

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Caverject, 10 microgramas/ml, pó e solvente para solução injetável.

Caverject, 20 microgramas/ml, pó e solvente para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Caverject contém alprostadilo como substância ativa.

Após reconstituição com 1 ml de solvente, origina uma solução com 10 ou 20 microgramas/ml de alprostadilo.

Excipientes com efeito conhecido:

O pó para solução injetável contém sódio.

Cada seringa para injetáveis com 1 ml de solvente (incluída na embalagem) contém álcool benzílico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Caverject está indicado nas seguintes situações:

Tratamento da disfunção erétil com origem neurogénica, vascular, psicogénica ou etiologia mista.

No diagnóstico da disfunção erétil, como adjuvante de outros testes.

Caverject não é indicado para utilização pediátrica (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

O Caverject é administrado por injeção intracavernosa direta. Recomenda-se uma agulha para injeção de calibre compreendido entre 27 e 30 Gauge. A dose de Caverject deve ser individualizada através de um escalonamento cuidadoso de doses, efetuado sob supervisão médica.

As primeiras injeções de Caverject devem ser realizadas por pessoal médico treinado. Após instrução e treino adequado do utilizador, o alprostadilo pode ser injetado em casa. Caso esteja planeada a autoadministração o médico deve avaliar a habilidade e competência do

utilizador na realização de tal procedimento. A injeção intracavernosa deve ser feita em condições estéreis. A injeção é normalmente administrada no terço proximal do pénis, ao longo de qualquer uma das zonas dorso-laterais. Deve-se evitar a injeção em veias visíveis. Administrar a injeção alternadamente em cada um dos lados do pénis, devendo-se variar o local da injeção em cada administração.

A solução reconstituída de Caverject destina-se a uma única utilização; qualquer porção de solução não utilizada deve ser eliminada. O doente deve ser instruído sobre o modo de inutilizar o frasco, a seringa e a agulha.

Determinação da dose a administrar no consultório médico

Durante a determinação da dose a administrar, o doente deve permanecer no consultório médico até desaparecer por completo o entumescimento. Se não ocorrer resposta, pode ser administrada uma dose mais elevada uma hora após a primeira administração. Se houver resposta, esperar pelo menos um dia antes de administrar uma nova dose.

Disfunção erétil devido a causas vasculares, psicogénicas ou etiologia mista. A dose inicial de alprostadilo deve ser 2,5 microgramas. Se houver uma resposta parcial, a dose pode ser aumentada para uma dose de 5 microgramas, seguida de aumentos de 5 a 10 microgramas, até determinação da dose que origina uma ereção suficiente para a realização do ato sexual e cuja duração não exceda uma hora. Se não houver resposta para a dose inicial de 2,5 microgramas, a segunda dose pode ser de 7,5 microgramas, seguida por aumentos de 5 a 10 microgramas.

Disfunção erétil devido a etiologia neurogénica pura (lesão vértebro-medular). A dose inicial de alprostadilo deve ser 1,25 microgramas. A dose pode ser aumentada em 1,25 microgramas, para uma dose de 2,5 microgramas, seguida de um aumento de 2,5 microgramas até atingir uma dose de 5 microgramas. O escalonamento da dose poderá continuar com aumentos de 5 microgramas até determinação da dose que origina uma ereção suficiente para a realização do ato sexual e cuja duração não exceda uma hora.

Terapêutica de manutenção: autoinjeção

A dose selecionada para o tratamento por autoinjeção deve originar uma ereção satisfatória para a realização do ato sexual. Recomenda-se que a dose administrada origine uma ereção que não exceda uma hora. Deve-se diminuir a dose de Caverject, no caso da ereção durar mais que uma hora. A terapêutica de autoinjeção deve ser iniciada com a dose determinada pelo médico; se forem necessários ajustes de dose, estes apenas devem ser feitos após conselho médico. A dose deve ser determinada seguindo as diretrizes previamente descritas. Deve-se utilizar a dose eficaz mais baixa. A frequência máxima de administração recomendada é de três vezes por semana, com, pelo menos, um intervalo de vinte e quatro horas entre cada dose. A ereção inicia-se cerca de 5 a 20 minutos após a injeção.

