

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Caverject 5 microgrammi/ml POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE

Caverject 10 microgrammi/ml POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE

Caverject 20 microgrammi/ml POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone da 5 microgrammi contiene:

Principio attivo: alprostadil 6,15 microgrammi.

1 ml di soluzione ricostituita contiene 5 microgrammi di alprostadil.

Ogni flacone da 10 microgrammi contiene:

Principio attivo: alprostadil 11,9 microgrammi.

1 ml di soluzione ricostituita contiene 10 microgrammi di alprostadil.

Ogni flacone da 20 microgrammi contiene:

Principio attivo: alprostadil 23,2 microgrammi.

1 ml di soluzione ricostituita contiene 20 microgrammi di alprostadil.

Eccipienti con effetti noti: alcool benzilico

Caverject 5 microgrammi/ml: ogni ml di soluzione ricostituita contiene 8,4 mg di alcool benzilico, equivalente a 8,4 mg/ml di alcool benzilico.

Caverject 10 microgrammi/ml: ogni ml di soluzione ricostituita contiene 8,4 mg di alcool benzilico, equivalente a 8,4 mg/ml di alcool benzilico.

Caverject 20 microgrammi/ml: ogni ml di soluzione ricostituita contiene 8,4 mg di alcool benzilico, equivalente a 8,4 mg/ml di alcool benzilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intracavernoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Caverject (alprostadil; prostaglandina E₁) per somministrazione intracavernosa è indicato nel trattamento delle disfunzioni erettili.

Caverject non è indicato per l'uso pediatrico (vedere paragrafo 4.4 "Alcool benzilico").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Caverject viene somministrato per iniezione intracavernosa diretta, secondo le modalità descritte di seguito.

Generalmente, si raccomanda l'uso di un ago del calibro di 27-30 G x ½" (12 mm).

Posologia

La dose di Caverject deve essere stabilita in base alle esigenze individuali di ciascun paziente, mediante una accurata identificazione della dose sotto controllo medico. Negli studi clinici, i pazienti vennero trattati con Caverject in dosi da 0,2 a 140 microgrammi; tuttavia, poiché al 99% dei pazienti vennero somministrate dosi da 60 microgrammi o meno, non sono raccomandate somministrazioni di oltre 60 microgrammi. In genere, si raccomanda di somministrare sempre la minima dose efficace.

Identificazione iniziale della dose, da effettuarsi nello studio del medico

Seguire lo schema di dosaggio indicato qui di seguito, a seconda della risposta erettile, fino alla determinazione del dosaggio che provochi un'erezione adeguata per permettere un rapporto sessuale, ma che non superi la durata di 60 minuti. In caso di mancata risposta alla dose somministrata la successiva dose più elevata può essere somministrata entro 1 ora. Durante la titolazione non devono essere somministrate più di due dosi nell'arco di 24 ore: pertanto, in caso di risposta, è necessario rispettare un intervallo di almeno 1 giorno prima di procedere alla successiva somministrazione. Il paziente deve rimanere nello studio del medico fino a completa detumescenza.

	Eziologia neurologica (Trauma Vertebrospinale)	Eziologia vascolare, psicologica o mista
Dose iniziale da iniettare	1,25 microgrammi	2,5 microgrammi
Seconda dose da iniettare	2,5 microgrammi	Risposta parziale: 5,0 microgrammi Nessuna risposta: 7,5 microgrammi
Terza dose da iniettare	5,0 microgrammi	
Incrementi successivi per raggiungere il dosaggio individuale ottimale	5,0 microgrammi	5,0 - 10,0 microgrammi

Terapia di mantenimento

Le prime iniezioni di Caverject devono essere effettuate nello studio del medico, da personale specializzato. Il prodotto può essere iniettato direttamente dal paziente solo dopo appropriato addestramento ed istruzioni adeguate sull'auto-somministrazione. Il medico deve attentamente accertare la capacità e manualità del paziente in questa tecnica. L'iniezione intracavernosa deve avvenire in condizioni che garantiscano la sterilità. Caverject viene solitamente iniettato nelle aree dorso-laterali del terzo prossimale del pene. Evitare i vasi sanguigni visibili. Alternare il lato e l'area di iniezione ad ogni somministrazione; l'area di iniezione deve essere disinfettata con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.

