DOCUMENTO DEL PRODUCTO LOCAL

Título del documento del producto: **Alprostadil**
Fecha de CDS reemplazado: **09 de Febrero de 2016**
Fecha de efectiva: **03 de diciembre de 2021**
Versión de CDS: **5.0**

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

CAVERJECT®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial reconstituido de CAVERJECT® contiene 20 microgramos/mL de Alprostadil (Prostaglandina E_1, PEG_1).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

CAVERJECT® está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil de etiología neurogénica, vasculogénica, psicogénica o combinada.

CAVERJECT® puede constituir un complemento útil de otras pruebas diagnósticas en el diagnóstico de la disfunción eréctil.

CAVERJECT® no está indicado para el uso pediátrico (ver la sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para Su Uso, alcohol bencílico).

4.2 Posología y Método de Administración

Información General
CAVERJECT® se administra mediante inyección intracavernosa directa. Se recomienda el uso de una aguja de ½ pulgada con un calibre de 27 a 30. La dosis de CAVERJECT® deberá individualizarse mediante la cuidadosa titulación de la dosis bajo estricta supervisión médica.

Las primeras inyecciones de CAVERJECT® deberán efectuarse en el consultorio del médico por parte de profesionales de la salud debidamente entrenados. La terapia de autoinyección aplicada por el paciente podrá comenzar únicamente después de que el paciente haya sido adecuadamente instruido y bien entrenado en la técnica de inyección. El médico deberá hacer una cuidadosa valoración de las destrezas y competencia del paciente para efectuar dicho procedimiento. La inyección intracavernosa deberá hacerse bajo condiciones estériles. El sitio de inyección se encuentra usualmente a lo largo de cualquier área dorsolateral del tercio proximal del pene. Deben evitarse las venas visibles. El usuario debe alternar el lado del pene a

cada nueva inyección y variar el sitio de inyección.

Las soluciones reconstituidas de CAVERJECT® están diseñadas para un único uso. Deseche después de su uso. El médico deberá instruir al usuario en cuanto a la correcta disposición (desechado) de la jeringa, aguja y vial.

Titulación Inicial de la Dosis en el Consultorio del Médico

Durante la titulación de la dosis, el paciente debe permanecer en el consultorio del médico hasta que ocurra la completa detumescencia. Si no hay respuesta, se puede suministrar la siguiente dosis más alta en el plazo de una hora. No se deben administrar más de dos dosis en un periodo de 24 horas durante la titulación. Si se observa una respuesta, deje por lo menos un intervalo de un día antes de administrar la siguiente dosis de prueba.

Disfunción Eréctil de Etiología Vasculogénica, Psicogénica o Combinada. La titulación de la dosificación deberá iniciarse al nivel de 2,5 microgramos de alprostadil. Si se observa una respuesta parcial, la dosis puede incrementarse en 2,5 microgramos a una dosis de 5 microgramos y luego en incrementos de 5 a 10 microgramos, dependiendo de la respuesta eréctil, hasta que se logre la dosis que produzca una erección apropiada para la relación sexual, y que no exceda de una hora de duración. Si no existe respuesta a la dosis inicial de 2,5 microgramos, la segunda dosis podrá incrementarse a 7,5 microgramos, seguida por incrementos de 5 a 10 microgramos.

Disfunción Eréctil de Etiología Neurogénica Pura (Lesión de Médula Espinal). La titulación de la dosificación deberá iniciarse al nivel de 1,25 microgramos de alprostadil. La dosis puede incrementarse en 1,25 microgramos a una dosis de 2,5 microgramos, seguida por un incremento de 2,5 microgramos a una dosis de 5 microgramos, y luego en incrementos de 5 microgramos hasta que la dosis sea la adecuada para obtener una erección apropiada para la relación sexual y dicha erección no exceda una duración de una hora.

Terapia de Mantenimiento: Autoinyección

La dosis de CAVERJECT® que sea seleccionada para el tratamiento de autoinyección deberá proporcionar al paciente una erección satisfactoria para la relación sexual y mantenida por no más de una hora. Si la duración de la erección supera la hora, deberá reducirse la dosis de CAVERJECT®. La terapia de autoinyección de uso en casa deberá iniciarse a la dosis que se determinó en el consultorio del médico; sin embargo, si se necesita ajustar la dosis, tal ajuste deberá únicamente realizarse después de una consulta con el médico. La dosis deberá ajustarse en concordancia con las pautas para su titulación antes descritas. La dosis efectiva más baja será la dosis que deba emplearse. La frecuencia recomendada para la inyección no debe ser mayor a tres veces por semana con por lo menos un intervalo de 24 horas entre cada dosis. El paciente puede esperar el desarrollo de una erección dentro de los 5 a 20 minutos siguientes a la aplicación de la inyección.