Foi estudada a eficácia do Caverject em terapêutica de longa duração (até seis meses), num estudo não controlado de autoinjeção. A dose média de alprostadilo no final dos 6 meses foi de 20,7 microgramas. Na maioria dos doentes a dose de manutenção situa-se entre os 5 e 20 microgramas.

Não se recomenda a administração de doses superiores a 60 microgramas de alprostadilo.

O Caverject como adjuvante no diagnóstico da disfunção erétil

No teste diagnóstico da disfunção erétil mais simples (teste farmacológico), os doentes são monitorizados para a ocorrência de ereção após a injeção intracavernosa de Caverject. A utilização de Caverject também pode ser feita em extensões deste teste, sendo utilizado como adjuvante em ensaios laboratoriais, tais como Doppler, testes com ¹³³Xenon, penograma com radioisótopos e arteriografia peniana, para permitir a visualização e avaliação da vascularização peniana.

Em qualquer destes ensaios deve ser utilizada uma única dose de Caverject, que induza uma ereção com uma rigidez firme.

Recomendações para a monitorização da terapêutica

Recomenda-se a monitorização dos doentes submetidos a programas de autoinjeção, sendo particularmente importante a monitorização no início da terapêutica, uma vez que pode ser necessário o ajuste das doses de Caverject.

4.3 Contraindicações

O Caverject não deve ser administrado em:

- doentes que apresentem hipersensibilidade à substância ativa (alprostadilo) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- doentes cujo estado de saúde possa predispor ao priapismo, como é o caso dos doentes sofrendo de anemia falciforme, ou traço falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia;
- doentes com deformações anatómicas do pénis, tais como curvatura, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie;
- doentes com próteses penianas;
- doentes a quem não se aconselha, ou está contraindicada, a atividade sexual.

Não deve ser administrado a recém-nascidos e lactentes prematuros (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devem ser diagnosticadas e tratadas todas as causas médicas subjacentes à disfunção erétil, antes de se dar início à terapêutica com Caverject.

Pode registar-se a ocorrência de ereção prolongada e/ou priapismo (ereção com duração superior a seis horas), após administração intracavernosa de Caverject. Para minimizar este risco, deve ser seleccionada a dose eficaz mais baixa. O doente deve ser instruído para procurar assistência médica caso a ereção se prolongue por mais de quatro horas. O tratamento do priapismo deve ser realizado de acordo com a prática médica estabelecida e deve ser efetuado no prazo máximo de 6 horas (consultar a secção 4.9). Uma ereção dolorosa tem maior probabilidade de ocorrer em doentes com deformações anatómicas do pénis, tais como angulação, fimose, fibrose cavernosa, doença de Peyronie ou placas.

Durante a administração intracavernosa de Caverject podem ocorrer os seguintes sintomas: fibrose do pénis, incluindo curvatura, fibrose cavernosa, nódulos fibrosos e doença de Peyronie. A fibrose pode aumentar com o prolongamento da terapêutica. Recomenda-se a monitorização regular e exame do pénis, de modo a detetar sinais de fibrose ou de doença de Peyronie. Deve-se suspender a terapêutica com Caverject em doentes que desenvolvam curvatura do pénis, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie.

Em alguns doentes pode ocorrer uma pequena hemorragia no local de injeção, pelo que os doentes devem ser aconselhados no sentido de tomarem todas as medidas preventivas necessárias para evitar a transmissão das doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças transmissíveis pelo sangue. Em doentes com doenças transmissíveis pelo sangue a probabilidade de transmissão dessas doenças ao parceiro é superior. Em indivíduos sob terapêutica com anticoagulantes tais como a varfarina ou a heparina pode ocorrer maior predisposição para hemorragia após injeção intracavernosa.

Caverject deve ser utilizado com cuidado em doentes com fatores de risco cardiovascular e cerebrovascular.

O alprostadilo deve ser usado com cuidado em doentes que já tenham sofrido acidentes isquémicos transitórios ou que apresentem perturbações cardiovasculares instáveis.

A estimulação e a relação sexual podem provocar acontecimentos cardíacos ou pulmonares em doentes com doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca congestiva ou doença pulmonar. Quando estiverem a utilizar alprostadilo, estes doentes devem ter cuidado em caso de atividade sexual.