La terapia di autosomministrazione, che il paziente effettuerà a casa propria, deve iniziare con la stessa dose che è stata determinata dal medico. La dose scelta per il trattamento di

autosomministrazione dovrebbe provocare al paziente un'erezione adeguata per permettere un rapporto sessuale. Tale dose deve produrre un'erezione di durata non superiore a 60 minuti. Se la durata dell'erezione supera i 60 minuti, sarà necessario ridurre la dose. Durante la fase di autosomministrazione, il paziente deve essere tenuto sotto attento controllo medico. Questo vale soprattutto per le prime autosomministrazioni, poiché può essere necessario rivedere lo schema posologico di Caverject. Aggiustamenti del dosaggio (se necessari) devono essere effettuati solo dopo aver consultato il medico ed in conformità alle linee guida sopra indicate per la definizione iniziale della dose ottimale. (Per il 57% dei pazienti inclusi in uno studio clinico, è stato necessario modificare la dose). Durante il trattamento per mezzo di autosomministrazione, si raccomanda che il paziente si rechi dal proprio medico ogni 3 mesi. In quelle occasioni dovranno essere determinate l'efficacia e la sicurezza del trattamento e, se necessario, la dose di Caverject sarà modificata.

Caverject dovrebbe essere somministrato circa 5-10 minuti prima del rapporto sessuale.

La frequenza di somministrazione raccomandata è di non oltre una iniezione al giorno e non oltre tre volte alla settimana, con almeno 24 ore di intervallo fra una somministrazione e l'altra.

Caverject quale Complemento nella Diagnosi della Disfunzione Erettile

Durante il più semplice dei test diagnostici per stabilire le cause della disfunzione erettile (test farmacologico), i pazienti vengono monitorizzati per stabilire l'insorgere di una erezione dopo l'iniezione intracavernosa di Caverject. Estensioni di questo test sono rappresentate dall'uso di Caverject quale complemento in alcune indagini strumentali, quali duplex o Doppler, test di washout allo Xenon ¹³³, penogramma radioisotopico ed arteriografia del pene, per permettere di visualizzare e valutare la vascolarizzazione del pene. Per tutti questi test, si dovrà iniettare una singola dose di Caverject, che provochi una erezione adeguata.

Modo di somministrazione

- 1) Per ricostituire la soluzione, si suggerisce di utilizzare un ago dal calibro 22 G x 1½" (38 mm).
- 2) Prelevare il solvente dalla fiala e trasferirlo nel flacone (fig. 1).
Nel caso della siringa preriempita:
 - a) ruotare la parte superiore del sigillo bianco della siringa, sino a rompere il sigillo stesso;
 - b) applicare l'ago più lungo dal calibro 22 G x 1½" (38 mm) e fissarlo ruotando sul collo della siringa;
 - c) togliere la guaina dall'ago e trasferire il solvente direttamente nel flacone (fig. 1).



Mantenendo la siringa inserita nel tappo del flacone, agitare gentilmente fino a completa dissoluzione della polvere.

- 3) Capovolgere il flacone e prelevare il volume di Caverject indicato dal medico (fig. 2).