En un estudio de autoinyección no controlado, se documentó la eficacia de CAVERJECT® por períodos de tiempo prolongados de hasta seis meses. 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 se ubica entre 5 y 20 microgramos. No se recomienda el uso de dosis de mantenimiento superiores a 60 microgramos.

Uso de CAVERJECT® como Complemento en el Diagnóstico de la Disfunción Eréctil

En las pruebas diagnósticas más sencillas de la disfunción eréctil (pruebas farmacológicas), los pacientes son objeto de un monitoreo en cuanto a la ocurrencia de una erección después de una inyección intracavernosa de CAVERJECT®. Las extensiones de estas pruebas incluyen el uso de CAVERJECT® a manera de complemento de las investigaciones de laboratorio, tales

como el procesamiento de imágenes dúplex o Doppler, las pruebas de lavado con ^{133}Xenón, el penograma con radioisótopos, y la arteriografía peniana, las cuales permiten visualizar y valorar la vasculatura peneana. En algunas de estas pruebas, deberá usarse una sola dosis de CAVERJECT® que induzca una erección de suficiente firmeza.

Recomendaciones para Supervisar el Tratamiento
Se recomienda hacer un seguimiento regular mientras el paciente se encuentre en el programa de autoinyección. Esto es especialmente válido para las autoinyecciones iniciales en la medida en que pueden necesitarse ajustes en la dosis de CAVERJECT®.

4.3 Contraindicaciones

CAVERJECT® está contraindicado en los siguientes pacientes:
- pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento
- pacientes que presenten condiciones que puedan predisponerlos al priapismo, tales como portador del gen de células falciformes o anemia de células falciformes, mieloma múltiple, o leucemia
- pacientes con deformación anatómica del pene, tales como angulación, fibrosis cavernosa, o enfermedad de Peyronie
- pacientes con implantes penianos
- pacientes para quienes la actividad sexual no resulta aconsejable o está contraindicada

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para Su Uso

Antes de iniciar la terapia con CAVERJECT®, deberán diagnosticarse y tratarse las causas médicas subyacentes de la disfunción eréctil que sean susceptibles de tratamiento.

Priapismo.
Puede ocurrir priapismo (erección prolongada por más de seis horas) luego de la administración intracavernosa de CAVERJECT®. A fin de minimizar los riesgos, el médico deberá seleccionar la dosis efectiva más baja y suministrar instrucciones a los pacientes para que de manera inmediata consulten a sus médicos y busquen asistencia médica en caso de presentarse cualquier erección prolongada que dure más de 4 horas. El tratamiento del priapismo deberá implementarse con base en la práctica médica establecida.

Fibrosis peniana.
Puede desarrollarse fibrosis peniana, incluyendo angulación, nódulos fibróticos y enfermedad de Peyronie, luego de la administración intracavernosa de CAVERJECT®. La ocurrencia de fibrosis puede incrementarse con el uso prolongado de CAVERJECT®. Se recomienda fuertemente efectuar un seguimiento programado basado en exámenes físicos del pene, a fin de detectar signos de fibrosis peniana o de la enfermedad de Peyronie. El tratamiento con CAVERJECT® deberá discontinuarse en pacientes que desarrollen angulación peniana, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie.

Enfermedades de transmisión sexual y enfermedades transmitidas por sangre, incluyendo VIH.
Debido a que puede ocurrir un pequeño sangrado en el sitio de inyección, los pacientes deberán recibir asesoría acerca de las medidas de protección necesarias para contrarrestar la propagación de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo VIH, y enfermedades de contagio sanguíneo.

Anticoagulantes.
Los pacientes bajo terapia con anticoagulantes, tales como warfarina o heparina, pueden exhibir una incrementada propensión a sangrar luego de la aplicación de la inyección intracavernosa.

Alcohol Bencílico.
El preservante alcohol bencílico se ha relacionado con eventos adversos graves, incluido el "síndrome del jadeo" y la muerte en pacientes pediátricos. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico que puede generar toxicidad. El riesgo de la toxicidad del alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad de los riñones y del hígado para desintoxicarse del químico. Los bebés prematuros y de bajo peso pueden ser más propensos a desarrollar toxicidad.

Rotura de agujas.
CAVERJECT® usa una aguja superfina para su administración. Como sucede con todas las agujas superfinas, existe la posibilidad de que se rompan.