O alprostadilo não deve ser administrado concomitantemente com nenhum outro agente para o tratamento da disfunção erétil (ver também secção 4.5).

A possibilidade de uma utilização abusiva deve ser tida em consideração em doentes com antecedentes de perturbações do foro psiquiátrico ou dependência.

As soluções reconstituídas de alprostadilo destinam-se apenas a uma única utilização. A seringa para injetáveis e qualquer solução não utilizada devem ser devidamente eliminadas.

Na administração de Caverject é utilizada uma agulha superfina. Como é o caso com todas as agulhas superfinas, existe a possibilidade de quebra da agulha.

Foram notificadas ocorrências de quebra da agulha, em que uma porção da agulha permaneceu no interior do pênis e alguns casos requereram hospitalização e remoção cirúrgica.

O fornecimento cuidadoso de instruções ao doente acerca do correto manuseamento e técnicas de injeção pode minimizar o potencial de quebra da agulha.

O doente deve ser instruído no sentido de não utilizar a agulha se esta estiver dobrada; adicionalmente, o doente não deve tentar endireitar uma agulha dobrada. O doente deve remover a agulha da seringa, eliminar a agulha e fixar à seringa uma nova agulha estéril e não utilizada.

Este medicamento contém álcool benzílico. O conservante álcool benzílico tem sido associado a acontecimentos adversos graves, incluindo síndrome de Gasping, e morte em doentes pediátricos. Não é conhecida a quantidade mínima de álcool benzílico que pode resultar em toxicidade. O risco de toxicidade com álcool benzílico depende da quantidade administrada e da capacidade hepática para desintoxicação do composto químico. Grandes volumes devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário, especialmente em

indivíduos com compromisso hepático e renal devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica). Os lactentes prematuros e de baixo peso à nascença podem ter uma maior probabilidade de desenvolver toxicidade. Pode causar reações tóxicas e reações anafilactoides em lactentes e crianças até 3 anos de idade. Ver secção 4.3.

Este medicamento contém menos que 1 mmol (23 g) de sódio, por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio". É especialmente relevante nos medicamentos utilizados em doentes com uma dieta de baixo teor em sódio, informar o médico ou os doentes no que respeita ao baixo teor de sódio no medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram estudadas formalmente as potenciais interações farmacocinéticas entre o Caverject e outros fármacos. Durante os ensaios clínicos, a administração concomitante de outros fármacos, tais como diuréticos, antidiabéticos (incluindo a insulina) ou anti-inflamatórios não esteroides, não teve efeito na segurança ou eficácia do Caverject.

Não foram estudados formalmente os efeitos da associação de Caverject com outros tratamentos para a disfunção (por ex. sildenafil) ou outros fármacos que induzem a ereção (por ex. papaverina). Estes medicamentos não devem ser utilizados em associação com alprostadilo devido à possibilidade de ocorrência de ereção prolongada.

Os simpatomiméticos podem reduzir o efeito do alprostadilo. O alprostadilo pode potenciar os efeitos dos anti-hipertensores, agentes vasodilatadores, anticoagulantes e inibidores da agregação plaquetária.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O álcool benzílico pode atravessar a barreira placentária (ver secção 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que o alprostadilo tenha qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Após a administração intracavernosa de Caverject nos ensaios clínicos, o efeito indesejável mais frequentemente detetado foi uma dor ligeira a moderada no pénis, registada em aproximadamente 11% dos homens sujeitos a autoinjeção. Esta dor foi registada pelo menos uma vez em cerca de 30% dos doentes. No entanto, apenas 3% suspenderam a terapêutica por esta razão. Em 3% do total de doentes envolvidos nos ensaios clínicos, foram registados fibrose do pénis, incluindo curvatura, nódulos fibrosos e doença de Peyronie. No entanto, num estudo de autoinjeção com a duração de 18 meses, a incidência de fibrose no pénis foi de 8% aproximadamente (ver secção 4.4).