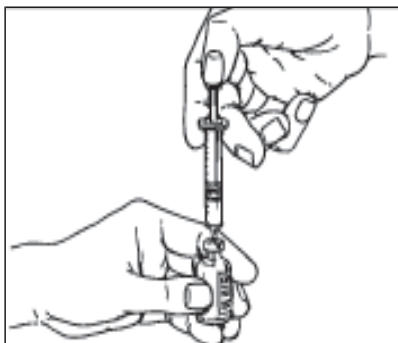


fig. 1

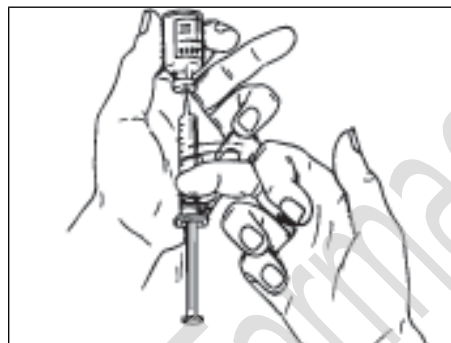


fig. 2

- 4) Per effettuare l'iniezione intracavernosa, sostituire l'ago con uno più corto, dal calibro 27-30 G x 1/2" (12 mm).

- 5) Caverject deve essere iniettato in una delle due aree del pene denominate "corpo cavernoso".

Come indicato nelle figure A e B, i corpi cavernosi sono disposti lungo il pene, su entrambi i lati.

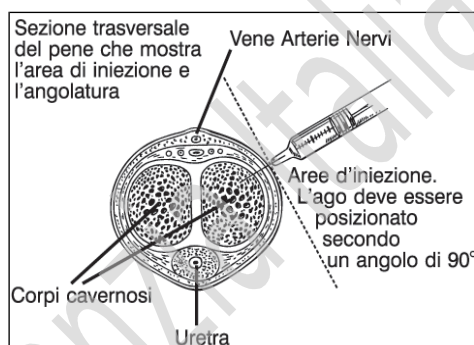


fig. A

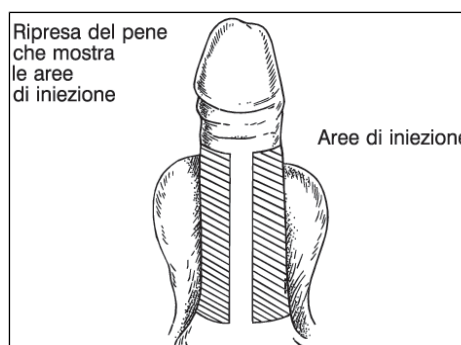


fig. B

- 6) Per assicurarsi una corretta autoiniezione di Caverject seguire attentamente le seguenti istruzioni:

- a) l'iniezione deve essere effettuata stando in posizione eretta o leggermente reclinata, iniettando solo nelle aree del pene indicate nelle figure A e B. Alternare l'area ad ogni iniezione (un lato per un'iniezione, l'altro lato per la successiva).
Nell'ambito di ogni area, il punto d'iniezione deve essere cambiato ogni volta;
- b) afferrare la testa del pene tra il pollice e l'indice. Tendere il pene e mantenerlo fisso contro la coscia affinché non sfugga alla presa durante l'iniezione. Negli uomini non circoncisi, il prepuzio deve essere represso per consentire un corretto posizionamento dell'iniezione.

- c) evitando di mettere il pollice sul pistone della siringa e seguendo la tecnica già adottata dal medico, con movimento continuo e fermo, inserire l'ago nel punto d'iniezione e con un'angolazione di 90° (figura C). Evitare i vasi sanguigni visibili.
- d) premendo sul pistone, iniettare il contenuto della siringa con movimento lento e deciso (figura D).

