

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CAVERJECT™ Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε Δραστικό Συστατικό

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 µg Αλπροσταδίλη

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Το CAVERJECT ενδείκνυται για τη θεραπεία της δυσλειτουργίας της συμπτωματικής ανεπαρκούς στύσης νευρογενούς, αγγειογενούς, ψυχογενούς ή μικτής αιτιολογίας.

Το CAVERJECT μπορεί να χρησιμεύσει ως πρόσθετο βοήθημα σε συνδυασμό με τις λοιπές διαγνωστικές δοκιμασίες για τη διάγνωση της συμπτωματικής αντιμετώπισης της ανεπαρκούς στύσης.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος Χορήγησης

##### Γενικές Πληροφορίες

Το CAVERJECT χορηγείται με απευθείας ενδοσηραγγώδη ένεση. Συνιστάται η χρήση βελόνης ½ ίντσας, 27 έως 30 gauge. Η δόση του CAVERJECT θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς με προσεκτική τιτλοποίηση υπό ιατρική επίβλεψη.

Οι πρώτες ενέσεις του CAVERJECT πρέπει να γίνονται στο ιατρείο από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό. Θεραπεία αυτοένεσης από τον ίδιο τον ασθενή μπορεί να ξεκινήσει μόνο αφού ο ασθενής λάβει σαφείς οδηγίες και εκπαιδευτεί καλά στην τεχνική της αυτοένεσης. Ο ιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει προσεκτικά την ικανότητα του ασθενούς γι' αυτή τη διαδικασία. Η ενδοσηραγγώδης ένεση πρέπει να γίνεται σε άσηπτες συνθήκες. Η ένεση γίνεται συνήθως κατά μήκος μιας από τις πλαγιοπίσθιες πλευρές του εγγύς τρίτου του πέους. Πρέπει να αποφεύγονται οι περιοχές ορατών φλεβών. Να εναλλάσσεται η πλευρά του πέους στην οποία γίνεται η ένεση και να γίνεται κάθε φορά σε άλλο σημείο.

Το ανασυσταθέν διάλυμα CAVERJECT προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να απορρίπτεται μετά τη χρήση. Ο χρήστης πρέπει να λάβει οδηγίες για τη σωστή απόρριψη της σύριγγας, της βελόνης, φιαλιδίου και της φύσιγγας.

##### Αρχική ρύθμιση της δόσεως στο ιατρείο

Κατά τη διάρκεια της ρύθμισης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να παραμείνει στο ιατρείο έως την πλήρη υποχώρηση της στύσης. Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση, μπορεί να χορηγηθεί η επόμενη υψηλότερη δόση μέσα σε μία ώρα. Αν σημειωθεί ανταπόκριση, πρέπει να μεσολαβήσει διάστημα μιας ημέρας πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης.

*Ανεπάρκεια της στύσης αγγειογενούς, ψυχογενούς ή μικτής αιτιολογίας.* Η ρύθμιση της δοσολογίας θα πρέπει να ξεκινά από τα 2,5 µg αλπροσταδίλης. Αν υπάρξει μερική ανταπόκριση, η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 2,5 µg στα 5 µg και στη συνέχεια κατά 5 έως

10 µg, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς, έως ότου επιτευχθεί η δόση που προκαλεί στύση κατάλληλη για σεξουαλική επαφή και που η διάρκειά της δεν υπερβαίνει τη μία ώρα. Αν δεν σημειωθεί ανταπόκριση με την αρχική δόση των 2,5 µg, η δεύτερη δόση μπορεί να αυξηθεί στα 7,5 µg, με επακόλουθες αυξήσεις κατά 5 έως 10 µg.

*Ανεπάρκεια της στύσης αμιγώς νευρογενούς αιτιολογίας (τραυματισμός νωτιαίου μυελού).* Η ρύθμιση της δοσολογίας πρέπει να ξεκινά από 1,25 µg αλπροσταδίνης. Η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 1,25 µg στα 2,5 µg, με προοδευτική αύξηση κατά 2,5 µg στα 5 µg, και στη συνέχεια με αυξήσεις κατά 5 µg έως ότου επιτευχθεί η δόση που προκαλεί στύση κατάλληλη για σεξουαλική επαφή και με διάρκεια που δεν υπερβαίνει τη μία ώρα.

