

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprostadil Recordati 3 mg/g crema

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada envase de un solo uso contiene 300 microgramos de alprostadil en 100 mg de crema (3 mg/g).  
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema

Alprostadil Recordati es una crema de color blanco a blanco mate suministrada en AccuDose, un envase monodosis.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de hombres  $\geq 18$  años de edad con disfunción eréctil, con incapacidad para obtener o mantener una erección adecuada para una actividad sexual satisfactoria.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Alprostadil Recordati se aplica en la punta del pene.

Alprostadil Recordati debe utilizarse cuando sea necesaria alcanzar una erección. Cada envase AccuDose de Alprostadil Recordati es de un solo uso y debe eliminarse de forma apropiada tras su utilización. El comienzo del efecto ocurre en el plazo de 5 a 30 minutos tras la administración. La duración del efecto es de aproximadamente entre 1 y 2 horas. Sin embargo, la duración real será variable entre los pacientes. El médico deberá instruir al paciente acerca del uso correcto para la administración de Alprostadil Recordati previa a la autoadministración. La frecuencia máxima de utilización no debe exceder de 2 a 3 veces por semana y solamente una vez por cada periodo de 24 horas.

La dosis inicial debe ser establecida por un médico. Puede considerarse el empleo de una dosis inicial de 300  $\mu\text{g}$  especialmente en aquellos pacientes con disfunción eréctil grave, comorbilidad o fracaso a los inhibidores de PDE-5. En aquellos pacientes que no toleren una dosis de 300  $\mu\text{g}$  debido a reacciones adversas locales, se valorará el empleo de la dosis más baja de 200  $\mu\text{g}$ .

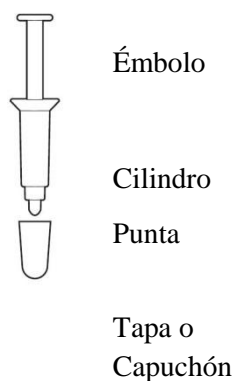
Los pacientes deben recibir las instrucciones sobre la técnica de administración más adecuada, información sobre posibles efectos adversos, p. ej., mareos, desfallecimientos, y la necesidad de evitar el manejo de maquinaria hasta que están seguros de su tolerancia al fármaco. En el ensayo clínico, hubo una tasa de retirada más alta en el grupo tratado con 300  $\mu\text{g}$  en comparación con el grupo de 200  $\mu\text{g}$ , 30% en comparación con 20%, respectivamente.

#### Forma de administración

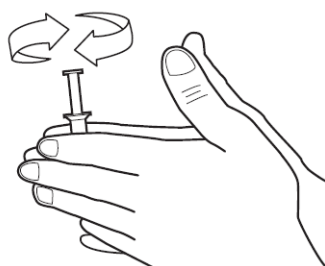
Se recomienda orinar antes de aplicar el medicamento. Después de retirar la tapa del envase (capuchón), aplique todo el contenido de Alprostadil Recordati en el orificio de la punta del pene (meato) de 5 y 30

minutos antes de intentar el coito siguiendo las instrucciones indicadas a continuación:

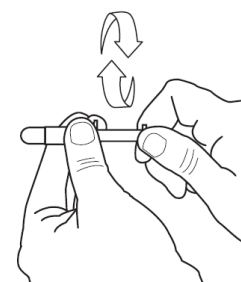
- 1 Lávese las manos antes de aplicar Alprostadil Recordati. Retirar el envase AccuDose del sobre rasgando completamente el cierre desde el centro hasta el borde superior. Retirar el envase AccuDose del sobre (ver Fig. 1). Guardar el sobre para eliminar posteriormente el envase de AccuDose utilizado.
- 2 Frotar el aplicador entre las manos para que el contenido de la dosis única del envase alcance temperatura ambiente (ver Fig.2). Este paso se puede evitar si el sobre se retira de la nevera con un tiempo de antelación (no sobrepasar el tiempo limitado que indica la sección 6.4 Precauciones especiales de conservación) para que el contenido alcance la temperatura ambiente.
- 3 Girar el émbolo varias veces asegurando que se desliza fácilmente (ver Fig. 3). Después, retirar el capuchón del envase AccuDose.