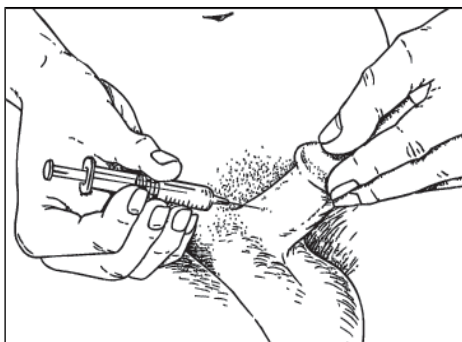


fig. C

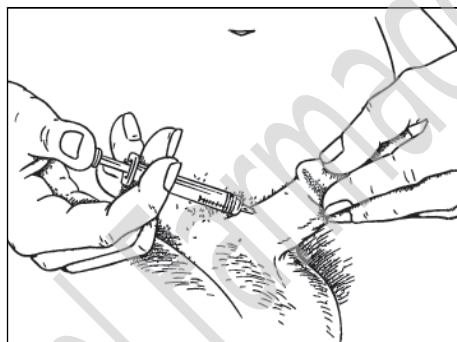


fig. D

- e) togliere l'ago e comprimendo entrambi i lati del pene, premere per circa 3 minuti un batuffolo di cotone o un tampone imbevuto di alcool o di soluzione disinfettante sul sito d'iniezione. Se si manifestasse del sanguinamento, premere fino all'arresto dello stesso.

Istruzioni per l'uso

Il flacone ricostituito di Caverject è proposto per un singolo trattamento e dovrebbe essere eliminato dopo l'uso.

Dopo ogni iniezione, il contenuto non utilizzato di una siringa non deve essere reintrodotta nel flacone originale di soluzione ricostituita.

Per la ricostituzione utilizzare il solvente accluso, cioè acqua per preparazioni iniettabili, contenente alcool benzilico allo 0,9%. Questo diminuisce la capacità del farmaco di legarsi alla superficie del contenitore, garantendo la corretta concentrazione dell'alprostadil.

Dopo la ricostituzione, nessun'altra sostanza deve essere aggiunta al flacone.

NOTA: nella ricetta il medico prescrittore deve dichiarare d'aver fornito al paziente tutte le informazioni sulle dosi, sugli effetti collaterali, sulle modalità tecniche necessarie per una utilizzazione informata del prodotto.

4.3 Controindicazioni

L'alprostadil per somministrazione intracavernosa non deve essere utilizzato in pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o in pazienti che presentano condizioni di predisposizione al priapismo, quali: pazienti con anemia falciforme o portatori dell'anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia, o in pazienti con malformazioni anatomiche del pene, quali angolazione, fibrosi dei corpi cavernosi o malattia di Peyronie. I pazienti con impianti penieni non devono essere trattati con

Caverject. Caverject non deve essere somministrato a uomini per i quali l'attività sessuale è sconsigliata o controindicata.

Questo medicinale non deve essere dato ai bambini prematuri o ai neonati (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le cause cliniche latenti che provocano disfunzione erettile e che possono essere trattate, devono essere diagnosticate e curate prima di iniziare la terapia con Caverject.

Priapismo

Casi di priapismo (erezioni prolungate per oltre 6 ore) possono manifestarsi a seguito di somministrazione intracavernosa di Caverject. Il trattamento del priapismo non deve essere ritardato per più di 6 ore (vedere paragrafo 4.9).

Per minimizzare il rischio, somministrare la dose minima efficace. Al paziente deve essere richiesto di segnalare immediatamente al proprio medico o, se non disponibile, di richiedere assistenza medica in ogni caso di erezione che si prolunghi per oltre 4 ore. I casi di priapismo andranno trattati con le appropriate terapie mediche. Un'erezione dolorosa ha maggiori probabilità di verificarsi in pazienti con deformazioni anatomiche del pene, come angolazione, fimosi, fibrosi cavernosa, malattia di Peyronie o placche.

Fibrosi del pene

Casi di fibrosi del pene, inclusa la malattia di Peyronie, si sono manifestati nell'1% dei pazienti inclusi in studi clinici condotti con Caverject. La fibrosi del pene, che comprende angolazione, fibrosi dei corpi cavernosi, noduli fibrosi e malattia di Peyronie, può verificarsi dopo la somministrazione intracavernosa di Caverject. La comparsa di fibrosi può aumentare con l'aumentare della durata dell'uso del farmaco.

Si consiglia vivamente di sottoporre i pazienti a controlli regolari, con accurato esame del pene, per individuare l'insorgere di fibrosi del pene o malattia di Peyronie.

Il trattamento con Caverject deve essere interrotto nei pazienti che dovessero sviluppare angolazione del pene, fibrosi dei corpi cavernosi o malattia di Peyronie.