#### Επαναλαμβανόμενη χορήγηση: Αυτοένεση

Η δόση του CAVERJECT που επιλέγεται για χορήγηση με αυτοένεση πρέπει να εξασφαλίζει στύση ικανοποιητική για σεξουαλική επαφή, η οποία να μη διαρκεί περισσότερο από μια ώρα. Αν η διάρκεια της στύσης είναι μεγαλύτερη από μία ώρα, η δόση του CAVERJECT πρέπει να μειωθεί. Η θεραπεία με αυτοενέσεις κατ' ιδίαν, πρέπει να ξεκινά από τη δόση που καθορίστηκε στο ιατρείο από το θεράποντα ιατρό. Ωστόσο, αν χρειαστεί τροποποίηση της δόσης, πρέπει να γίνει μόνο με συμβουλή του ιατρού. Η δόση πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με τις οδηγίες ρύθμισης που περιγράφηκαν ανωτέρω. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Η συνιστώμενη συχνότητα ένεσης είναι μέχρι τρεις φορές την εβδομάδα, με μεσοδιάστημα 24 ωρών τουλάχιστον μεταξύ των δόσεων. Ο πάσχων μπορεί να περιμένει ότι η στύση θα εκδηλωθεί μέσα σε 5 έως 20 λεπτά.

Η αποτελεσματικότητα του CAVERJECT για μακροχρόνια χρήση έως έξι μηνών έχει τεκμηριωθεί σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη αυτοένεσης. Η μέση δόση αλπροσταδίνης στο τέλος των έξι μηνών ήταν 20,7 µg. Στην πλειονότητα των ασθενών, η επαναλαμβανόμενη δόση κυμαίνεται από 5 έως 20 µg. Δεν συνιστώνται επαναλαμβανόμενες δόσεις μεγαλύτερες των 60 µg.

#### *Το CAVERJECT ως πρόσθετο βοήθημα για τη διάγνωση της δυσλειτουργίας της στύσης*

Στην απλούστερη διαγνωστική δοκιμασία για τη στυτική ανεπάρκεια (φαρμακολογικός έλεγχος), οι ασθενείς παρακολουθούνται για την ενδεχόμενη εκδήλωση στύσης μετά από ενδοσηραγγώδη ένεση του CAVERJECT. Προέκταση του ελέγχου αυτού είναι η χρήση του CAVERJECT σαν πρόσθετο βοήθημα στον παρακλινικό έλεγχο, όπως το υπερηχογράφημα duplex ή το Doppler, οι δοκιμασίες έκπλυσης με <sup>133</sup>Ξένον, η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση του πέους και η αρτηριογραφία πέους, που επιτρέπουν την απεικόνιση και εκτίμηση της αγγείωσης του πέους. Για καθεμία από τις δοκιμασίες αυτές, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία μόνο δόση CAVERJECT που προκαλεί στύση επαρκούς ακαμψίας.

#### Συστάσεις για την παρακολούθηση της θεραπείας

Όταν ο ασθενής ακολουθεί το πρόγραμμα αυτοενέσεων, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση από το θεράποντα ιατρό. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις αρχικές αυτοενέσεις και εφόσον μπορεί να χρειαστούν τροποποιήσεις της δόσης του CAVERJECT.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το CAVERJECT αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Γνωστή υπερευαισθησία στην αλπροσταδίνη ή στα έκδοχα του προϊόντος
- Καταστάσεις που μπορεί να τους προδιαθέσουν σε πριαπισμό, όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία ή στίγμα, πολλαπλούν μνέλωμα ή λευχαιμία
- Ανατομική παραμόρφωση του πέους, όπως γωνίωση, σηραγγώδη ίνωση ή νόσο του Peyronie
- Εμφύτευμα πέους
- Στους οποίους αντενδείκνυται ή δεν συνιστάται η σεξουαλική δραστηριότητα

### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με CAVERJECT, θα πρέπει να γίνεται διάγνωση και θεραπεία των υποκείμενων θεραπεύσιμων οργανικών αιτίων της ανεπάρκειας της στύσης.