**Fig. 1**

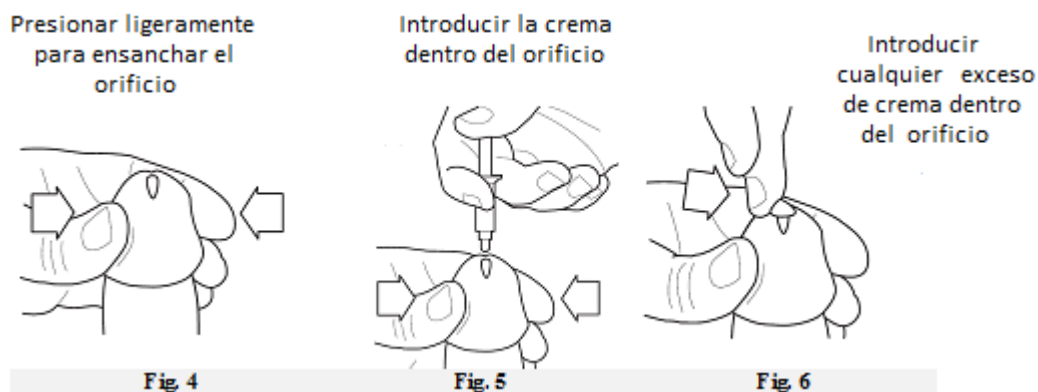


**Fig. 2**



**Fig. 3**

- 4 Tomar la punta del pene con una mano y presionar ligeramente para ampliar el orificio de la punta del pene, mientras se mantiene en posición vertical (ver Fig. 4) (nota: si usted no está circuncidado, primeramente retirar y mantener retraído el prepucio antes de ampliar el orificio de la punta del pene).
- 5 Sostener el cilindro del envase AccuDose entre sus dedos y, sin insertarlo dentro del pene (ver Fig.5), aproxime la punta del envase tan cerca como sea posible del orificio de la punta del pene para que la crema pase a la uretra. Recuerde aplicar toda la crema del envase AccuDose y, despacio pero firmemente, empujar el émbolo con el pulgar o dedo hasta que salga toda la crema del envase al interior del meato y penetre en la uretra. Nota: es importante que toda la crema pase a la uretra, pero tenga cuidado de no insertar la punta del envase AccuDose en el meato.
- 6 Mantener el pene en una posición erecta durante aproximadamente 30 segundos para permitir la penetración de la crema. Es probable que haya un poco de crema que inicialmente no penetre en el orificio de la punta del pene. Se debe reintroducir en el orificio cualquier exceso de crema que quede alrededor de la punta del pene con ayuda del dedo (ver Fig. 6). No utilizar un segundo envase AccuDose para compensar la crema no dispensada dentro del meato. No orinar inmediatamente después de la aplicación debido al riesgo de que el medicamento se salga fuera y no realice su efecto. 7 Recordar que cada dosis de Alprostadil Recordati es adecuada solo para una administración. Colocar nuevamente el capuchón para cerrar el envase AccuDose y depositar dentro del sobre abierto y eliminarlo de acuerdo con la normativa local.
- 8 Alprostadil Recordati podría irritar los ojos. Lávese las manos después de aplicar Alprostadil Recordati.



### 4.3. Contraindicaciones

Alprostadil Recordati no debe utilizarse en pacientes con alguno de los siguientes trastornos:

- Trastornos subyacentes como hipotensión ortostática, infarto de miocardio y síncope.
- Hipersensibilidad conocida a alprostadil o a cualquiera de los ingredientes de Alprostadil Recordati.
- Enfermedades que pudieran predisponer a priapismo, como anemia o rasgo de células falciformes, trombocitopenia, policitemia o mieloma múltiple, o leucemia.
- Anatomía anormal del pene como hipospadias graves, en pacientes con deformación anatómica del pene, como curvatura y en pacientes con uretritis y balanitis (inflamación/infección del glande del pene).
- Propensión a la trombosis venosa o antecedentes de síndrome de hiperviscosidad y que, por lo tanto, tienen un riesgo incrementado de priapismo (erección rígida con duración de 4 horas o más).
- En pacientes en los que no esté recomendada la actividad sexual, como en hombres con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares inestables.
- Durante el coito con una mujer potencialmente fértil a menos que la pareja utilice un condón.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Efectos locales:

En casos raros, se han observado erecciones prolongadas con una duración > 4 horas (priapismo) con el uso de Alprostadil Recordati. Se observó 1 caso de priapismo en dos estudios realizados de 3 meses de duración (0,06%) y en el estudio > 6 meses en 5 (0,4%) pacientes, incluidos 4 pacientes (0,3%) en el grupo de 200 µg y en 1 paciente (0,1%) en el grupo de 300 µg. Si se produce priapismo, el paciente deberá buscar atención médica de inmediato. Si el priapismo no se trata de inmediato, se podría ocasionar daño al tejido peneano y una pérdida permanente de potencia.

Durante la dosificación en los estudios de fase III, la hipotensión sintomática (mareos) y síncope ocurrieron en un pequeño porcentaje de los pacientes, 2 de 459 (0,4%), 6 de 1.591 (0,4%) y 6 de 1.280 (0,5%) en pacientes con dosis de 100, 200 y 300 µg de alprostadil, respectivamente. Se debe advertir a los pacientes que deben evitar actividades como la conducción de vehículos o las tareas peligrosas, donde podrían presentarse lesiones si ocurre hipotensión o síncope después de la administración de Alprostadil Recordati.

Antes del inicio del tratamiento con Alprostadil Recordati, las causas tratables de la disfunción eréctil deberán excluirse a través de métodos adecuados de diagnóstico.

Además, los pacientes con trastornos subyacentes, como hipotensión ortostática, infarto de miocardio y síncope no deberán usar Alprostadil Recordati (ver CONTRAINDICACIONES, sección 4.3).

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con antecedentes de enfermedades neurológicas o lesiones de la médula espinal.

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de Alprostadil Recordati en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. Se podría necesitar una reducción de la dosis en estas poblaciones debido a la alteración

del metabolismo.

#### Precauciones generales:

Alprostadil Recordati debe aplicarse según las instrucciones anteriores. La exposición intrauretral inadvertida podría ocasionar ardor en el pene o sensación de hormigueo y dolor. No se conoce la exposición intrauretral repetida a largo plazo de este medicamento.

Se debe informar a los pacientes que Alprostadil Recordati no ofrece protección frente a las enfermedades de transmisión sexual. Se debe aconsejar a los pacientes y las parejas que utilizan Alprostadil Recordati acerca de las medidas necesarias de seguridad para la protección contra la diseminación de los agentes transmitidos sexualmente, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Los profesionales sanitarios recomendarán a sus pacientes que informen a sus parejas sexuales que utilizan Alprostadil Recordati. Las parejas de los usuarios de Alprostadil Recordati pueden experimentar efectos adversos, con mayor frecuencia irritación vaginal. Por lo tanto, se recomienda el uso de un condón.

No se han estudiado los efectos de Alprostadil Recordati sobre la mucosa oral o anal. Se deberá utilizar un condón para el sexo oral (felación) o el sexo anal.

Alprostadil Recordati no tiene propiedades anticonceptivas. Se recomienda que las parejas que utilizan este medicamento usen anticonceptivos adecuados, si la pareja femenina está en edad fértil.

No existe información sobre los efectos de alprostadil al comienzo del embarazo en los niveles que reciben las parejas femeninas. Se debe utilizar un condón durante las relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, embarazada o en lactancia.

Solamente se ha investigado el uso del medicamento con condones fabricados con látex; en otros materiales no se podría excluir el posible riesgo de que se deteriore el condón.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética o farmacodinámica con Alprostadil Recordati. Dada la naturaleza del metabolismo (ver "Farmacocinética") las interacciones farmacológicas se consideran improbables.