Malattie trasmissibili per via ematica e sessualmente trasmissibili, inclusa la sindrome da immunodeficienza acquisita (HIV)

In alcuni pazienti l'iniezione di Caverject può dar luogo a piccoli sanguinamenti nel sito di iniezione. Nei pazienti affetti da patologia che si trasmette per via ematica, tale eventualità può aumentare il rischio di trasmissione della malattia al partner.

L'uso dell'alprostadil per somministrazione intracavernosa non costituisce una protezione dalla trasmissione di malattie sessuali. Gli individui che fanno uso di alprostadil devono essere informati sulle misure protettive necessarie per difendersi dal diffondersi di malattie a trasmissione sessuale, inclusa la sindrome da immunodeficienza acquisita (infezione da HIV).

Anticoagulanti

I pazienti in trattamento con anticoagulanti, quali warfarin o eparina, possono essere maggiormente predisposti al sanguinamento dopo l'iniezione intracavernosa.

Caverject deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio cardiovascolari e cerebrovascolari.

Caverject deve essere usato con cautela nei pazienti con pregressi attacchi ischemici transitori o in quelli con disturbi cardiovascolari instabili.

La stimolazione e il rapporto sessuale possono determinare effetti di tipo cardiaco e polmonare nei pazienti con coronaropatia, insufficienza cardiaca congestizia o malattie polmonari. Durante la terapia con Caverject, questi pazienti devono usare cautela nell'aver rapporti sessuali.

Caverject non è destinato alla somministrazione concomitante con eventuali altri farmaci per il trattamento della disfunzione erettile (vedere anche paragrafo 4.5).

Nei pazienti con precedenti disturbi psichiatrici o dipendenza da farmaci deve essere tenuto presente il potenziale di abuso di Caverject.

Le soluzioni ricostituite di Caverject sono destinate ad un singolo impiego. La siringa e ogni soluzione rimanente devono essere smaltiti adeguatamente.

Rottura dell'ago

Per la somministrazione di Caverject si utilizza un ago superfine. Come per tutti gli aghi superfini, esiste la possibilità di rottura dell'ago.

Sono stati riportati casi di rottura dell'ago con parte di esso rimasta nel pene che, in alcuni casi, hanno richiesto il ricovero ospedaliero e la rimozione chirurgica.

La possibilità di rottura dell'ago può essere minimizzata fornendo ai pazienti precise istruzioni sulla manipolazione e le tecniche di iniezione appropriate.

Occorre avvertire i pazienti che, se l'ago è piegato, non devono utilizzarlo; inoltre, non devono tentare di raddrizzare un ago piegato. I pazienti devono rimuovere l'ago dalla siringa, gettarlo e applicare un nuovo ago sterile ed inutilizzato sulla siringa.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Alcool benzilico

Caverject polvere e solvente per soluzione iniettabile contiene alcool benzilico, che può causare reazioni di ipersensibilità.

Deve essere considerato il carico metabolico giornaliero combinato di alcool benzilico da tutte le fonti, specialmente nei pazienti con compromissione renale o epatica, a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Questo medicinale è indicato solo per iniezione intracavernosa. La somministrazione endovenosa del conservante alcool benzilico è stata associata a reazioni avverse gravi e decesso in pazienti pediatrici inclusi neonati ("gasping syndrome"). La quantità minima di alcool benzilico alla quale si può manifestare la tossicità non è nota. Nei neonati prematuri e sottopeso può esservi maggiore probabilità di sviluppare tossicità. Caverject polvere e solvente per soluzione iniettabile non è indicato per uso pediatrico.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli effetti di combinazioni di alprostadil con altri farmaci per il trattamento della disfunzione erettile (es. sildenafil) o altri farmaci in grado di indurre l'erezione (es. papaverina) non sono stati formalmente studiati. Tali farmaci non devono essere usati in combinazione con alprostadil in considerazione del rischio potenziale di indurre erezioni prolungate.