Se ha informado rotura de la aguja, donde una parte de la aguja quedó en el pene, y en algunos casos se requirió hospitalización y extracción quirúrgica.

La instrucción cuidadosa al paciente de las técnicas correctas de manipulación e inyección puede minimizar el potencial de rotura de la aguja.

Se debe indicar al paciente que la aguja no debe usarse si está doblada; tampoco deben intentar enderezar una aguja doblada. Deben quitar la aguja de la jeringa, desecharla y poner en la jeringa una aguja nueva estéril y sin usar.

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se ha estudiado formalmente el potencial de desarrollo de interacciones medicamentosas de orden farmacocinético entre CAVERJECT® y otros agentes. En estudios clínicos, el uso concomitante de agentes tales como medicamentos antihipertensivos, diuréticos, agentes antidiabéticos (incluyendo insulina) o agentes antiinflamatorios no esteroidales, no tuvo efecto alguno sobre la seguridad o eficacia de CAVERJECT®. Tampoco se ha estudiado de manera sistemática la seguridad y eficacia de combinaciones de CAVERJECT® con otros agentes vasoactivos.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No aplica.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Manejar Maquinaria

Ninguno conocido.

4.8 Efectos Indeseables

La reacción adversa que se presenta con mayor frecuencia luego de la inyección intracavernosa de CAVERJECT es el dolor peniano de leve a moderado, reportado en aproximadamente el 11% de las autoinyecciones efectuadas por hombres que participaron en estudios clínicos. Dicho dolor fue reportado por lo menos una vez por aproximadamente un tercio de todos los pacientes, aunque únicamente el 3% de éstos suspendió el uso por tal razón. La fibrosis peniana, incluyendo la angulación, nódulos fibróticos, y la enfermedad de Peyronie, fue reportada en el 3% del total de pacientes del estudio clínico, sin embargo, en un estudio de autoinyección en el que la duración de uso fue de hasta 18 meses, la incidencia de fibrosis peniana fue de aproximadamente 8% *(véase Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para Su Uso)*.

En estudios clínicos, se presentaron hematomas y equimosis en el sitio de inyección en el 3% y 2% de los pacientes, respectivamente; eventos adversos los cuales estuvieron relacionados con la técnica de inyección mas no con los efectos propios del CAVERJECT®. Erecciones prolongadas (definidas como aquellas erecciones de cuatro a seis horas de duración) después de la administración intracavernosa de CAVERJECT®, fueron reportadas en el 4% de los pacientes. La frecuencia del priapismo (definido como una erección con una duración de 6 horas o más) fue del 0,4% *(véase Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para Su Uso)*. En la mayoría de los casos, el priapismo se resolvió con detumescencia espontánea.

Las siguientes reacciones adversas locales fueron reportadas por el 1% o menos de los pacientes en estudios clínicos después de la inyección intracavernosa de CAVERJECT®: balanitis, hemorragia en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, sangrado uretral, acaloramiento peniano, entumecimiento, infección por levaduras, irritación, disminución de la sensibilidad, fimosis, prurito, eritema, fuga venosa, erección dolorosa y eyaculación anormal.

Los siguientes eventos sistémicos, juzgados por el investigador como posiblemente relacionados con el uso de CAVERJECT®, fueron reportados por menos del 1% de los pacientes en estudios clínicos: dolor testicular, trastorno escrotal (enrojecimiento, dolor, espermatocele), edema escrotal, hematuria, trastorno testicular (acaloramiento, hinchazón, formación de masas, engrosamiento), micción alterada, micción frecuente, urgencia urinaria, dolor pélvico, hipotensión, vasodilatación, trastorno vascular periférico, extrasístole supraventricular, reacciones vasovagales, hipoestesia, debilidad no generalizada, diaforesis, erupción cutánea, prurito en sitios diferentes al de aplicación, náuseas, resequedad en la boca, elevación de la creatinina sérica, calambres en las piernas y midriasis.

Se observaron durante estudios clínicos cambios hemodinámicos, manifestados en la forma de disminuciones en la presión sanguínea, cuando se emplearon dosis superiores a 20 microgramos, así como incrementos en la frecuencia cardíaca con el uso de dosis mayores a 30 microgramos, cambios los cuales fueron al parecer dosis dependientes. Sin embargo, tales cambios no fueron, en términos generales, clínicamente importantes, y apenas tres pacientes suspendieron el tratamiento debido a hipotensión sintomática.

CAVERJECT® no produce ningún efecto clínicamente importante sobre las pruebas de laboratorio que se realicen en suero u orina.