#### Efecto de interacción

La seguridad y la eficacia de Alprostadil Recordati, no ha sido estudiada en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, especialmente para el tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE-5) o sildenafil, tadalafilo y vardenafilo. Por lo tanto, Alprostadil Recordati no debe utilizarse en combinación con los inhibidores de PDE-5. Puesto que tanto Alprostadil Recordati como los inhibidores de PDE-5 tienen efectos cardiovasculares, no puede excluirse un riesgo cardiovascular aumentado.

No se han realizado estudios de interacción de Alprostadil Recordati en combinación con implantes peneanos o relajantes del músculo liso, como papaverina, fármacos usados para inducir erecciones, como los fármacos alfa bloqueadores (p. ej., fentolamina, timoxamina por vía intracavernosa). Existe un riesgo de priapismo (erección dolorosa anormal prolongada) cuando se utiliza en combinación.

No se han realizado estudios de interacción de Alprostadil Recordati en combinación con simpaticomiméticos, descongestivos y supresores del apetito. Cuando se utiliza en combinación, podría haber una reducción del efecto de alprostadil (inhibición por interacción farmacológica).

No se han realizado estudios de interacción de Alprostadil Recordati en combinación con anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria. Cuando se utiliza en combinación, podría haber un aumento del riesgo de sangrado uretral, hematuria.

Los pacientes tratados de forma concomitante con fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos, podrían mostrar un riesgo incrementado de hipotensión, especialmente en los pacientes de edad avanzada.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de alprostadil en mujeres embarazadas. La exposición indirecta de alprostadil en mujeres es relativamente baja.

Los datos en animales con dosis más altas de alprostadil mostraron toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Las mujeres embarazadas no deben exponerse a este medicamento.

##### Lactancia

No se sabe si la exposición indirecta a alprostadil mediante Alprostadil Recordati puede conducir a una excreción significativa en leche materna. No se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia.

##### Fertilidad

En conejos machos, se observó la atrofia de los túbulos seminíferos de los testículos tras la dosificación repetida con formulaciones de Alprostadil Recordati conteniendo el excipiente DDAIP HCl (ver sección 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”). No se conoce si este medicamento tiene un efecto sobre la fertilidad masculina humana.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a que en raras ocasiones se ha informado de mareos y síncope (desfallecimientos) en los ensayos clínicos con Alprostadil Recordati, los pacientes deberán evitar actividades como la conducción de vehículos o las tareas peligrosas, donde pueden presentarse lesiones si ocurre un síncope dentro del plazo de 1 a 2 horas tras la administración del mismo.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en el tratamiento con Alprostadil Recordati se presentan en la siguiente tabla (Muy frecuentes  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ; poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ; raras  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ; muy raras  $<1/10.000$ ).

El priapismo (una erección que dura más de 4 horas) es un trastorno grave que requiere tratamiento médico inmediato.

Tabla 1 Reacciones adversas

<b>Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Hiperestesia

Trastornos vasculares*	Poco frecuentes	Mareos Síncope Hipotensión
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Dolor uretral
	Poco frecuentes	Estenosis uretral Inflamación del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Escozor peneano Dolor de pene Eritema peneano Dolor genital Molestias genitales Eritema genital Erección aumentada Prurito genital Edema de pene Balanitis Hormigueo peneano Pulsaciones en el pene Entumecimiento peneano  <u>En las parejas femeninas:</u> Sensación de escozor vulvovaginal Vaginitis
	Poco frecuentes	Prurito peneano Erupción genital Dolor de escroto Plenitud genital Rigidez excesiva Falta de sensación del pene Erección prolongada/priapismo  <u>En las parejas femeninas:</u> Prurito vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Dolor de la zona de aplicación

#### Poblaciones especiales

\* No existe una indicación clara de que alprostadil aumente el riesgo de efectos cardiovasculares, distintos a los efectos vasodilatadores, pero no puede excluirse que los pacientes con enfermedad subyacente/factores de riesgo presenten un riesgo aumentado en combinación con el aumento de la actividad sexual/física asociada con el uso de alprostadil (ver 4.3 y 4.4)

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello

permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

#### 4.9. Sobredosis

No se han notificado sobredosis con Alprostadil Recordati que requieran tratamiento. La sobredosis con este medicamento puede provocar hipotensión, síncope, mareos, dolor de pene y posible priapismo (erección rígida con duración > 4 horas). El priapismo puede provocar un deterioro permanente de la función eréctil. Los pacientes con sospecha de sobredosis que desarrollan estos síntomas deberán permanecer bajo supervisión médica hasta que los síntomas generalizados o locales se hayan resuelto.