Surgiram casos de hematoma e equimose no local de injeção, relacionados mais com a técnica de injeção e não propriamente com os efeitos de Caverject, em respetivamente 3 e 2% dos doentes. Registaram-se casos de ereção prolongada (definida como uma ereção dolorosa que dure quatro a seis horas) após injeção intracavernosa de Caverject, em 4% dos doentes. A frequência de priapismo (definido como uma ereção que dure seis horas ou mais) foi de 0,4%

(ver secção 4.4). Na maioria dos casos ocorreu o desaparecimento espontâneo da entumescência.

As reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos e após a introdução no mercado estão indicadas na tabela seguinte, as frequências são: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência e classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

| Classes de sistemas de órgãos | Frequência | Efeitos indesejáveis |
|---|------------------|---|
| Infeções e infestações | Pouco frequentes | Infeção fúngica, constipação |
| Doenças do sistema nervoso | Pouco frequentes | Pré-síncope, hipostesia, hiperestesia |
| | Desconhecido | Acidente vascular cerebral |
| Afeções oculares | Pouco frequentes | Midríase |
| Cardiopatias | Pouco frequentes | Extrassístoles supraventriculares |
| | Desconhecido | Isquemia miocárdica |
| Vasculopatias | Pouco frequentes | Hemorragia venosa, hipotensão, vasodilatação, anomalia vascular periférica, anomalia venosa |
| Doenças gastrointestinais | Pouco frequentes | Náuseas, boca seca |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Frequentes | Eritema |
| | Pouco frequentes | Erupção cutânea, hiperidrose, prurido |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Frequentes | Espasmos musculares |
| Doenças renais e urinárias | Pouco frequentes | Hemorragia uretral, hematúria, disúria, polaquiúria, urgência urinária |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Muito frequentes | Dor no pénis |
| | Frequentes | Doença de Peyronie, anomalia do pénis (incluindo fibrose no pénis, angulação e nódulos fibróticos), ereção aumentada |
| | Pouco frequentes | Priapismo, dor pélvica, massa testicular, espermatocele, tumefação testicular, edema testicular, anomalia testicular, dor no escroto, eritema no escroto, edema do escroto, dor testicular, afeção do escroto, ereção dolorosa, balanite, fimose, disfunção erétil, perturbação da ejaculação |
| Perturbações | Frequentes | Hematoma no local de injeção, equimose |

| | | |
|---|------------------|---|
| gerais e alterações no local de administração | Pouco frequentes | Hemorragia, hemorragia no local de injeção, inflamação, inflamação no local de injeção, calor no local de injeção, edema no local de injeção, tumefação do local de injeção, dor no local de injeção, irritação no local de injeção, astenia, anestesia no local de injeção, edema, edema periférico, prurido no local de injeção |
| Exames complementares de diagnóstico | Pouco frequentes | Creatininemia aumentada, pressão arterial diminuída, frequência cardíaca aumentada |

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não ocorreram casos de sobredosagem durante os ensaios clínicos com Caverject. Se existir sobredosagem intracavernosa de Caverject, deve-se colocar o doente sob supervisão médica, até desaparecerem os efeitos sistémicos e/ou até desaparecer por completo o entumescimento. Deve ser feito o tratamento sintomático dos efeitos sistémicos.

O tratamento do priapismo (ereção prolongada) deve ser efetuado no prazo máximo de 6 horas. A terapêutica inicial deve ser aspiração peniana. Usando técnicas assépticas, introduzir uma agulha borboleta de calibre compreendido entre 19 e 21 Gauge no corpo cavernoso e aspirar 20 a 50 ml de sangue. Esta técnica pode detumescer o pénis. Se necessário, este procedimento pode ser repetido no lado oposto do pénis, até ser aspirado um total de 100 ml de sangue. Se continuar a revelar-se ineficaz, recomenda-se proceder à injeção intracavernosa de um fármaco alfa-adrenérgico. Embora a contraindicação convencional à administração intrapeniana de um vasoconstritor não se aplique ao tratamento do priapismo, recomenda-se cuidado caso se recorra a tal opção. A pressão arterial e a pulsação devem ser monitorizadas continuamente durante o procedimento. É necessário máximo cuidado nos doentes com doença cardíaca coronária, hipertensão não controlada, isquemia cerebral e nos indivíduos tratados com inibidores da monoamino-oxidase. Neste último caso, deverá dispor-se de condições adequadas para o tratamento de uma eventual crise hipertensiva. Dever-se-á preparar uma solução de 200 microgramas/ml de fenilefrina e 0,5 a 1,0 ml da solução deverão ser injetados em intervalos de 5 a 10 minutos. Como alternativa, poder-se-á utilizar uma solução de 20 microgramas/ml de epinefrina. Se necessário, este procedimento poderá ser seguido por aspiração adicional de sangue usando a mesma agulha borboleta. A dose máxima de fenilefrina não deve ultrapassar 1 mg, enquanto a de epinefrina não deve ultrapassar 100