Μετά την ενδοσηραγγώδη χορήγηση του CAVERJECT μπορεί να εκδηλωθεί πριαπισμός (στύση που διαρκεί περισσότερο από έξι ώρες). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος να επιλέγεται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και να καθοδηγούνται οι πάσχοντες ώστε να αναζητήσουν άμεσα τον ιατρό τους σε περίπτωση εμφάνισης παρατεταμένης στύσης, διάρκειας άνω των 4 ωρών. Για τη θεραπεία του πριαπισμού πρέπει να ακολουθείται η καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

Μετά την ενδοσηραγγώδη χορήγηση του CAVERJECT μπορεί να εκδηλωθεί ίνωση του πέους, που περιλαμβάνει γωνιώσεις του πέους, οζίδια και τη νόσο του Peyronie. Η εκδήλωση της ίνωσης μπορεί να αυξηθεί με τη συνεχιζόμενη χρήση του CAVERJECT. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση και εξέταση του πέους για την εξακρίβωση σημείων ίνωσης ή νόσου του Peyronie. Η θεραπεία με CAVERJECT πρέπει να διακόπτεται στους ασθενείς που αναπτύσσουν γωνιώση του πέους, ίνωση του σπληναγγώδους σώματος ή νόσο του Peyronie.

Επειδή μπορεί να εμφανιστεί μικρή αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τη λήψη κατάλληλων μέτρων προστασίας τα οποία είναι απαραίτητα για την προφύλαξη έναντι των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένου και του HIV, και των νόσων που μεταδίδονται από τη μεταφορά του αίματος. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά, όπως βαρφαρίνη ή ηπαρίνη, μπορεί να έχουν αυξημένη τάση για αιμορραγία μετά την ενδοσηραγγώδη ένεση.

#### **4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα & άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχει μελετηθεί επαρκώς η πιθανότητα φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στο CAVERJECT και άλλους παράγοντες. Σε κλινικές μελέτες, η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών ουσιών, όπως τα αντιυπερτασικά, τα διουρητικά, οι αντιδιαβητικοί παράγοντες (περιλαμβανομένης και της ινσουλίνης) ή τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, δεν είχε καμία επίδραση στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του CAVERJECT. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα συνδυασμών του CAVERJECT με άλλους αγγειοδραστικούς παράγοντες δεν έχουν ακόμη μελετηθεί συστηματικά.

#### **4.6 Κύηση και Γαλουχία**

Δεν εφαρμόζεται.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Καμία γνωστή επίδραση.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από ενδοσηραγγώδη ένεση του CAVERJECT είναι ήπιος έως μέτριος πόνος του πέους (ποσοστό 11% περίπου των αυτοενέσεων σε κλινικές μελέτες). Αναφέρθηκε τουλάχιστον μία φορά από το ένα τρίτο περίπου όλων των ασθενών, αν και μόνο το 3% διέκοψε τη χρήση για το λόγο αυτό. Ίνωση του πέους, που περιλαμβάνει γωνιώσεις του πέους, οζίδια και νόσο του Peyronie, αναφέρθηκε στο 3% του συνόλου των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες. Ωστόσο, σε μία μελέτη αυτοενέσεων, στην οποία η χρήση είχε διάρκεια έως και 18 μήνες, η επίπτωση της ίνωσης του πέους ήταν περίπου 8% (βλ. Παράγραφο 4.4, *Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις*).

Αιμάτωμα και εκχύμωση στο σημείο της ένεσης, που σχετίζονται μάλλον με την τεχνική της ένεσης παρά με τις επιδράσεις του CAVERJECT, παρατηρήθηκαν στο 3% και 2% των

ασθενών, αντίστοιχα. Παρατεταμένη στύση (ορίζεται ως στύση που διαρκεί για τέσσερις έως έξι ώρες) μετά την ενδοσηραγωγώδη χορήγηση του CAVERJECT αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών. Η συχνότητα του πριαπισμού (ορίζεται ως στύση που διαρκεί έξι ώρες ή περισσότερο) ήταν 0,4% (βλ. Παράγραφο 4.4, Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, υπήρξε αυτόματη υποχώρηση της στύσης.