Si se presenta una erección prolongada con duración de 4 o más horas, se debe aconsejar al paciente buscar ayuda médica. Se deben tomar las siguientes medidas:

- El paciente debe estar en posición supina o acostarse de lado. Aplicar una bolsa de hielo alternando durante dos minutos en cada una de las caras internas de los muslos superiores (esto produce un reflejo que ocasiona la apertura de las válvulas venosas). Si no hay una respuesta después de 10 minutos, interrumpa el tratamiento.
- Si este tratamiento es ineficaz y la rigidez de la erección ha durado más de 6 horas, se deberá realizar una aspiración peneana. Mediante el uso de una técnica aséptica, insertar una aguja mariposa de medida estándar 19-21 dentro del cuerpo cavernoso y aspirar entre 20-50 mililitros de sangre. Esto deberá desentumecer el pene. En caso necesario, el procedimiento podrá repetirse sobre el lado opuesto del pene.
- Si aún no se tiene éxito, se recomienda la inyección intracavernosa de un medicamento  $\alpha$ -adrenérgico. Aunque generalmente esté contraindicado la administración intrapeneana de un vasoconstrictor, no se aplicará para el tratamiento del priapismo, se aconseja tener precaución cuando se pone en práctica esta opción. Se deberá monitorizar la presión arterial y el pulso de forma continua durante este procedimiento. Se requiere precaución extrema en los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, hipertensión no controlada, isquemia cerebral y en los sujetos que toman inhibidores de monoaminooxidasa. En este último caso, se deben tener instalaciones disponibles para manejar una crisis hipertensiva.
- Se debe preparar una solución de 200  $\mu\text{g/ml}$  de fenilefrina y se deben inyectar 0,5 a 1,0 ml de la solución cada 5-10 minutos. Como alternativa, se puede utilizar una solución de 20  $\mu\text{g/ml}$  de adrenalina. En caso necesario, después de esto último se debe continuar además con una aspiración de la sangre a través de la misma aguja mariposa. La dosis máxima de fenilefrina debe ser de 1 mg o de 100  $\mu\text{g}$  de adrenalina (5 ml de la solución).
- Como alternativa, se puede utilizar metaraminol, pero debe tenerse en cuenta que se han comunicado crisis hipertensivas mortales. Si esto aún fracasa para resolver el priapismo, se debe remitir de inmediato al paciente para su manejo quirúrgico.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** fármacos usados en la disfunción eréctil Código ATC: G04BE01

#### Mecanismo de acción:

El alprostadil es químicamente idéntico a la prostaglandina  $E_1$ , cuyas acciones incluyen en los tejidos eréctiles del cuerpo cavernoso la vasodilatación de los vasos sanguíneos y el aumento en el flujo sanguíneo arterial venoso, que ocasiona la rigidez peneana.

Tras la aplicación de Alprostadil Recordati, el comienzo de la erección ocurre en el plazo de 5 a 30 minutos. El alprostadil tiene una semivida corta en el hombre y la mejora de las erecciones puede durar entre 1 y 2 horas tras la administración.

## Eficacia

La eficacia de Alprostadil Recordati se evaluó en pacientes con disfunción eréctil en dos estudios pivotaes de fase 3. Con respecto al placebo, se observó una mejora global estadísticamente significativa en los grupos de tratamiento con 100, 200 y 300 µg de alprostadil en cada una de las variables primarias de eficacia, es decir, el dominio de la función eréctil (EF, por sus siglas en inglés) de la escala IIEF (International Index of Erectile Function) y aumentaron el éxito en la penetración vaginal y la eyaculación. Además, hubo también mejoría global y significación estadística de los grupos de tratamiento en comparación con el placebo en muchas de las variables secundarias de eficacia, incluidos los otros dominios de la escala IIEF (función orgásmica, satisfacción coital y satisfacción global), Patient Self-Assessment of Erection (PSAE) y Global Assessment Questionnaire (GAQ).