microgramas (5 ml da solução). Como alternativa, pode utilizar-se metaraminol, embora seja de salientar que foram notificadas crises hipertensivas fatais. Se após este tratamento o priapismo se mantiver, o doente deve ser imediatamente tratado por via cirúrgica, o que poderá incluir um shunt cirúrgico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 7.4.3 - Aparelho genitourinário. Outros medicamentos usados em disfunções genitourinárias. Medicamentos usados na disfunção erétil, código ATC: G04BE01 ALPROSTADIL

O alprostadilo é a forma natural da prostaglandina E1 (PGE1). O alprostadilo apresenta um perfil farmacológico diversificado, sendo de destacar os seguintes efeitos: vasodilatação e inibição da agregação plaquetária. Na maioria das espécies animais testadas, o alprostadilo relaxou o retractor do pénis e os corpos cavernosos *in vitro*. O alprostadilo também relaxou preparações isoladas dos corpos cavernoso e esponjoso humanos, bem como segmentos arteriais cavernosos contraídos tanto pela noradrenalina como pela PGF2 α *in vitro*. Em macacos (*Macaca nemestrina*), o alprostadilo aumentou, *in vivo*, o fluxo de sangue arterial a nível cavernoso. O grau e duração do relaxamento do músculo liso cavernoso neste modelo animal foi dependente da dose.

O alprostadilo induz a ereção pelo relaxamento da musculatura lisa cavernosa e dilatação das artérias cavernosas. Este facto origina a expansão dos espaços lacunares e a acumulação de sangue por compressão das vénulas contra a tunica albuginea, num processo denominado mecanismo veno-oclusivo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Alprostadilo é administrado por injeção nos corpos cavernosos para o tratamento da disfunção erétil. Não foi determinada a biodisponibilidade absoluta do alprostadilo.

Distribuição

Após administração intracavernosa de 20 microgramas de alprostadilo, as concentrações plasmáticas médias periféricas de alprostadilo 30 e 60 minutos após a injeção (89 e 102 picogramas/ml, respetivamente) não eram significativamente superiores aos níveis basais de alprostadilo endógeno (96 picogramas/ml). O alprostadilo liga-se, no plasma, à albumina (81%) e, em menor extensão, às frações IV-4 α -globulina (55%). Não se observou ligação significativa aos eritrócitos ou aos leucócitos.

Biotransformação Alprostadilo é rapidamente convertido em compostos que são novamente metabolizados antes da excreção. Após administração intravenosa, cerca de 80% do alprostadilo circulante é metabolizado numa primeira passagem pelos pulmões, por oxidação beta e omega. Assim, o alprostadilo que entra em circulação sistémica após injeção intracavernosa é rapidamente metabolizado. Os metabolitos principais do alprostadilo são 15-ceto-PGE1, 15-ceto-13,14-dihidro-PGE1 e 13,14-dihidro-PGE1. Em contraste com 15-ceto-PGE1 e 15-ceto-13,14-dihidro-PGE1, que quase não têm atividade biológica, demonstrou-se que o 13,14-dihidro-PGE1 baixa a pressão sanguínea e inibe a agregação plaquetária. Após

administração intravenosa ou intrarterial de alprostadilo, os níveis deste metabolito eram da mesma ordem de magnitude que o PGE1, enquanto que os níveis de 15-ceto-13,14-dihidro-PGE1, o principal metabolito circulante, eram mais de 10 vezes superiores. O 15-ceto-PGE1, no plasma, permaneceu indetetável durante o período de observação. Após injeção intracavernosa de 20 microgramas de alprostadilo, os níveis periféricos do principal metabolito circulante, 13,14-dihidro-15-oxo-PGE1, aumentam até atingirem um pico 30 minutos após a injeção e voltam aos níveis anteriores à administração cerca de 60 minutos após a mesma, enquanto que os níveis periféricos de alprostadilo não são significativamente superiores aos níveis basais. Não foram determinadas as concentrações plasmáticas de 13,14-dihidro-PGE1.