Οι ακόλουθες τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από λιγότερο από το 1% των ασθενών σε κλινικές μελέτες μετά την ενδοσηραγωγώδη χορήγηση του CAVERJECT: βαλανίτιδα, αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, κνησμός στο σημείο της ένεσης, εξοίδηση του σημείου ένεσης, οίδημα του σημείου ένεσης, αιμορραγία της ουρήθρας, θερμότητα πέους, μούδιασμα, μυκητίαση, ερεθισμός, ευαισθησία, φίμωση, κνίδωση, ερύθημα, φλεβική διαφυγή, επώδυνη στύση και ανώμαλη εκπερμάτωση.

Τα ακόλουθα συστηματικά συμβάματα, που κρίθηκαν από τον ερευνητή ως ενδεχομένως σχετιζόμενα με τη χρήση του CAVERJECT, αναφέρθηκαν σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες: πόνος όρχεων, βλάβες οσχέου (ερυθρότητα, πόνος, σπερματοκήλη), οίδημα οσχέου, αιματουρία, βλάβη όρχεων (θερμότητα, εξοίδηση, μάζα, πάχυνση), διαταραχή της ούρησης, συχνουρία, επιτακτική ούρηση, πυελικός πόνος, υπόταση, αγγειοδιαστολή, περιφερική αγγειοπάθεια, υπερκοιλιακές εκτακτοσυστολές, παρασυμπαθητικοτονικές αντιδράσεις, υπαισθησία, μη γενικευμένη αδυναμία, διαφόρεση, εξάνθημα, κνίδωση εκτός του σημείου ένεσης, ναυτία, ξηροστομία, αυξημένη κρεατινίνη ορού, επώδυνες μυϊκές συσπάσεις ποδιών και μυδρίαση.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατηρήθηκαν αιμοδυναμικές μεταβολές, που εκδηλώθηκαν ως μείωση της πίεσης του αίματος σε δόσεις μεγαλύτερες από 20 μg καθώς και ταχυσφυγμία σε δόσεις μεγαλύτερες από 30 μg. Οι μεταβολές αυτές φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενες. Ωστόσο, πρόκειται για κλινικά μη σημαντικές μεταβολές. Μόνο τρεις ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω συμπτωματικής υπότασης.

Το CAVERJECT δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στις εργαστηριακές εξετάσεις του ορού και των ούρων.

Η περιεχόμενη στο διαλύτη Βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν παρατηρήθηκε υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες με CAVERJECT. Αν προκύψει ενδοσηραγωγώδης υπερδοσολογία του CAVERJECT, ο πάσχων θα πρέπει να τίθεται υπό ιατρική παρακολούθηση έως την αποδρομή κάθε συστηματικής επίδρασης και/ή μέχρι να υποχωρήσει η στύση. Συνιστάται η συμπτωματική αντιμετώπιση οποιουδήποτε συμπτώματος.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

*Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αγγειοδιασταλτικός παράγοντας*  
Κατηγορία ATC: G04BE01

#### **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ**

Η αλπροσταδίνη είναι η φυσική μορφή της προσταγλανδίνης E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>). Η αλπροσταδίνη έχει ποικίλες φαρμακολογικές δράσεις. Οι πιο σημαντικές είναι η αγγειοδιαστολή και η αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Στα περισσότερα είδη ζώων που έγιναν δοκιμές, η

αλπροσταδίλη προκάλεσε χάλαση του επισπαστήρα μυός του πέους και του σηραγγώδους σώματος της ουρήθρας *in vitro*. Η αλπροσταδίλη προκάλεσε επίσης χάλαση σε απομονωμένο σηραγγώδες και σπογγώδες σώμα ανθρώπου καθώς και σε τμήματα αρτηριών σηραγγώδους σώματος που συστέλλονταν είτε από τη νοραδρεναλίνη είτε από την  $\text{PGF}_{2\alpha}$  *in vitro*. Σε πιθήκους pigtail (*Macaca nemestrina*), η αλπροσταδίλη αύξησε την αρτηριακή ροή αίματος στα σηραγγώδη σώματα *in vivo*. Ο βαθμός και η διάρκεια της χάλασης των λείων μυϊκών ινών σ' αυτό το μοντέλο ζώων ήταν δοσοεξαρτώμενα.