RAM por SOC y categoría de frecuencias de CIOMS listadas en orden de gravedad médica descendente dentro de cada categoría de frecuencias y SOC.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100
Infecciones e infestaciones			Infección por hongos
Trastornos del sistema nervioso			Reacción vasovagal, hipoestesia (sistémica), adormecimiento del pene, disminución de la sensibilidad en el pene
Trastornos oculares			Midriasis
Trastornos cardíacos			Extrasístoles supraventriculares

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100
Trastornos vasculares			Hipotensión, vasodilatación, trastorno vascular periférico, fuga venosa en el pene
Trastornos gastrointestinales			Náuseas, boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema	Erupción, diaforesis, prurito
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos			Calambres en las piernas
Trastornos renales y urinarios			Sangrado por uretra, hematuria, deterioro de las micciones, frecuencia urinaria, urgencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor en el pene	Fibrosis del pene, incluidas enfermedad de Peyronie, angulación y nódulos fibróticos, erección prolongada	Priapismo, dolor pélvico, erección dolorosa, dolor testicular, trastorno del escroto, irritación peniana, balanitis, edema escrotal, sensación de calor en el pene, trastorno testicular, eyaculación anormal
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Fimosis
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		Hematoma en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección	Hemorragia en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, debilidad muscular localizada, prurito en el lugar de la inyección
Pruebas complementarias			Aumento de la creatinina en sangre

4.9 Sobredosificación

No se han observado casos de sobredosificación en los estudios clínicos con CAVERJECT®. En caso de que ocurra sobredosificación intracavernosa de CAVERJECT®, el paciente deberá ponerse bajo supervisión médica hasta que cualquiera de los efectos sistémicos se haya resuelto y/o hasta que ocurra la detumescencia peniana. El tratamiento sintomático de cualquiera de los síntomas sistémicos observados podría ser lo apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción.
El alprostadil es la forma en que la prostaglandina E_1 (PGE_1) se encuentra normalmente en la naturaleza. El alprostadil posee una amplia variedad de acciones farmacológicas, entre las cuales, la vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetaria se encuentran entre las más notables. En la mayoría de las especies animales sometidas a prueba, el alprostadil relajó el retractor peniano y los cuerpos cavernosos *in vitro*. El alprostadil también relajó

preparaciones aisladas del cuerpo cavernoso y esponjoso humanos, así como también segmentos arteriales cavernosos contraídos *in vitro* ya sea con noradrenalina o con $PGF_{2\alpha}$. En macacos (Macaca nemestrina), el alprostadil incrementó *in vivo* el flujo sanguíneo arterial cavernoso. El grado y duración de la relajación del músculo liso cavernoso en este modelo animal fue dosis dependiente.

El alprostadil induce la erección por relajación de la musculatura lisa trabecular y por dilatación de las arterias cavernosas. Esto conduce a la expansión de los espacios lacunares y al atrapamiento de la sangre por compresión de las vénulas contra la túnica albugínea, un proceso conocido como mecanismo venoclusivo corporal.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

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

Distribución: Luego de la inyección intracavernosa de 20 microgramos de alprostadil, las concentraciones plasmáticas periféricas promedio del alprostadil 30 y 60 minutos después de la inyección (89 y 102 picogramos/mililitro, respectivamente) no fueron significativamente mayores a los niveles iniciales de referencia del alprostadil endógeno (96 picogramos/mililitro). El alprostadil se liga en el plasma fundamentalmente a la albúmina (81% de unión) y en un menor grado a la fracción IV-4 de α-globulinas (55% de unión). No se observó una unión significativa a los eritrocitos ni a los leucocitos.

