunción eréctil (pruebas farmacológicas), los pacientes se monitorean respecto a la presencia de una erección después de la inyección intracavernosa de CAVERJECT®. Las extensiones de esta prueba incluye el uso de CAVERJECT® como un adjunto a las investigaciones de laboratorio, tales como un dúplex o una imagen Doppler, pruebas de lavado de Xenon133, penograma con radioisótopos, y la arteriografía del pene, para permitir la visualización y la evaluación de la vasculatura del pene. Para cualquiera de estas pruebas, se debe utilizar una sola dosis de CAVERJECT® que induzca una erección con una rigidez firme.

Recomendaciones del Monitoreo del Tratamiento

Mientras los pacientes se encuentren en el programa de autoinyección se tiene indicado un seguimiento regular. Esto es especialmente de cuidado para las autoinyecciones iniciales debido a que se puede requerir de ajustes en las dosis de CAVERJECT®.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se observó sobredosificación en los estudios clínicos con CAVERJECT®. Si se presenta una sobredosificación intracavernosa de CAVERJECT®, el paciente debe ponerse bajo vigilancia médica hasta que desaparezca cualquier efecto sistémico y/o que se presente la detumescencia peneana. El tratamiento sintomático de cualquier síntoma sistémico sería adecuado.

13. PRESENTACIONES

Caja con un frasco ampula con 10 mcg de liofilizado, jeringa precargada con 1 mL de diluyente, dos agujas con o sin dos toallitas.

Caja con un frasco ampula con 20 mcg de liofilizado, jeringa precargada con 1 mL de diluyente, dos agujas con o sin dos toallitas.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre este medicamento sin leer el instructivo anexo.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea Pfizer 01800 401 2002

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63. Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Número de registro: 332M95 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 183300416T0104
Fecha de aprobación: 26-Mar-2018

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Janahara Howard
Fecha de elaboración:	23 Oct 2017
Médico que revisó y aprobó:	María Luisa Almeida Reyna
Fecha de Aprobación:	24 Oct 017
Referencia:	CDS 4 (9Feb16)_v2
Motivo y descripción del cambio:	Modificación en el rubro 16 Recomendaciones sobre el almacenamiento. Modificación en el rubro de precauciones generales adicionando nota precautoria por el contenido de lactosa