## Eficacia en las subpoblaciones

En general, en las subpoblaciones se observó una mejoría similar a las del total de pacientes (pacientes diabéticos, cardíacos, prostatectomizados, hipertensos y pacientes que habían fracasado anteriormente en la terapia con Viagra) y dos grupos etarios ( $\leq 65$  y  $> 65$  años) en el dominio EF de la escala IIEF.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de la vía tópica. En un estudio farmacocinético, los pacientes con disfunción eréctil recibieron tratamiento con Alprostadil Recordati crema 100 mg en dosis de 100, 200 y 300 µg de alprostadil. Los niveles plasmáticos de PEG1 y de su metabolito PEG0, fueron bajos o indetectables en muchos de los sujetos en la mayoría de los tiempos de muestreo sanguíneo posteriores a la dosis y los parámetros farmacocinéticos no pudieron estimarse. Los valores de  $C_{max}$  y de AUC de la 15-ceto-PGE0 fueron bajos y mostraron un aumento menor del proporcional a la dosis en el intervalo entre 100 y 300 µg. Las concentraciones plasmáticas máximas de la 15-ceto-PGE0 se alcanzaron en el plazo de una hora tras la administración.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos medios (DE) para 15-ceto-PGE0

Parámetro	Placebo (N=5)	Alprostadil Recordati 100 µg (N=5)	Alprostadil Recordati 200 µg (N=5)	Alprostadil Recordati 300 µg (N=5)
AUC <sup>a</sup> (pg*h/mL)	388 (256)	439 (107)	504 (247)	960 (544)
$C_{max}$ (pg/mL)	23 (19)	202 (229)	120 (103)	332 (224)
$T_{max}$ (h)	6 (8)	0,6 (0,4)	1 (0,7)	0,7 (0,3)
$t_{1/2}$ (h)	4 (--) <sup>b</sup>	5 (3)	3 (1) <sup>c</sup>	6 (6)
<sup>a</sup> AUC es el área bajo la curva de concentración plasmática desde el tiempo cero hasta 24 horas <sup>b</sup> Solamente 1 sujeto tuvo suficientes datos para la estimación de la semivida. <sup>c</sup> Solamente 3 sujetos tuvieron suficientes datos para la estimación de la semivida. DE = desviación estándar				

### Distribución

Tras la administración de alprostadil en el meato y el glande, el alprostadil se absorbe rápidamente en el cuerpo esponjoso y el cuerpo cavernoso a través de los vasos colaterales. La cantidad restante pasa hacia la circulación pélvica venosa a través de las venas que drenan el cuerpo esponjoso.

### Biotransformación

Tras la administración tópica, la PGE1 se metaboliza rápidamente a 15-ceto-PGE1 de forma local mediante la oxidación enzimática del grupo 15-hidroxilo. La 15-ceto-PGE1 retiene solamente entre el 1% y el 2% de



la actividad biológica de la PGE1 y se reduce rápidamente a la forma del metabolito inactivo más abundante, 13, 14-dihidro, 15-ceto-PGE, que se depura principalmente en el riñón y el hígado.

### Eliminación

Tras la administración intravenosa de alprostadil marcado con tritio en hombres, el fármaco marcado desapareció rápidamente de la sangre en los primeros 10 minutos y tras una hora solo quedó en sangre una radiactividad de bajo nivel. Los metabolitos de alprostadil se eliminan principalmente en los riñones con aproximadamente el 90% de la dosis administrada por vía intravenosa eliminada en la orina dentro del plazo de 24 horas tras la administración. El resto se elimina en las heces. No hay evidencia de la retención tisular de alprostadil o de sus metabolitos tras la administración intravenosa.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Enfermedad pulmonar*

Los pacientes con enfermedad pulmonar podrían tener una capacidad disminuida para la depuración del fármaco. En pacientes con síndrome de distress respiratorio del adulto, la extracción pulmonar de PEG1 administrado por vía intravenosa se redujo en aproximadamente un 15% en comparación con un grupo control de pacientes con función respiratoria normal.