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre l'effetto di alprostadil. Alprostadil può aumentare gli effetti dei farmaci antiipertensivi, vasodilatatori, anticoagulanti e inibitori dell'aggregazione piastrinica. I pazienti in trattamento con anticoagulanti, quali warfarin o eparina, possono essere maggiormente predisposti al sanguinamento dopo l'iniezione intracavernosa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non si applica.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Caverject non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati durante studi clinici, che hanno incluso 1712 pazienti trattati con Caverject.

L'effetto indesiderato più frequentemente riportato a seguito di iniezione intracavernosa di Caverject è dolore al pene. Nel corso degli studi clinici, il 30% dei pazienti riportò dolore al pene almeno in un'occasione; tuttavia, questa reazione risultò associata solamente all'11% delle iniezioni praticate. Nella maggioranza dei casi, il dolore al pene veniva definito di intensità lieve o moderata. Il 3% dei pazienti sospese il trattamento a causa del dolore al pene. Fibrosi del pene, compresa l'angolazione del pene, noduli fibrosi, e malattia di Peyronie, è stata segnalata nel 3% di tutti i pazienti che hanno partecipato agli studi clinici. In uno studio con auto somministrazione in cui la durata dell'uso arrivava fino a 18 mesi, l'incidenza di fibrosi del pene fu più elevata, circa l'8%.

Ematomi ed ecchimosi nel sito di iniezione, correlati alla tecnica di iniezione, piuttosto che agli effetti dell'alprostadil, si sono verificati rispettivamente nel 3% e nel 2% dei pazienti.

L'erezione prolungata (definita come erezione della durata di 4-6 ore) si è verificata nel 4% dei pazienti. Il priapismo (definito come erezione dolorosa della durata di oltre 6 ore) si è verificato nello 0,4%. Nella maggioranza dei casi, si è risolto spontaneamente.

Le reazioni avverse al farmaco che sono state riportate durante gli studi clinici e durante l'esperienza dopo la commercializzazione sono elencate nella tabella sottostante, le frequenze sono: molto comune ($\geq 1/10$); comune (≥ 100 , $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna categoria di frequenza e classificazione per sistemi e organi.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezione da miceti, raffreddore comune

Patologie del sistema nervoso	Non comune	Presincope, ipoestesia, iperestesia
	Non nota	Accidente cerebrovascolare
Patologie dell'occhio	Non comune	Midriasi
Patologie cardiache	Non comune	Extrasistole sopraventricolare
	Non nota	Ischemia miocardica
Patologie vascolari	Non comune	Emorragia venosa, ipotensione, vasodilatazione, disturbi vascolari periferici, disturbi venosi
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea, secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eritema
	Non comune	Eruzione, iperidrosi, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie	Non comune	Emorragia uretrale, ematuria, disuria, pollachiuria, urgenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Dolore al pene
	Comune	Erezione prolungata, malattia di peyronie, disturbi del pene
	Non comune	Priapismo, dolore pelvico, massa testicolare, spermatocele, gonfiore testicolare, edema testicolare, disturbi testicolari, dolore allo scroto, eritema dello scroto, edema dello scroto, dolore testicolare, disturbi allo scroto, erezione dolorosa, balanite, fimosi, disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Ematoma al sito di iniezione, ecchimosi
	Non comune	Emorragia, emorragia al sito di iniezione, infiammazione, infiammazione al sito di iniezione, sensazione di

		calore al sito di iniezione, edema al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, irritazione al sito di iniezione, astenia, perdita di sensibilità al sito di iniezione, edema, edema periferico, prurito al sito di iniezione
Esami diagnostici	Non comune	Aumento della creatinemia, diminuzione della pressione arteriosa, aumento della frequenza cardiaca

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

E' noto che nell'uomo, a seguito di somministrazione intracavernosa di sostanze vasodilatatrici, incluso l'alprostadil, si possono verificare erezioni prolungate e/o priapismo. Il trattamento del priapismo può venire effettuato con diversi metodi, quali aspirazione, iniezione intracavernosa di amine simpatomimetiche o intervento chirurgico. Ai pazienti deve essere richiesto di segnalare al medico ogni caso di erezione che si prolunghi per un periodo di tempo eccessivo, ad esempio 6 ore o più.