Metabolismo: El alprostadil es rápidamente transformado a compuestos que luego son adicionalmente metabolizados antes de la excreción. Después de la administración intravenosa, aproximadamente el 80% del alprostadil circulante sufre metabolismo de un solo paso en los pulmones, fundamentalmente mediante las oxidaciones beta y omega. En consecuencia, toda cantidad de alprostadil que entre a la circulación sistémica luego de la inyección intracavernosa será muy rápidamente metabolizada. Los metabolitos primarios del alprostadil son la 15-ceto-PGE_1, 15-ceto-13,14-dihidro-PGE_1 y la 13,14-dihidro-PGE_1. En contraste con lo ocurre con los metabolitos 15-ceto-PGE_1 y 15-ceto-13,14-dihidro-PGE_1, los cuales carecen casi por completo de actividad biológica, se ha demostrado que el metabolito 13,14-dihidro-PGE_1 reduce la presión sanguínea e inhibe la agregación plaquetaria. Una vez realizada la administración intravenosa o intraarterial del alprostadil, los niveles de este último metabolito estuvieron en el mismo orden de magnitud que el de la PGE_1, mientras que los niveles del metabolito 15-ceto-13,14-dihidro-PGE_1, el metabolito circulante mayoritario, fueron superiores en más de 10 veces. Los niveles plasmáticos del metabolito 15-ceto-PGE_1 permanecieron indetectables durante todo el período de observación. Luego de la inyección intracavernosa de 20 microgramos de alprostadil, los niveles periféricos del metabolito circulante principal, la 13,14-dihidro-15-oxo-PGE_1, se incrementaron hasta llegar a su máximo 30 minutos después de la inyección y regresaron a los niveles predosificación hacia los 60 minutos después de la inyección mientras que los niveles periféricos de alprostadil no fueron significativamente superiores a los niveles iniciales**.** No se determinaron las concentraciones plasmáticas del metabolito 13,14-dihidro-PGE_1.

Eliminación: Los metabolitos del alprostadil se excretan fundamentalmente en el riñón, en donde casi el 90% de una dosis intravenosa administrada se excreta en la orina dentro de las 24 horas siguientes a su dosificación. La porción restante de la dosis se excreta en las heces. No existe evidencia de retención del alprostadil o sus metabolitos en los tejidos luego de la administración intravenosa. En hombres sanos, el 70% - 90% del alprostadil es ampliamente eliminado y metabolizado en un solo paso a través de los pulmones, dando lugar a una vida

media metabólica inferior a un minuto.

Poblaciones especiales

Efectos de la Edad o Raza: No se ha evaluado el efecto potencial de la edad o la raza sobre la farmacocinética del alprostadil luego de su uso intracavernoso.

Efecto del Deterioro Renal o Hepático: El metabolismo pulmonar de primer paso es el factor primordial que influencia la depuración sistémica del alprostadil. Aunque la farmacocinética del alprostadil no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se espera que las alteraciones en la función renal o hepática tengan algún efecto importante en la farmacocinética del alprostadil.

5.3 Información sobre Seguridad en Estudios Preclínicos

Farmacología/Toxicología
Se realizó un estudio de irritancia en monos Cynomolgus de un año de duración los cuales recibieron inyecciones intracavernosas dos veces a la semana con ya sea un vehículo o 3 u 8,25 microgramos de alprostadil por inyección. Se inyectó a cierto número de monos adicionales en la forma descrita previamente con la salvedad de que en este último caso los monos recibieron múltiples dosis durante las semanas 44, 48, y 52. Los monos de los dos grupos se retuvieron para un período de recuperación de 4 semanas. No se observaron evidencias de irritancia peniana o lesiones en tejidos no penianos asociados con el uso del medicamento, o que pudieran estar directamente relacionados con el alprostadil. La irritancia, la cual se observó tanto en el grupo de control como en los monos tratados, se consideró como el resultado del procedimiento de inyección en sí, y todas las lesiones detectadas demostraron ser reversibles. Al final del período de recuperación de 4 semanas, ya se habían revertido los cambios histológicos en el pene.

Carcinogenicidad/ Mutagenicidad
No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad a largo plazo. La siguiente batería de ensayos de mutagenicidad revelaron ausencia de potencial respecto del desarrollo de mutagénesis: mutación bacteriana (Ames), elución alcalina, micronúcleos en ratas, intercambio de cromátidas hermanas, mutación anterógrada de células de mamíferos CHO/HGPRT, y síntesis de ADN no programada (UDS).

Deterioro de la fertilidad / Efectos sobre la reproducción
Los estudios reproductivos en ratas indican que el alprostadil en dosis de hasta 0,2 miligramos/kilogramo/día (s.c.) (200 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 60 microgramos) no tuvo un efecto adverso sobre el potencial reproductivo de la rata macho.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Incompatibilidades

Ninguna.

6.2 Precauciones Especiales para su Almacenamiento

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

6.3 Instrucciones para su Uso y Manipulación

Los medicamentos de uso parenteral deberán inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración en los casos en que la solución y el recipiente lo permitan.

Debe usarse Agua Bacteriostática para Inyección como diluente para la reconstitución de CAVERJECT®.

Después de la reconstitución con 1 mililitro de diluente, el volumen de la solución resultante es de 1,13 mililitros lo que permite que sea administrado 1 mL al paciente. Un mililitro de esta solución contendrá 20 microgramos de alprostadil.