Eliminação

Os metabolitos do alprostadilo são excretados principalmente pelos rins, com cerca de 90% da dose administrada por via intravenosa a ser excretada na urina até 24 horas após a administração. O restante é eliminado nas fezes. Não existem provas da retenção de alprostadilo ou dos seus metabolitos nos tecidos, após administração intravenosa. Em homens saudáveis, 70 a 90% do alprostadilo é extensivamente extraído e metabolizado numa única passagem através dos pulmões, tendo assim uma semivida metabólica de menos de um minuto.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo de irritação local do pênis, com a duração de 1 ano, foi administrado por via intracavernosa a macacos *Cynomolgus*, duas vezes por semana, placebo (o solvente da injeção) ou 3 ou 8,25 microgramas de alprostadilo por injeção. Outros macacos foram injetados tal como descrito anteriormente, além de receberem doses múltiplas durante as semanas 44, 48 e 52. Foram selecionados macacos de ambos os grupos para um período de recuperação de 4 semanas. Não se demonstrou que a irritação do pênis ou lesões tecidulares não penianas estivessem relacionadas diretamente com o alprostadilo. A irritação detetada tanto nos macacos tratados como nos de controlo foi considerada como sendo resultado da técnica de injeção. As lesões detetadas eram reversíveis. No final do período de 4 semanas de recuperação todas as alterações histológicas tinham regredido.

Não foram realizados testes de carcinogenicidade a longo termo. A seguinte bateria de ensaios de mutagenicidade não revelou potencial mutagénico: teste de Ames, eluição alcalina, teste de micronúcleos de rato, troca de cromátídeos, mutação do gene de célula de mamífero CHO/HGPRT e síntese não programada de DNA.

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos indicam que o alprostadilo, em doses até 2,0 mg/kg/dia por via subcutânea, não afeta adversamente nem altera a espermatogénese do rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Frasco para injetável
Lactose mono-hidratada
Alfadex
Citrato de sódio di-hidratado
Ácido clorídrico a 10%
Hidróxido de sódio a 10%

Seringa com solvente
Álcool benzílico a 0,9%
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A reconstituição do pó liofilizado estéril de Caverject deve ser feita apenas com o solvente fornecido (água para preparações injetáveis com álcool benzílico).

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento: 3 anos

Solução reconstituída: o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição. Caso não seja utilizado de imediato, as condições e tempo de armazenamento anteriores ao seu uso são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser normalmente superiores a 24 horas a 2°C-8°C (no frigorífico). Não congelar a solução reconstituída.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Apresentação: Frasco para injetáveis de vidro tipo I, com a capacidade de 5 ml, contendo 10 ou 20 microgramas de alprostadilo (pó liofilizado estéril), uma seringa para injetáveis descartável (seringa com adaptador luer lock) com 1 ml de solvente (água para preparações injetáveis e álcool benzílico a 0,9%), duas agulhas para injeção e dois toalhetes embebidos em álcool.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente em relação a partículas e descoloração da solução antes de serem administrados. A solução reconstituída deverá ser rejeitada caso apresente este tipo de alterações.

O medicamento deve ser reconstituído com 1 ml de água para preparações injetáveis contendo álcool benzílico a 0,9% (incluídos na seringa para injetáveis descartável que acompanha o medicamento). Após reconstituição a solução terá um volume de 1,12 ml. Um ml desta solução conterá 10,5 ou 20,5 microgramas, dependendo da dosagem do frasco. A quantidade de alprostadilo a ser administrada será 10 ou 20 microgramas /ml, uma vez que cerca de 0,5 microgramas se perdem devido a adsorção ao frasco para preparações injetáveis e à seringa.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park
Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2226280 - Caverject 10 microgramas, pó e solvente para solução injetável

N.º de registo: 2226389 - Caverject 20 microgramas, pó e solvente para solução injetável

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 06 junho 1994

Data da última renovação: 01 junho 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Junho de 2020