Η αλπροσταδίλη προκαλεί στύση μέσω της χάλασης των λείων μυϊκών ινών και της διαστολής των σηραγγωδών αρτηριών. Έτσι, προκαλείται επέκταση του χώρου των βοθρίων και παγίδευση αίματος με τη συμπίεση των φλεβιδίων επί του ινώδους χιτώνα, μια διαδικασία που αναφέρεται ως φλεβοαποφρακτικός μηχανισμός των σηραγγωδών σωμάτων.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

### ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ-ΚΑΤΑΝΟΜΗ-ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ-ΑΠΟΒΟΛΗ

Απορρόφηση: Για τη θεραπεία της στυτικής ανεπάρκειας, η αλπροσταδίλη χορηγείται με ένεση στα σηραγγώδη σώματα. Δεν έχει προσδιοριστεί η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλπροσταδίνης.

Κατανομή: Μετά την ενδοσηραγγώδη ένεση 20  $\mu\text{g}$  αλπροσταδίνης, οι μέσες συγκεντρώσεις στο περιφερικό πλάσμα στα 30 και 60 λεπτά μετά την ένεση (89 και 102  $\text{pg/mL}$ , αντίστοιχα) δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τα αρχικά επίπεδα ενδογενούς αλπροσταδίνης (96  $\text{pg/mL}$ ). Η αλπροσταδίλη δεσμεύεται στο πλάσμα κυρίως με την αλβουμίνη (κατά 81%) και σε μικρότερο βαθμό με κλάσμα της α-σφαιρίνης IV-4 (κατά 55%). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική δέσμευση με τα ερυθροκύτταρα ή λευκοκύτταρα.

Μεταβολισμός: Η αλπροσταδίλη μετατρέπεται ταχύτατα σε ενώσεις που μεταβολίζονται περαιτέρω πριν από την απέκκριση. Μετά την ενδοσηραγγώδη χορήγηση, το 80% περίπου της αλπροσταδίνης της κυκλοφορίας μεταβολίζεται με ένα πέρασμα δια μέσου των πνευμόνων, κυρίως με  $\beta$ - και  $\omega$ -οξείδωση. Επομένως, η αλπροσταδίλη που εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία μετά την ενδοσηραγγώδη ένεση μεταβολίζεται ταχύτατα. Οι κύριοι μεταβολίτες της αλπροσταδίνης είναι οι εξής: 15-κετο- $\text{PGE}_1$ , 15-κετο-13,14-διυδρο- $\text{PGE}_1$  και 13,14-διυδρο- $\text{PGE}_1$ . Σε αντίθεση με τους μεταβολίτες 15-κετο- $\text{PGE}_1$  και 15-κετο-13,14-διυδρο- $\text{PGE}_1$  που δεν έχουν σχεδόν καμία βιολογική δράση, ο 13,14-διυδρο- $\text{PGE}_1$  έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πίεση του αίματος και εμποδίζει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Μετά την ενδοφλέβια ή ενδοαρτηριακή χορήγηση αλπροσταδίνης, τα επίπεδα του μεταβολίτη αυτού ήταν της ίδιας τάξης μεγέθους με εκείνα της  $\text{PGE}_1$ , ενώ τα επίπεδα του 15-κετο-13,14-διυδρο- $\text{PGE}_1$ , του βασικού μεταβολίτη της κυκλοφορίας, ήταν περισσότερο από 10 φορές υψηλότερα.

Τα επίπεδα του 15-κετο- $\text{PGE}_1$  πλάσματος παρέμειναν μη ανιχνεύσιμα καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης. Μετά την ενδοσηραγγώδη ένεση 20  $\mu\text{g}$  αλπροσταδίνης, τα περιφερικά επίπεδα του βασικού μεταβολίτη της κυκλοφορίας, 13,14-διυδρο-15-οξο- $\text{PGE}_1$ , αυξήθηκαν και έφθασαν στη μέγιστη τιμή 30 λεπτά μετά την ένεση, για να επιστρέψουν στα προ της δόσης επίπεδα περίπου 60 λεπτά μετά την ένεση, ενώ τα περιφερικά επίπεδα της αλπροσταδίνης δεν ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα αρχικά επίπεδα. Δεν προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις πλάσματος της 13,14-διυδρο-  $\text{PGE}_1$ .