#### *Género*

No se han estudiado los efectos del género sobre la farmacocinética de Alprostadil Recordati ni se han realizado estudios farmacocinéticos en las parejas femeninas.

#### *Población geriátrica, pediátrica*

No se han estudiado los efectos de la edad sobre la farmacocinética de alprostadil tópico. Alprostadil Recordati no está indicado para su uso en niños o en individuos menores de 18 años de edad.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Alprostadil, DDAIP y Alprostadil Recordati (incluido DDAIP) no han mostrado potencial genotóxico. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con alprostadil o Alprostadil Recordati. Las evaluaciones a largo plazo de carcinogenicidad del excipiente, DDAIP, no encontraron formación de tumores con la administración tópica a ratones y la administración subcutánea en ratas. En el modelo de administración de DDAIP en ratones transgénicos Tg.AC se indujeron papilomas a una concentración de 1,0% y 2,5% (50 y 125 mg/kg/día) en hembras y machos, respectivamente. Es probable que este efecto no sea relevante en seres humanos, ya que probablemente es causado por irritación.

Alprostadil no tiene efectos sobre el recuento o la morfología de los espermatozoides. Sin embargo, el excipiente DDAIP ocasionó atrofia de los túbulos seminíferos de los testículos en conejos cuando se administró localmente en el glande a una concentración del 5% y un nivel de dosis de 2,5, 5, 10 mg/kg/día. No se pudo evaluar un efecto espermatotóxico directo del DDAIP y, por lo tanto, se no se conoce la relevancia relativa a una posible reducción en la fertilidad masculina en seres humanos. El DDAIP administrado subcutáneamente a ratas no tuvo efecto sobre la fertilidad.

Se ha demostrado que alprostadil es embriotóxico (peso fetal disminuido) cuando se administró como bolo subcutáneo en ratas preñadas en dosis bajas. En dosis altas provocó un incremento en las resorciones, redujo el número de fetos vivos, aumentó las incidencias de variaciones viscerales y esqueléticas, y malformaciones, y de la toxicidad materna. La administración intravaginal de la PGE1 en conejos preñados no ocasionó daños en los fetos.

Se realizaron estudios de toxicidad reproductiva con DDAIP tras la administración subcutánea en ratas y conejos. No se observaron efectos en ratas, pero en conejos se observó fetotoxicidad, incluyendo malformaciones, con dosis altas, probablemente atribuidas a toxicidad materna. No hubo efectos evidentes sobre el desarrollo posnatal en ratas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Agua purificada  
Etanol, anhidro  
Etil laureato  
Hidroxipropil goma guar  
Hidrocloreto de dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato  
Dihidrogenofosfato de potasio  
Hidróxido de sodio, para el ajuste del pH  
Ácido fosfórico, para el ajuste del pH

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

12 meses  
Una vez abierto, usar de inmediato, eliminar cualquier porción no utilizada.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).  
No congelar.  
El paciente puede mantener los sobres no abiertos fuera de la nevera, a una temperatura por debajo de 25 °C hasta 3 días antes del uso.  
Al final de este periodo, el producto debe eliminarse si no se utiliza.  
Conservar en el sobre original para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Alprostadil Recordati se suministra en sobres individuales que contienen un (1) envase AccuDose. Cada envase individual contiene 100 mg de crema. Alprostadil Recordati está disponible en cajas unitarias que contienen cuatro (4) envases. Los sobres se componen de laminado/película de aluminio. Los componentes del envase son polipropileno y polietileno.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Cada envase AccuDose de Alprostadil Recordati es de un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Recordati Ireland Ltd.  
Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork.  
Irlanda  
Tel +353 (0) 21 4379 400  
Fax +353 (0) 21 4379 2800

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

80156

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Noviembre 2015/Junio 2019

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2017