Il trattamento del priapismo (erezione prolungata) non deve essere ritardato oltre le 6 ore. La terapia iniziale deve essere eseguita mediante aspirazione del pene. Usando una tecnica asettica, inserire un ago a farfalla (*butterfly*) da 19-21 G nel corpo cavernoso ed aspirare 20-50 ml di sangue, il che può provocare la detumescenza del pene. Se necessario, la procedura può essere ripetuta sul lato opposto del pene fino a quando è stato aspirato un totale massimo di 100 ml di sangue. Se questa manovra dovesse essere insufficiente, si consiglia l'iniezione intracavernosa di un farmaco alfa-adrenergico. Sebbene le abituali controindicazioni della somministrazione intrapeniena di un vasocostrittore non si applichino al trattamento del priapismo, si consiglia di usare cautela quando si compie tale operazione. La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere controllate continuamente durante il procedimento. È necessaria un'estrema cautela in pazienti affetti da malattie coronariche, ipertensione non controllata, ischemia cerebrale ed in soggetti che assumono farmaci inibitori della monoamino ossidasi (anti-MAO). In quest'ultimo caso, devono essere disponibili le misure per trattare una crisi ipertensiva. Preparare una soluzione di fenilefrina alla concentrazione di 200 microgrammi/ml e iniettare da 0,5 a 1,0 ml della soluzione ogni 5-10 minuti. In alternativa, usare una soluzione da 20 microgrammi/ml di epinefrina. Se necessario, tale operazione può essere seguita da un'ulteriore aspirazione di sangue attraverso lo stesso ago *butterfly*. La dose massima di fenilefrina deve essere di 1 mg mentre quella di epinefrina

deve essere di 100 microgrammi (5 ml della soluzione). Come alternativa, si può usare metaraminolo, ma bisogna tener presente che sono state segnalate crisi ipertensive letali. Se anche questa misura fallisse nel risolvere il priapismo, è necessario inviare d'urgenza il paziente dal chirurgo per un ulteriore trattamento che, se richiesto, può includere un intervento di *shunt*.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: farmaci usati nella disfunzione erettile.

Codice ATC: G04BE01, alprostadil

L'alprostadil è presente in vari tessuti e fluidi dei mammiferi. Presenta un profilo farmacologico diversificato; alcuni dei suoi effetti più importanti sono: vasodilatazione, inibizione dell'aggregazione piastrinica, inibizione della secrezione gastrica e stimolo della muscolatura liscia intestinale e uterina. L'attività farmacologica dell'alprostadil nel trattamento delle disfunzioni erettile è presumibilmente mediata dall'inibizione dell'attività alfa₁-adrenergica nei tessuti del pene e dal suo effetto rilassante sulla muscolatura liscia dei corpi cavernosi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito di iniezione intracavernosa di 20 microgrammi di alprostadil, i livelli plasmatici periferici medi di questo farmaco, dopo 30 e 60 minuti dalla somministrazione, non sono significativamente superiori ai livelli basali della PGE₁ endogena. I livelli periferici del principale metabolita dell'alprostadil, 15-oxo-13,14,-diidro-PGE₁, aumentano fino a raggiungere un picco dopo 30 minuti dalla iniezione, per ritornare ai livelli precedenti la somministrazione 60 minuti dopo l'iniezione. Ogni quota di alprostadil che dai corpi cavernosi entra nella circolazione sistemica, viene rapidamente metabolizzata. A seguito di somministrazione endovenosa, circa l'80% dell'alprostadil in circolo viene metabolizzato in un singolo passaggio attraverso i polmoni, principalmente per mezzo di ossidazione beta e omega. I metaboliti vengono escreti principalmente dai reni e l'escrezione risulta essenzialmente completa entro 24 ore. Non risulta che vi sia ritenzione a livello tissutale di alprostadil o dei suoi metaboliti, a seguito di somministrazione intracavernosa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tollerabilità locale dopo iniezione intracavernosa, condotti su scimmie sottoposte a trattamento multiplo settimanale per un periodo fino a 1 anno, non hanno dimostrato lesioni evidenti o istologiche a livello del pene o dei tessuti sistemici che potessero essere correlate al farmaco in studio. Sono state notate lesioni occasionali e transitorie, associate alla tecnica di iniezione, sia nel gruppo di trattamento che in quello di controllo. Questi effetti collaterali consistevano in lesioni puntiformi al sito di iniezione, che si presentavano piccole e consistenti; tutti questi casi si sono risolti durante lo studio. Si sono verificati anche alcuni casi di sanguinamento sottocutaneo e ematomi. Le lesioni associate alla tecnica di iniezione erano reversibili e si sono risolte spontaneamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Caverject 5 microgrammi/ml