Αποβολή: Οι μεταβολίτες της αλπροσταδίνης απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, καθώς το 90% της ενδοφλέβιας δόσης απεκκρίνεται στα ούρα μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση της δόσης. Το υπόλοιπο της δόσης απεκκρίνεται στα κόπρανα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις κατακράτησης αλπροσταδίνης ή των μεταβολιτών της στους ιστούς μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Στους υγιείς άνδρες, 70% έως 90% της αλπροσταδίνης απεκκρίνεται

και μεταβολίζεται εκτεταμένα με ένα πέρασμα δια μέσου των πνευμόνων, με αποτέλεσμα μία ημιπερίοδο ζωής μεταβολισμού λιγότερο από ένα λεπτό.

#### *ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΕ ΟΜΑΔΕΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ*

Επιδράσεις της ηλικίας ή της φυλής: Δεν έχει εκτιμηθεί η ενδεχόμενη επίδραση της ηλικίας ή της φυλής στη φαρμακοκινητική της αλπροσταδίου μετά από ενδοσηραγωγώδη χορήγηση.

Επίδραση της Νεφρικής ή Ηπατικής Ανεπάρκειας: Ο μεταβολισμός πρώτης διόδου από τους πνεύμονες είναι ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει τη συστηματική κάθαρση της αλπροσταδίου. Αν και δεν έχει εξεταστεί επισήμως η φαρμακοκινητική της αλπροσταδίου σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, δεν αναμένεται σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλπροσταδίου σε περίπτωση αλλοιώσεων της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας.

### **5.3 Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια**

#### *ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ/ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ*

Διεξήχθη μία μελέτη της διεγερτικής δράσης, διάρκειας 1 έτους, σε πιθήκους *Cynomolgus* στους οποίους γινόταν ενδοσηραγωγώδης ένεση δύο φορές την εβδομάδα είτε με φορέα είτε με 3 ή 8,25 µg αλπροσταδίου ανά ένεση. Σε μερικούς πιθήκους έγιναν ενέσεις όπως περιγράφηκε προηγουμένως, ενώ έλαβαν και επιπλέον δόσεις κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 44, 48 και 52. Ορισμένοι πιθήκοι από κάθε ομάδα παρέμειναν υπό μελέτη για μία περίοδο ανάνηψης 4 εβδομάδων. Δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη ερεθισμού του πέους που να σχετίζεται με το φάρμακο, ούτε και βλάβες σε μη πείκους ιστούς, που θα μπορούσαν να σχετίζονται άμεσα με την αλπροσταδίου. Ο ερεθισμός που παρατηρήθηκε στους πιθήκους που έλαβαν θεραπεία και στους πιθήκους της ομάδας ελέγχου θεωρήθηκε ότι είναι αποτέλεσμα της ίδιας της διαδικασίας της ένεσης, ενώ αποδείχθηκε ότι όλες οι βλάβες που παρατηρήθηκαν ήταν αναστρέψιμες. Στο τέλος των 4 εβδομάδων της περιόδου ανάνηψης, οι ιστολογικές αλλοιώσεις στο πέος είχαν υποχωρήσει.

#### *ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΣ/ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ*

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες της καρκινογόνου δράσης. Η ακόλουθη σειρά αναλύσεων της μεταλλαξιογόνου δράσης δεν αποκάλυψε καμία πιθανότητα μεταλλαξιογένεσης: βακτηριακή μετάλλαξη (Ames), αλκαλική εκλεκτική προσρόφηση, μικροπυρήνας επιμύων, ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων, πρόιμη γονιδιακή μετάλλαξη κυττάρων θηλαστικού με CHO/HGPRT και ανεξέλεγκτη σύνθεση DNA (UDS).

#### *ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ/ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ*

Μελέτες της αναπαραγωγής σε επίμυς υποδεικνύουν ότι η αλπροσταδίου σε δόσεις έως 2,0 µg/kg/ημέρα (υποδορίως) δεν έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις ούτε αλλοιώνει τη σπερματογένεση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα**

CAVERJECT Κόνις: Λακτόζη άνυδρη (αυξητικό μάζης), κιτρικό νάτριο (ρυθμιστικό του pH), διάλυμα υδροχλωρικού οξέος 10% (ρύθμιση pH), διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου 10% (ρύθμιση pH)

Διαλύτης: Βενζυλική αλκοόλη (συντηρητικό), ενέσιμο ύδωρ.

## 6.2 Ασυμβατότητες

Κατά την ανασύσταση του CAVERJECT θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ο διαλύτης που το συνοδεύει ή βακτηριοστατικό ενέσιμο ύδωρ με βενζυλική αλκοόλη.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

### Διάρκεια Ζωής ετοιμού προς πώληση φαρμακευτικού προϊόντος:

24 μήνες σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ .

### Διάρκεια Ζωής μετά την ανασύσταση:

Φυλάσσεται επί 24 ώρες σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ .

## 6.4 Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη Φύλαξη του Προϊόντος

Για τα όρια της αλπροσταδίνης (ελάχιστο 90% της ποσότητας που αναφέρεται στην ετικέτα) και της  $\text{PGA}_1$  (μέγιστο 10% της ποσότητας αλπροσταδίνης στην ετικέτα) συνιστώνται οι ακόλουθες συνθήκες φύλαξης για τον υπεύθυνο διάθεσης και τον ασθενή και οδηγίες ανασύστασης για τα φιαλίδια των 20  $\mu\text{g}$ . Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται.

Πίνακας 1: Για κατώτερο όριο ισχύος της αλπροσταδίνης ισοδύναμο με το 90% της ποσότητας της ετικέτας και ανώτερο όριο διάσπασης της  $\text{PGA}_1$  ισοδύναμο με το 10% της αναγραφόμενης στην ετικέτα ποσότητας αλπροσταδίνης:

Περιεκτικότητα $\mu\text{g}$	Διάθεση Θερμοκρασία Φύλαξης	Πάσχων Θερμοκρασία Φύλαξης	Περίοδος Χρήσης για το Ανασυσταθέν Διάλυμα
20	Ίση ή μικρότερη των $25^{\circ}\text{C}$	Ίση ή μικρότερη των $25^{\circ}\text{C}$	Φυλάσσεται μέχρι 24 ώρες σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των $25^{\circ}\text{C}$

## 6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Διατίθεται σε κουτί που περιέχει ένα φιαλίδιο και μια φύσιγγα με διαλύτη:

Φιαλίδιο: Τύπος I γυάλινου σωλήνα που ανταποκρίνεται στις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για γυάλινους περιέκτες ενεσίμων προϊόντων.

Πώμα: Ελαστικό πώμα με φθοριοεπικάλυψη στο επάνω και κάτω μέρος (δεν υπάρχει επικάλυψη στο κολάρο), που θα ανταποκρίνεται στις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

Κάλυμμα: Δακτύλιος αλουμινίου που επικαλύπτεται από πλαστικό (Flip-off cap).

Φύσιγγα με

Διαλύτη 1mL: Ανταποκρίνεται στις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για υδρολυτικό γυαλί της κατηγορίας I.

## 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Τα φαρμακευτικά προϊόντα παρεντερικής χορήγησης πρέπει να ελέγχονται για ξένα σώματα ή αλλοίωση του χρώματος πριν από τη χορήγηση, εφόσον το διάλυμα και ο περιέκτης είναι τέτοια που επιτρέπεται ο έλεγχος.

Για την ανασύσταση του CAVERJECT Κόνις για ενέσιμο διάλυμα, πρέπει να χρησιμοποιείται

ως διαλύτης βακτηριοστατικό ενέσιμο ύδωρ ή στείρο ενέσιμο ύδωρ και τα δύο συντηρημένα με βενζυλική αλκοόλη 0,945% w/v (βάρος/όγκο). Μετά την ανασύσταση με 1 mL διαλύτη, ο όγκος του διαλύματος που προκύπτει είναι 1,13 mL. Ένα mL του διαλύματος αυτού θα περιέχει 20,5 µg αλπροσταδίλης. Η ποσότητα της παρεχόμενης αλπροσταδίλης είναι 20 µg ανά mL, λόγω απώλειας 0,5 µg περίπου, η οποία οφείλεται σε συγκράτηση στο φιαλίδιο και τη σύριγγα.

#### **6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

Pfizer Hellas A.E.  
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό  
Τηλ: 210 6785800

#### **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

27843/95/30.01.96

#### **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

30.01.1996

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

07.03.2003