Lattosio (anidro), **sodio** citrato (anidro), acido cloridrico (per aggiustamento del pH), **sodio** idrossido (per aggiustamento del pH).

Ogni fiala e ogni siringa preriempita contengono: **alcool benzilico**, acqua per preparazioni iniettabili.

Caverject 10 microgrammi/ml

Caverject 20 microgrammi/ml

Lattosio (anidro), alfadex, **sodio** citrato (anidro), acido cloridrico (per aggiustamento del pH), **sodio** idrossido (per aggiustamento del pH).

Ogni fiala e ogni siringa preriempita contengono: **alcool benzilico**, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Caverject non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza ad alcun'altra sostanza.

La presenza di alcool benzilico nel liquido di ricostituzione diminuisce la capacità del farmaco di legarsi alla superficie del contenitore. Pertanto, quando si utilizza Acqua per Preparazioni Iniettabili contenente alcool benzilico, viene garantita la corretta concentrazione dell'alprostadil.

6.3 Periodo di validità

Caverject 5 microgrammi/ml: 2 anni

Caverject 10 microgrammi/ml: 3 anni

Caverject 20 microgrammi/ml: 3 anni

La soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere: flacone in vetro incolore, con tappo in gomma, ghiera in alluminio e capsula tipo flip-off.

Solvente: a) fiala in vetro neutro con prerottura di sicurezza, oppure

b) siringa in vetro neutro incolore.

Caverject 5 microgrammi/ml, 5 flaconi di polvere + 5 fiale da 1 ml.

Caverject 5 microgrammi/ml, 1 flacone di polvere + 1 siringa preriempita da 1 ml + 2 aghi + 2 tamponi disinfettanti.

Caverject 10 microgrammi/ml, 5 flaconi di polvere + 5 fiale da 1 ml.

Caverject 10 microgrammi/ml, 1 flacone di polvere + 1 siringa preriempita da 1 ml + 2 aghi + 2 tamponi disinfettanti.

Caverject 20 microgrammi/ml, 5 flaconi di polvere + 5 fiale da 1 ml.

Caverject 20 microgrammi/ml, 1 flacone di polvere + 1 siringa preriempita da 1 ml + 2 aghi + 2 tamponi disinfettanti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PFIZER ITALIA S.r.l.

Via Isonzo, 71-04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Caverject 5 microgrammi/ml (5 flaconi polvere + 5 fiale da 1 ml), AIC 029561115

Caverject 5 microgrammi/ml (1 flacone polvere + 1 siringa preriempita da 1 ml), AIC 029561103

Caverject 10 microgrammi/ml (5 flaconi polvere + 5 fiale da 1 ml), AIC 029561053

Caverject 10 microgrammi/ml (1 flacone polvere + 1 siringa preriempita da 1 ml), AIC 029561038

Caverject 20 microgrammi/ml (5 flaconi polvere + 5 fiale da 1 ml), AIC 029561065

Caverject 20 microgrammi/ml (1 flacone polvere + 1 siringa preriempita da 1 ml), AIC 029561040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE, RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Marzo 1995/Data del rinnovo più recente: Marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO