

MONOGRAPHIE

CAVERJECT* POUDRE STÉRILE

(alprostadil pour injection)

Flacons de 20 µg

Prostaglandine

Pfizer Canada Inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de préparation :
11 septembre 2003

N° de contrôle :086541

Mise à jour interne :
27 août 2004

* M.C. de de Pharmacia Enterprises S.A.
Pfizer Canada Inc., licencié
© Pfizer Canada Inc. 2003

MONOGRAPHIE
CAVERJECT*POUDRE STÉRILE
Alprostadil pour injection

Prostaglandine

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'alprostadil est une prostaglandine possédant diverses actions pharmacologiques, dont la vasodilatation et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, l'inhibition de la sécrétion gastrique et la stimulation du muscle lisse de l'intestin et de l'utérus.

L'administration intracaverneuse d'alprostadil à des hommes impuissants entraîne une érection au bout de 5 à 20 minutes. La durée de l'érection est proportionnelle à la dose. Le mécanisme de l'érection pénienne met en jeu une série complexe d'actions neuromusculaires. L'injection intracaverneuse d'alprostadil provoque la tumescence en augmentant le flux sanguin dans les corps caverneux par la relaxation du muscle lisse trabéculaire et la dilatation des artères caverneuses.

Chez la plupart des espèces animales étudiées, l'alprostadil a des effets relaxants sur les rétracteurs du pénis et sur les corps caverneux urétraux in vitro. L'alprostadil permet également de relaxer des préparations isolées de corps caverneux et spongieux humains, ainsi que des segments artériels caverneux préalablement contractés par la noradrénaline ou la $PGF_{2\alpha}$.

Chez le singe à queue de cochon (*Macaca nemestrina*), l'alprostadil a permis d'augmenter le flux sanguin dans les artères caverneuses in vivo. L'importance et la durée de la relaxation du muscle lisse caverneux dans ce modèle animal étaient proportionnelles à la dose.

Par ailleurs, la PGE₁ agit sur l'appareil cardiovasculaire, le système nerveux central (SNC), le système nerveux autonome, l'appareil respiratoire, l'appareil gastro-intestinal et le système hématopoïétique.

Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'alprostadil après injection intracaverneuse n'a pas été déterminée.

Distribution

Après l'injection intracaverneuse de 20 µg d'alprostadil, la concentration plasmatique périphérique moyenne d'alprostadil était de 89 pg/mL et de 102 pg/mL respectivement, 30 et 60 minutes après l'injection; ces concentrations n'étaient pas significativement plus élevées que le taux initial d'alprostadil endogène, qui était de 96 pg/mL. L'alprostadil se lie principalement à l'albumine plasmatique (81 %) et, à un moindre degré, à la fraction IV-4 de l' α -globuline (55 %). On n'a pas mis en évidence de liaison importante aux érythrocytes ni aux leucocytes.

Métabolisme

L'alprostadil est rapidement transformé en composés qui sont ensuite métabolisés avant d'être excrétés. Chez l'homme, environ 80 % de la PGE₁ sont métabolisés en un seul passage pulmonaire, principalement par oxydation *bêta* et *oméga*. Par conséquent, toute quantité d'alprostadil injectée dans les corps caverneux et passant dans la circulation générale est rapidement métabolisée. Cependant, la clairance pulmonaire de la PGE₁ peut être modifiée par des états pathologiques, tels que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ce qui entraîne une diminution du taux d'extraction pulmonaire.

Après l'administration intracaverneuse de 20 µg d'alprostadil, le taux périphérique du principal métabolite, la 15-oxo-13,14-dihydro-PGE₁, augmente pour atteindre son maximum à la 30^e minute, puis chute à son niveau initial à la 60^e minute.

Excrétion

Les métabolites de l'alprostadil sont éliminés essentiellement par les reins. L'excrétion urinaire d'une dose intraveineuse est pratiquement complète (90 %) dans les 24 heures suivant l'administration. Le reste est éliminé dans les selles. Il n'existe aucune preuve de rétention tissulaire de la PGE₁ ou de ses métabolites après l'administration intraveineuse.

Caractéristiques pharmacocinétiques dans des populations particulières

Personnes âgées

L'effet potentiel de l'âge sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alprostadil n'a pas été officiellement étudié. Des études portant sur des patients souffrant du SDRA ont montré que l'extraction pulmonaire moyenne d'alprostadil (\pm ET) chez 11 patients âgés de 65 ans ou plus (moyenne : 71 ± 6 ans) était de 72 ± 15 %, et de 65 ± 20 % chez 6 patients âgés de 35 ans ou moins (moyenne : 28 ± 5 ans).

Enfants

Les concentrations plasmatiques d'alprostadil ont été mesurées chez 10 nouveau-nés (âge gestationnel de 34 semaines pour 2 d'entre eux et de 38 à 40 semaines pour 8 autres) qui recevaient une perfusion intraveineuse d'alprostadil à un débit stable pour le traitement de malformations cardiaques sous-jacentes. Le débit de la perfusion d'alprostadil était de 5 à 50 ng/kg/min (médiane : 45 ng/kg/min), ce qui produisait des concentrations plasmatiques comprises entre 22 et 530 pg/mL (médiane : 56 pg/mL). La plage étendue des concentrations plasmatiques d'alprostadil chez les nouveau-nés reflète la variabilité importante de l'élimination d'alprostadil dans cette population de patients.

Sexe

L'influence du sexe sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alprostadil n'a pas été étudiée officiellement. Deux études ont permis de déterminer l'extraction pulmonaire de l'alprostadil après une

administration intraveineuse chez 23 patients souffrant de SDRA. L'extraction pulmonaire était de 66 % chez 17 patients et de 69 % chez 6 patientes, ce qui semble éliminer toute influence du sexe.

Ethnie

L'influence de l'appartenance ethnique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alprostadil n'a pas été évaluée officiellement.

Insuffisance rénale ou hépatique

Les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alprostadil n'ont pas été étudiés officiellement. Étant donné que la clairance systémique de l'alprostadil a lieu essentiellement lors du métabolisme du premier passage pulmonaire, on ne s'attend pas qu'une altération de la fonction rénale ou hépatique ait une influence importante sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alprostadil.

Maladie pulmonaire

Dans une étude, l'extraction pulmonaire de l'alprostadil après l'administration intraveineuse était réduite de 15 % chez les patients souffrant de SDRA (66 %) par rapport aux patients ayant une fonction respiratoire normale (78 %). Dans une autre étude portant sur 14 patients souffrant de SDRA ou à risque de SDRA, l'extraction pulmonaire moyenne de l'alprostadil était de 67 %, avec des extrêmes allant de 11 % (inférieure à la normale) à 90 % (normale).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CAVERJECT (alprostadil) est indiqué pour le traitement intracaverneux des troubles de l'érection d'origine nerveuse, vasculaire, psychogène ou mixte. CAVERJECT intracaverneux peut être un adjuvant utile à d'autres épreuves diagnostiques des troubles de l'érection.

CONTRE-INDICATIONS

CAVERJECT (alprostadil) est contre-indiqué dans les cas suivants :

1. Hypersensibilité connue à ce médicament.
2. Affection qui pourrait prédisposer au priapisme (anémie drépanocytaire, myélome multiple, leucémie).
3. Anomalies anatomiques du pénis (angulation, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie).
4. Port d'un implant pénien.

CAVERJECT ne doit pas être administré aux femmes ou aux enfants, ni **aux nouveau-nés**.

CAVERJECT ne doit pas être utilisé par les hommes chez qui l'activité sexuelle est déconseillée ou contre-indiquée.

MISES EN GARDE

On sait qu'une érection prolongée (de 4 à 6 heures) et (ou) un priapisme (plus de 6 heures) peut survenir après l'administration intracaverneuse de substances vasoactives, dont CAVERJECT (alprostadil). Lors des études cliniques, la fréquence d'érection prolongée était de 4 % et celle de priapisme, de 0,4 %.

Il faut signaler au patient qu'il doit avertir immédiatement son médecin ou, en l'absence de celui-ci, demander une aide médicale urgente en cas d'érection durant plus de 3 heures. Le traitement d'une érection prolongée ou d'un priapisme doit être effectué selon la pratique médicale établie (*voir Symptômes et traitement du surdosage*). Un priapisme non traité immédiatement peut causer des lésions tissulaires du pénis et une impuissance définitive.

Dans la majorité des cas, la détumescence survient spontanément. Afin de réduire au minimum le risque d'érection prolongée ou de priapisme, la dose de CAVERJECT doit être adaptée lentement, jusqu'à l'obtention de la dose efficace la plus faible (*voir Posologie et administration*).

PRÉCAUTIONS

Généralités

- a) Il faut diagnostiquer et traiter toute cause médicale sous-jacente curable des troubles de l'érection avant de mettre en route le traitement par CAVERJECT (alprostadil).

- b) Les résultats des études cliniques portant sur CAVERJECT indiquent que l'incidence globale de fibrose pénienne, y compris la maladie de La Peyronie, est de 3 % (55/1861). Dans une étude de longue durée (jusqu'à 18 mois) portant sur l'auto-injection, les auteurs ont signalé une incidence de fibrose de 7,8 % (53/683). Il est fortement recommandé aux médecins d'instaurer un suivi régulier, avec un examen soigneux du pénis, afin de déceler d'éventuels signes de fibrose pénienne. Le traitement par CAVERJECT doit être interrompu chez les patients présentant une angulation du pénis, une fibrose caverneuse ou la maladie de La Peyronie.

- c) Les patients prenant des anticoagulants, tels que la warfarine ou l'héparine, peuvent présenter une plus forte propension aux saignements après une injection intracaverneuse.

- d) L'injection de CAVERJECT peut provoquer un léger saignement au point d'injection (*voir Réactions indésirables - hématome, ecchymose, hémorragie*). Cela pourrait augmenter le risque de transmission entre les partenaires de maladies véhiculées par le sang.

- e) L'innocuité et l'efficacité d'associations de CAVERJECT à d'autres agents vasoactifs n'ont pas été étudiées de manière systématique. Par conséquent, ces associations sont déconseillées.

Interactions médicamenteuses

Le risque d'interactions pharmacocinétiques entre l'alprostadil et d'autres agents n'a pas été officiellement étudié.

Renseignements à fournir au patient

- a) Les patients qui suivent un traitement par auto-injection doivent être correctement formés sur la technique d'injection intracaverneuse et les mesures d'asepsie (*voir Renseignements destinés au consommateur*). Le médecin doit s'assurer que les patients ont les compétences et les connaissances nécessaires pour se faire des injections avant de mettre en route le traitement par auto-injection.
- b) La dose initiale doit être établie dans le cabinet du médecin. Celui-ci doit trouver la dose minimale nécessaire pour induire efficacement une érection pouvant durer jusqu'à 1 heure. Le patient peut s'attendre à avoir une érection dans les 5 à 20 minutes. Les patients qui suivent un traitement par auto-injection de CAVERJECT et qui ont besoin d'une adaptation de la dose, soit une augmentation soit une diminution, doivent consulter leur médecin au préalable. En général, les patients ne devraient pas utiliser CAVERJECT plus de 1 fois par jour, ni plus de 3 fois par semaine en respectant un délai d'au moins 24 heures entre les administrations.
- c) CAVERJECT est destiné à une « utilisation unique ». Les patients doivent mettre au rebut toute la solution restante après en avoir retiré la dose nécessaire. Il ne faut pas agiter la solution après l'avoir reconstituée.

- d) Toute solution CAVERJECT reconstituée en flacon qui semble trouble ou colorée ou qui contient des particules doit être mise au rebut.
- e) Les patients qui ont une érection de plus de 2 heures doivent tenter de la réduire en suivant les recommandations de leur médecin.
- f) Il faut avertir les patients des risques d'effets indésirables de CAVERJECT. La réaction indésirable la plus fréquente est une douleur pénienne légère à modérée après l'injection. Les patients doivent signaler au médecin toute douleur pénienne nouvelle, toute augmentation de l'intensité de la douleur, toute présence de nodules ou d'indurations tissulaires au niveau du pénis ou incurvation du pénis lorsqu'il est en érection. Comme pour toute injection, il existe un risque d'infection; aussi, les patients doivent signaler au médecin tous les cas de rougeur, de gonflement ou de sensibilité du pénis. Il faut insister auprès du patient sur l'importance de consultations médicales régulières pour évaluer l'innocuité et l'efficacité soutenues de CAVERJECT.

Le priapisme constitue une réaction indésirable grave possible du traitement intracaverneux. Aussi, il faut signaler au patient qu'il doit contacter son médecin immédiatement ou, en l'absence de celui-ci, demander une aide médicale d'urgence si son érection persiste au-delà de 3 heures.

- g) Dans des essais cliniques, l'administration concomitante d'antihypertenseurs, de diurétiques, d'antidiabétiques (y compris l'insuline) et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a eu aucun effet sur l'innocuité ou sur l'efficacité de CAVERJECT.
- h) L'administration intracaverneuse de CAVERJECT ne protège pas contre la propagation de maladies transmissibles sexuellement. Il faut conseiller au patient les mesures de protection appropriées contre

les maladies transmissibles sexuellement, y compris l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

- i) Il faut avertir le patient de ne pas réutiliser les aiguilles ni les seringues, et de ne pas les donner à d'autres personnes. De même, le patient ne doit permettre à personne d'autre d'utiliser ce médicament. Les patients doivent mettre au rebut les aiguilles, les seringues et les flacons utilisés en respectant les mesures de sécurité (*voir Renseignements destinés au consommateur*).
- j) Chaque emballage de CAVERJECT contient un guide d'administration pour le patient qui explique, étape par étape, la méthode de préparation et d'injection du produit. Il faut demander au patient de suivre soigneusement ce guide d'auto-injection.

Carcinogène, mutagène et atteinte de la fertilité

Aucune étude de cancérogénicité à long terme n'a été effectuée. Pendant les études de reproduction chez des rats, l'administration de doses d'alprostadil allant jusqu'à 0,2 mg/kg/jour (soit une dose 200 fois plus élevée que la dose habituellement utilisée chez l'homme) n'a pas causé de modification ni d'altération de la spermatogénèse. Une batterie de tests de mutagénicité, dont la mutation inverse sur bactéries (test d'Ames), l'éluion alcaline, le test du micronoyau de rat, l'échange de chromatides sœurs, le test de mutation directe sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO/HGPRT) et la synthèse non programmée d'ADN, n'ont pas mis en évidence de pouvoir mutagène (*voir Toxicologie*).

Une étude de 1 an portant sur les propriétés irritantes de CAVERJECT a été effectuée sur des singes cynomolgus mâles. Trois groupes de 5 animaux ont reçu des injections intracaverneuses bihebdomadaires d'un excipient ou d'alprostadil à raison de 3 ou de 8,25 µg par injection. Deux autres groupes de 6 singes ont reçu des injections d'alprostadil ou d'un excipient à raison de 8,25 µg/injection ou d'un excipient 2 fois par semaine tel que décrit précédemment, mais ont reçu en plus des doses multiples au cours des

semaines 44, 48 et 52. Après une période de récupération de 4 semaines, on a évalué l'état de 3 singes recevant l'excipient et de 3 autres recevant de l'alprostadil à la dose de 8,25 µg. On n'a pas noté de lésions des tissus péniens ou non péniens liées à l'alprostadil. On a considéré que l'irritation locale qui a été observée chez les singes témoins et chez les singes traités était due à la technique d'injection, et toutes les lésions se sont révélées réversibles. À la fin de la période de récupération de 4 semaines, les modifications histologiques au niveau du pénis avaient régressé (*voir Tolérance locale*).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Effets indésirables locaux

On trouvera ci-dessous les effets indésirables signalés au cours d'études comparatives et non comparatives, dont une étude non comparative d'une durée de 18 mois sur l'innocuité du produit.

Effet local (signalé dans au moins 1 % des cas)	N^{bre} (%) de patients (N = 1861)	
Douleur pénienne	696	(37)
Douleur après l'injection	580	(31)
Douleur au point d'injection	370	(20)
Érection prolongée (de 4 à 6 heures)	82	(4)
Fibrose pénienne ^a	55	(3)
Hématome au point d'injection	63	(3)
Troubles péniens ^b	46	(3)
Ecchymose au point d'injection	32	(2)
Éruption cutanée pénienne	21	(1)
Œdème pénien	18	(1)

^a Dont la fibrose généralisée ou profonde, la déviation/incurvation du pénis et la maladie de La Peyronie.

^b Dont l'engourdissement, les infections à levures, l'irritation, la sensibilité, le phimosis, le prurit, l'érythème, la fuite veineuse, la déchirure de la peau du pénis, des sensations anormales dans le pénis, une sensation de brûlure dans le pénis et des démangeaisons du gland du pénis.

Douleur pénienne

La douleur pénienne après l'administration intracaverneuse de CAVERJECT (alprostadil) a été signalée au moins 1 fois par 37 % des patients ayant participé à une étude clinique d'une durée allant jusqu'à 18 mois. Dans la majorité des cas, l'intensité de la douleur était cotée légère ou modérée. Trois pour cent des patients ont interrompu leur traitement pour cette raison. La fréquence de la douleur pénienne était de 2 % chez 294 patients qui ont reçu de 1 à 3 injections d'un placebo.

Érection prolongée/priapisme

Dans des études cliniques, l'érection prolongée était définie comme une érection durant de 4 à 6 heures; le priapisme était défini comme une érection durant au moins 6 heures (*voir Mises en garde*).

Hématome/ecchymose

La fréquence des hématomes et des ecchymoses était de 3 % et de 2 % respectivement. Dans la plupart des cas, on a considéré qu'une technique d'injection erronée en était la cause. Aussi est-il important de bien enseigner la technique d'auto-injection au patient afin de réduire au minimum le risque d'hématome et d'ecchymose (*voir Posologie et administration*).

Les effets locaux survenus chez moins de 1 % des patients comprennent : balanite, absence d'efficacité, hémorragie au point d'injection, inflammation au point d'injection, démangeaisons au point d'injection, réaction au point d'injection, gonflement au point d'injection, œdème au point d'injection, traumatisme, saignement urétral, troubles urétraux, hématome pénien, sensation de chaleur dans le pénis, priapisme (> 6 heures), engourdissement, infection à levures, irritation, sensibilité, phimosis, prurit, érythème, fuite veineuse, érection douloureuse et éjaculation anormale.

Effets indésirables systémiques

Les renseignements ci-dessous sur les effets indésirables systémiques proviennent de résultats d'études comparatives et non comparatives, dont une étude non comparative sur l'innocuité du produit, d'une durée de 18 mois.

Effet systémique^a par système organique^b (signalé par au moins 1 % des patients)^c	N^{bre} (%) de patients (N = 1861)	
ORGANISME ENTIER	245	(13)
Infection des voies respiratoires supérieures	76	(4)
Syndrome grippal	42	(2)
Céphalées	37	(2)
Traumatisme ^d	33	(2)
Douleur localisée ^e	32	(2)
Dorsalgies	22	(1)
Douleur abdominale localisée	10	(< 1)
APPAREIL RESPIRATOIRE	123	(7)
Sinusite	43	(2)
Congestion nasale	25	(1)
Toux	21	(1)
Bronchite	18	(1)
Pharyngite	16	(< 1)
APPAREIL UROGÉNITAL	121	(7)
Troubles prostatiques ^f	28	(2)
Infection des voies urinaires	16	(< 1)
Douleur testiculaire	16	(< 1)
Hématurie	10	(< 1)
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	80	(4)
Hypertension artérielle	39	(2)
SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	66	(4)
Étourdissements	22	(1)

APPAREIL DIGESTIF	86	(5)
Nausées	14	(< 1)
Absès dentaire	12	(< 1)
Diarrhée	11	(< 1)
Dyspepsie	11	(< 1)
PEAU ET ANNEXES CUTANÉES	49	(3)
Éruption cutanée	11	(< 1)

^a Nombre (%) de patients qui ont signalé l'effet indésirable; les patients qui ont signalé l'effet plus d'une fois n'ont été pris en compte qu'une seule fois.

^b Nombre (%) de patients qui ont signalé un effet relié au médicament au niveau d'un système organique; les patients qui ont signalé plus d'un effet au niveau du même système organique n'ont été pris en compte qu'une seule fois.

^c Les 294 patients qui ont reçu de 1 à 3 injections d'un placebo n'ont signalé aucun effet indésirable important.

^d Dont des lésions, des fractures, des abrasions, des lacérations, des luxations.

^e Dont des douleurs au niveau de diverses structures anatomiques autres que le point d'injection.

^f Dont la prostatite, la douleur, l'hypertrophie et l'augmentation de volume.

Les effets systémiques signalés par 1 % des patients et que les investigateurs ont considérés comme étant peut-être liés à l'administration de CAVERJECT comprennent : douleur testiculaire, troubles scrotaux, œdème scrotal, hématurie, troubles testiculaires, troubles de la miction, pollakiurie, douleur pelvienne, hypotension artérielle, vasodilatation, troubles vasculaires périphériques, extrasystoles supraventriculaires, réactions vasovagales, hypoesthésie, faiblesse non généralisée, transpiration profuse, éruption cutanée, prurit en dehors du point d'injection, néoplasie cutanée, nausées, sécheresse de la bouche, élévation de la créatininémie, crampes dans les jambes et mydriase.

Des modifications hémodynamiques, se manifestant par une baisse de la tension artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque, ont été observées pendant les études cliniques, surtout avec des doses dépassant 20 µg et 30 µg d'alprostadil respectivement, et semblaient proportionnelles à la dose. Toutefois, ces modifications étaient sans importance clinique; seulement 3 patients ont interrompu le traitement du fait d'une hypotension artérielle symptomatique.

CAVERJECT n'a eu aucun effet cliniquement important sur les résultats des analyses de sang et d'urine.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les signes de pharmacotoxicité de l'alprostadil sont similaires dans toutes les espèces animales et comprennent la dépression, le ramollissement des selles ou la diarrhée et l'accélération de la fréquence respiratoire. Chez la souris, la plus faible dose létale aiguë (DL₅₀) était de 12 mg/kg, c'est-à-dire 12 000 fois la dose maximale recommandée chez l'homme, qui est de 60 µg.

Chez l'homme, l'érection prolongée et (ou) le priapisme peuvent survenir après l'administration intracaverneuse de substances vasoactives.

Étant donné qu'il existe une relation entre la dose d'alprostadil injectée et la durée de l'érection, le médecin doit établir la plage des doses thérapeutiques en fonction de chaque patient au cours des premières visites d'apprentissage.

Le surdosage accidentel ou volontaire est la cause la plus fréquente des érections prolongées d'origine médicamenteuse. On n'a jamais observé de surdosage lors des essais cliniques sur CAVERJECT. En cas de surdosage par CAVERJECT, le patient doit rester sous surveillance médicale jusqu'à la disparition de tous les effets systémiques et (ou) la survenue de la détumescence pénienne. Il faut instaurer un traitement symptomatique approprié des réactions systémiques.

Il faut demander aux patients de signaler à leur médecin tous les cas d'érection persistant plus de 3 heures. Le traitement de l'érection prolongée/du priapisme doit être établi en fonction de la pratique médicale en cours. Les médecins peuvent mettre en route l'un des deux protocoles de détumescence suivants :

Protocoles de détumescence

1. Aspirer de 40 à 60 mL de sang de l'un des deux corps caverneux au moyen d'un tube *Vacutainer* comme pour un prélèvement sanguin. Utiliser les mêmes repères que pour l'injection intracaverneuse. La détumescence survient fréquemment pendant l'aspiration. Appliquer de la glace pendant 20 minutes après l'aspiration si l'érection persiste.

En cas d'échec de cette méthode,

2. Mettre le patient en position couchée sur le dos. Diluer 10 mg de phényléphrine dans 20 mL d'eau pour injection (0,05 %). Au moyen d'une seringue à insuline, injecter de 0,1 à 0,2 mL (de 50 à 100 µg) de la solution dans un corps caverneux toutes les 2 à 5 minutes jusqu'à l'obtention de la détumescence.

Parfois, le patient présentera une bradycardie et une hypertension artérielle transitoires après les injections de phényléphrine; c'est la raison pour laquelle il faut surveiller la tension artérielle et le pouls toutes les 10 minutes. Les patients à risque accru sont ceux qui souffrent de troubles du rythme cardiaque et de diabète. Il faut se reporter aux renseignements thérapeutiques de la phényléphrine avant de l'administrer.

Il est CONTRE-INDIQUÉ d'administrer cette substance aux patients sous inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO). Dans la majorité des cas, les patients réagissent favorablement à la phényléphrine, si elle est administrée dans les 12 heures suivant le début de l'érection.

3. Si toutes ces mesures n'aboutissent pas à la détumescence, le patient doit être adressé le plus tôt possible à un urologue, en particulier si l'érection dure depuis plusieurs heures. En l'absence de

traitement immédiat, le priapisme peut entraîner des lésions du tissu pénien et (ou) une impuissance définitive.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Administration

CAVERJECT (alprostadil) doit être administré par injection intracaverneuse directe. Il est conseillé d'utiliser une aiguille de ½ pouce et de calibre 27 à 30. CAVERJECT doit être injecté dans l'un des deux corps caverneux, le long d'une des faces dorso-latérales du tiers proximal du pénis. Il faut éviter de piquer les régions contenant des veines visibles. Il faut changer de région d'injection à chaque administration du produit (c.-à-d., utiliser un côté, puis l'autre). Dans chaque région, changer de point d'injection chaque fois et le nettoyer avec un tampon d'alcool.

Dose thérapeutique/efficace

Les doses initiales et les doses d'entretien recommandées dépendent de l'étiologie du trouble de l'érection. Dans tous les cas, la dose doit être adaptée à chaque patient par le médecin, qui doit toujours choisir la dose efficace la plus faible. Par dose efficace, on entend la dose qui permet d'obtenir une érection suffisante pour permettre le rapport sexuel et ne durant pas plus de 1 heure.

Voici les directives pour l'adaptation de la dose.

Adaptation initiale au cabinet du médecin

Troubles de l'érection d'origine vasculaire, psychogène ou mixte. Pour l'adaptation de la dose, on doit commencer à 2,5 µg d'alprostadil. En cas de réponse partielle, la dose peut être augmentée de 2,5 µg pour atteindre 5 µg, puis par paliers de 5 à 10 µg, en fonction de l'érection obtenue, jusqu'à ce que l'on atteigne la dose efficace (*voir Dose thérapeutique/efficace*). En l'absence de réponse après l'administration de la dose initiale de 2,5 µg, on peut administrer une deuxième dose de 7,5 µg, puis l'augmenter par paliers de 5 à 10 µg. Le patient doit rester au cabinet du médecin jusqu'à l'obtention d'une détumescence pénienne complète. Lorsqu'il n'y a pas de réponse thérapeutique, la dose suivante, plus élevée, peut être administrée dans l'heure qui suit. En cas de réponse, il faut attendre au moins 24 heures avant d'administrer la dose suivante.

Troubles de l'érection d'origine purement nerveuse. L'adaptation de la dose doit commencer à 1,25 µg d'alprostadil. On peut ensuite augmenter la dose de 1,25 µg pour atteindre 2,5 µg, puis de 2,5 µg pour atteindre 5 µg et, enfin, par paliers de 5 µg jusqu'à ce que l'on atteigne la dose efficace (*voir Dose thérapeutique/efficace*). Le patient doit rester au cabinet du médecin jusqu'à l'obtention d'une détumescence complète.

Lorsqu'il n'y a pas de réponse thérapeutique, la dose suivante, plus élevée, peut être administrée dans l'heure qui suit. En cas de réponse, il faut attendre au moins 24 heures avant d'administrer la dose suivante.

Dans une étude portant sur 579 patients, pour la plupart des personnes (56 %), l'adaptation de la dose s'est faite entre 5 et 20 µg. La dose moyenne à la fin de la phase d'adaptation était de 17,8 µg d'alprostadil.

Traitement d'entretien

L'injection initiale de CAVERJECT doit être effectuée par un professionnel de la santé ayant une formation médicale. Avant de mettre en route un traitement par auto-injection, le médecin doit s'assurer que le patient (ou sa partenaire) fait preuve de compétence en matière de technique d'injection et d'asepsie. On trouvera ci-joint une notice d'emploi destinée au patient (*voir Renseignements destinés au consommateur*).

La dose choisie pour le traitement d'entretien est établie pendant la phase d'adaptation au cabinet du médecin. La dose appropriée est la dose efficace la plus faible possible. La dose doit être réduite si l'érection dure plus de 1 heure, mais le médecin doit tenir compte des souhaits du patient pour déterminer la dose de l'auto-injection. Une érection durant plus de 3 heures doit être traitée comme une urgence médicale. Le patient ne doit pas adapter sa dose, si cela s'avère nécessaire, sans avis médical préalable. La dose doit être adaptée conformément aux directives mentionnées ci-dessus. Il est conseillé que le patient soit suivi régulièrement, à raison d'une consultation au moins tous les 3 mois, pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement.

Doses maximales recommandées

- La dose quotidienne ne doit pas dépasser 60 µg.
- NE JAMAIS s'administrer le produit plus de 1 fois par jour; JAMAIS plus de 3 fois par semaine, en respectant un délai d'au moins 24 heures entre 2 injections.
- Ne pas injecter CAVERJECT si le pénis est en érection.

Il n'existe pas de preuve de tolérance à CAVERJECT en utilisation prolongée. Le produit a fait l'objet d'une étude non comparative sur l'auto-injection qui a duré jusqu'à 6 mois. Au bout de 6 mois, la dose moyenne était de 20,7 µg.

Un flacon de CAVERJECT contient une seule dose. On doit suivre les instructions pour mettre au rebut, de façon appropriée, la seringue, l'aiguille et le flacon (*voir Renseignements destinés au consommateur*).

Dose pour l'épreuve diagnostique

Épreuve pharmacologique

On emploie une dose initiale de 2,5 µg, puis des ajustements par paliers de 2,5 µg. Il faut surveiller la survenue de l'érection après l'injection intracaverneuse de CAVERJECT.

Adjuvant aux épreuves de laboratoire

On emploie une seule dose de CAVERJECT suffisante pour induire une érection rigide. À utiliser avec l'écho-Doppler, l'épreuve d'élimination du ¹³³Xénon, la scintigraphie du phallus et l'artériographie pénienne, toutes des épreuves servant à visualiser et à évaluer la vascularisation du pénis.

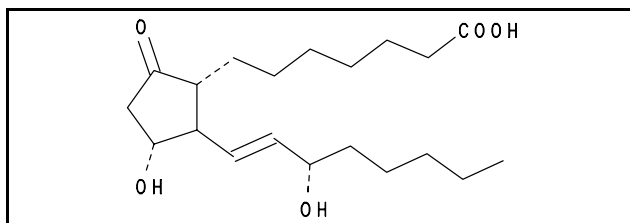
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**Substance médicamenteuse**

Dénomination commune : alprostadil (DCI; USAN; BAN; JAN)

Dénomination chimique : acide (13*E*,15*S*)-11 α ,15-dihydroxy-9-oxoprost-13- \acute{e} n-1-oïque

Formule moléculaire : C₂₀H₃₄O₅

Formule développée :



Masse moléculaire : 354,49

Description :

- poudre cristalline blanche ou blanchâtre, inodore
- point de fusion : de 115 à 116 °C
- constante de dissociation acide (K_a) : $1,1 \times 10^{-5}$
- solubilité : 80 μ g/mL dans de l'eau à 35 °C
- pH : 5,15 pour 52 μ g/mL d'alprostadil dans de l'eau dégazée à 23 °C
- coefficient de répartition huile de soja/eau : 0,7

Composition**CAVERJECT Poudre STÉRILE**

POUDRE STÉRILE Ingrédients	Flacon de 20 µg	
	Poudre sèche (par flacon)	Reconstituée (par mL)
Alprostadil	23,2 µg	20 µg
Monohydrate de lactose	193,8 mg	172 mg
Citrate de sodium dihydraté	53 µg	47 µg
Acide chlorhydrique à 10 %	Ajustement du pH	-
Hydroxyde de sodium à 10 %	Ajustement du pH	-

Diluant Ingrédients	Contenu par seringue (par mL)	Après reconstitution du flacon (par mL)
Alcool benzylique	9,45 mg	8,4 mg
Eau stérile pour injection	Autant qu'il est nécessaire	-

Stabilité et conservation**CAVERJECT Poudre STÉRILE**

La poudre stérile lyophilisée non reconstituée (flacons de 20 µg) doit être conservée à une température de 2 à 30 °C.

Solutions reconstituées

CAVERJECT POUDRE STÉRILE (alprostadil pour injection) est reconstitué par adjonction de 1 mL d'eau bactériostatique pour injection (EBPI). Après reconstitution, le volume de solution dans le flacon est d'environ 1,13 mL, ce qui permet l'injection de 1 mL de produit. Une petite quantité excédentaire d'alprostadil est ajoutée pour compenser la perte de produit due à l'adsorption aux parois du flacon et de la seringue. La solution résultante contient 20 µg/mL d'alprostadil, 172 mg/mL de lactose, 47 µg/mL de citrate de sodium et 8,4 mg/mL d'alcool benzylique. Aucune substance ne doit être injectée dans le flacon après la reconstitution du produit.

Utiliser la solution d'alprostadil immédiatement après l'avoir reconstituée. Ne pas la congeler. Toute solution d'apparence trouble ou colorée ou contenant des particules doit être mise au rebut.

Produits parentéraux (CAVERJECT POUDRE STÉRILE)

Quantité par flacon	Volume de diluant à ajouter	Concentration nominale
23,2 µg	1 mL EBPI	20 µg/mL

PRÉSENTATION

CAVERJECT POUDRE STÉRILE est offert en boîtes de 5 unités comprenant des flacons à dose unique de 20 µg de poudre stérile CAVERJECT.

Il est aussi offert en boîtes de 5 unités contenant des étuis de 20 µg de poudre stérile CAVERJECT.

Chaque étui contient : un flacon à dose unique de 20 µg de poudre stérile CAVERJECT, une seringue préremplie de 1 mL de diluant EBPI, une aiguille de calibre 27 de 0,5 pouce, 2 tampons d'alcool et

un guide d'administration destiné au patient. Ces étuis comportent un dispositif de verrouillage permettant de mettre leur contenu au rebut facilement et de façon sécuritaire après l'usage.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR*Causes et traitements de l'impuissance*

Il existe plusieurs causes d'impuissance, affection qu'on appelle *troubles de l'érection* en langage médical. Ces causes peuvent être des médicaments que vous prenez pour le traitement d'autres maladies, des troubles de la circulation sanguine dans le pénis, des lésions des nerfs, des problèmes émotifs, un excès de consommation de tabac ou d'alcool, la toxicomanie et des déséquilibres hormonaux.

L'impuissance est souvent due à plusieurs causes.

Parmi les traitements de l'impuissance, citons : le changement de médicament (si l'impuissance est due à un médicament que vous prenez), l'administration d'hormones, les injections dans le pénis, l'utilisation d'appareils médicaux qui permettent d'obtenir une érection, des interventions chirurgicales pour corriger les anomalies de la circulation sanguine dans le pénis, les implants péniens et le counseling psychothérapeutique. Votre médecin a choisi les injections de CAVERJECT (alprostadil) pour traiter vos problèmes d'impuissance. Votre médecin peut également vous informer des autres possibilités thérapeutiques. Vous ne devriez cesser de prendre aucun médicament d'ordonnance sans l'avis de votre médecin.

À propos de CAVERJECT

CAVERJECT est utilisé pour le traitement des hommes qui ne peuvent obtenir et (ou) maintenir une érection. CAVERJECT, poudre stérile qui contient de l'alprostadil, ne peut être administré sans ordonnance et doit être utilisé conformément aux instructions de votre médecin. Votre médecin peut également utiliser CAVERJECT pour déterminer la cause de votre impuissance (ou troubles de l'érection).

Les nerfs, les artères et les veines du pénis agissent ensemble pour provoquer une érection en réponse à une stimulation sexuelle visuelle ou physique. Les nerfs provoquent une relaxation de la musculature lisse du pénis et un élargissement des vaisseaux sanguins. Le sang est alors piégé dans le pénis, ce qui fait qu'il se durcit et se met en érection.

Quand CAVERJECT est injecté dans les espaces pleins de sang du pénis (corps caverneux), il provoque une relaxation de la musculature lisse du pénis. Cela permet d'augmenter le flux sanguin dans le pénis pour aboutir à une érection.

Quand doit-on utiliser CAVERJECT?

Vous pouvez utiliser CAVERJECT n'importe quand avant le rapport sexuel. CAVERJECT, injecté dans une région précise du pénis, devrait entraîner une érection au bout de 5 à 20 minutes. En injectant la dose prescrite par votre médecin, vous devriez obtenir une érection d'une durée allant jusqu'à 1 heure. Vous pouvez utiliser CAVERJECT aussi longtemps que votre médecin le jugera nécessaire. N'utilisez pas CAVERJECT plus de 1 fois par jour, ni plus de 3 fois par semaine, tout en respectant un délai d'au moins 24 heures entre 2 injections.

La meilleure dose pour VOUS

L'impuissance peut avoir diverses causes, qui ont été évaluées par votre médecin. La dose appropriée de CAVERJECT dépend de la nature de votre impuissance. Par ailleurs, certains patients sont plus sensibles aux effets de CAVERJECT que d'autres. C'est pourquoi votre médecin doit trouver la dose qui vous convient le mieux. Pour cela, il vous fera une première injection, puis augmentera lentement la dose des injections suivantes jusqu'à ce qu'il trouve la dose la plus faible qui entraîne une érection suffisante. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 60 µg.

Utilisation de CAVERJECT à domicile

Une fois que votre médecin aura trouvé la bonne dose, il fera les toutes premières injections dans son cabinet pour vous apprendre (ou pour que votre partenaire apprenne) la manière de pratiquer les injections sans danger et de manière hygiénique. Quand le médecin se sera assuré que vous êtes (ou que votre partenaire est) à l'aise avec la méthode d'injection (et que vous savez respecter les règles d'asepsie), vous pourrez commencer le traitement à domicile.

CAVERJECT est fourni avec tout ce dont vous avez besoin, y compris des instructions complètes et des illustrations pour vous aider.

Pendant le traitement, il pourrait être nécessaire d'adapter la dose. Ne diminuez ou n'augmentez JAMAIS la dose sans avoir consulté votre médecin. En fait, il est important que vous consultiez votre médecin au moins une fois tous les 3 mois pour qu'il s'assure que CAVERJECT est efficace et sans danger pour vous.

Qui NE DOIT PAS utiliser CAVERJECT?

Vous ne devez pas utiliser CAVERJECT si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients (monohydrate de lactose, citrate de sodium dihydraté, alcool benzylique) ou si vous avez une maladie telle que l'anémie drépanocytaire ou certains cancers (par exemple, myélome multiple ou leucémie) qui peuvent vous prédisposer à des érections douloureuses et excessivement longues, appelées *priapisme*.

CAVERJECT ne doit pas être utilisé par les hommes auxquels le médecin a déconseillé l'activité sexuelle.

N'utilisez pas CAVERJECT si vous portez une prothèse pénienne ou si vous avez une déformation du pénis (p. ex., angulation, fibrose, maladie de La Peyronie). Renseignez-vous auprès de votre médecin si vous n'êtes pas sûr que vous souffrez d'une de ces maladies.

CAVERJECT est destiné uniquement à l'utilisation par des HOMMES et ne doit pas être utilisé chez des femmes ou des enfants. CAVERJECT est uniquement conçu pour le traitement de l'impuissance.

N'utilisez pas CAVERJECT pour traiter une autre maladie.

Protégez-vous, protégez les autres

Conservez toujours les médicaments hors de la portée des enfants. Ne gardez pas les médicaments après leur date de péremption ni les médicaments dont vous n'avez plus besoin. N'utilisez pas ce médicament si la solution est trouble ou colorée ou si elle contient des particules.

CAVERJECT ne protège pas contre les maladies transmissibles sexuellement (y compris le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]). L'injection de CAVERJECT peut provoquer un petit saignement au point d'injection. Si vous êtes infecté par une maladie véhiculée par le sang, même un petit saignement

pourrait suffire à augmenter le risque de transmission de la maladie à votre ou vos partenaires. Prenez toujours des mesures de protection.

Ce que vous devez savoir AVANT d'utiliser CAVERJECT

Les substances comme CAVERJECT agissent sur les vaisseaux sanguins et peuvent, lorsqu'elles sont injectées directement dans les corps caverneux du pénis, provoquer des érections de longue durée qui peuvent être douloureuses et sensibles (priapisme). Il n'est pas « normal » que le pénis reste rigide pendant plus de 3 heures. Si cela vous arrive, c'est probablement que la dose injectée était trop forte.

Vous devez alors vous adresser à votre médecin immédiatement. Cette situation doit être traitée comme une urgence médicale.

Si vous prenez des médicaments qui diminuent la coagulation du sang, comme la warfarine ou l'héparine, vous pouvez avoir une ecchymose au point d'injection. Pour éviter ce phénomène, appliquez une pression sur le point d'injection avec votre pouce pendant 5 minutes.

Signalez à votre médecin les autres médicaments (en vente libre ou sur ordonnance) que vous prenez pendant votre traitement par CAVERJECT.

Il n'existe apparemment pas de traitement des troubles de l'érection par injection recourant à un mélange de plusieurs médicaments. De plus, on ne dispose pas de données sur l'efficacité et l'innocuité de telles associations médicamenteuses.

Que devez-vous faire si vous avez une érection prolongée?

Si vous avez une érection qui dure plus de 2 heures, vous pouvez essayer de la diminuer par des méthodes que vous suggérera votre médecin. N'attendez pas; il est plus facile de diminuer l'érection si vous la traitez rapidement. Des érections qui durent plus de 6 heures peuvent provoquer des lésions graves et définitives.

Si votre pénis reste rigide pendant plus de 3 heures, adressez-vous immédiatement à votre médecin ou au service des urgences. Inscrivez sur une feuille le nom du médicament, la dose et l'heure de l'injection et emportez cette feuille avec vous au service des urgences.

Réactions indésirables à CAVERJECT

L'effet indésirable le plus fréquent est une douleur légère ou modérée dans le pénis après l'injection ou pendant l'érection. Environ un tiers des patients souffrent de ce phénomène. D'autres patients peuvent présenter une « sensation de brûlure », un « malaise » ou une « sensation de tension » dans le pénis.

Parfois, vous pourrez avoir des bleus (hématome, ecchymose) au point d'injection. Ce phénomène est dû à une mauvaise technique d'injection plutôt qu'à un effet de CAVERJECT. Si cela vous arrive, demandez à votre médecin de revoir les instructions d'injection avec vous. Si vous appliquez une pression sur le point d'injection, vous diminuerez le risque de bleus.

Les autres effets indésirables locaux sont : fibrose (formation de tissu cicatriciel à l'intérieur du pénis), irritation, sensibilité, éruption cutanée sur le pénis et œdème du pénis (excès de liquide dans les tissus).

Plus rarement : douleur dans les testicules ou à la base du pénis, érythème (rougeur de la peau), bosses péniennes, sensibilité, éjaculation anormale, incurvation du pénis en érection, balanite (inflammation de

l'extrémité du pénis) et démangeaisons, enflure, inflammation ou saignement au point d'injection, blessures et saignement urétraux dus à une mauvaise technique d'injection.

Parmi les effets indésirables généraux rares : modifications de la tension artérielle, battements cardiaques irréguliers, accélération du pouls, étourdissements, maux de tête et évanouissements.

Si vous avez une de ces réactions anormales ou une réaction qui n'est pas mentionnée ci-dessus, n'hésitez pas à contacter votre médecin. Signalez-lui également si vous avez une maladie ou si vous prenez un médicament qui modifie la coagulation du sang.

Guide d'utilisation correcte de CAVERJECT Poudre STÉRILE

Les renseignements ci-dessous s'appliquent exclusivement à l'auto-injection de CAVERJECT Poudre STÉRILE (alprostadil pour injection).

NE PAS EMPLOYER CES MÉTHODES POUR L'ADMINISTRATION DE TOUT AUTRE MÉDICAMENT.

Ce guide ne vise pas à remplacer les conseils de votre médecin. Veuillez vous adresser à votre médecin pour tous renseignements complémentaires.

L'étui CAVERJECT contient suffisamment de médicament pour 1 injection. Le nombre d'étuis dont vous aurez besoin dépendra de la durée de votre traitement.

Matériel contenu dans l'étui CAVERJECT (voir l'illustration)

Chaque étui en plastique bleu contient les éléments suivants :

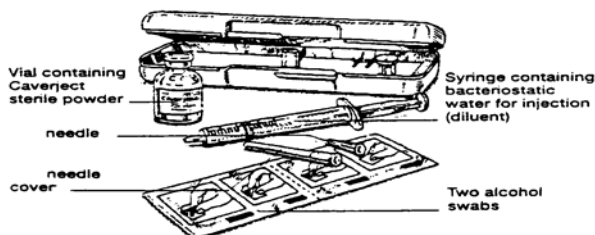
- Un flacon de 20 µg de poudre stérile CAVERJECT.
- Une seringue prête à l'emploi contenant de l'eau bactériostatique. Il s'agit d'eau stérile contenant un agent de conservation, que vous utiliserez pour dissoudre CAVERJECT. Cette solution ne contient pas de médicament actif. Vous utiliserez cette seringue, après y avoir fixé l'aiguille, pour vous injecter le médicament dans le pénis.
- Une aiguille de calibre 27 et de 0,5 pouce. Laissez le capuchon en plastique sur l'aiguille jusqu'à ce que vous soyez prêt pour l'injection.

- Deux tampons d'alcool. Il est important d'utiliser les tampons pour respecter les conditions d'hygiène et éviter toute infection.

Flacon contenant la poudre stérile Caverject

Aiguille

Capuchon



Seringue contenant de l'eau bactériostatique pour injection (diluant)

Deux tampons d'alcool

Conservation et manipulation

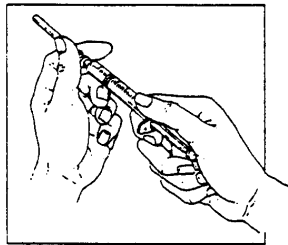
1. Vous pouvez conserver les flacons intacts de 20 µg de poudre stérile CAVERJECT à une température de 2 à 30 °C. Ne les congelez pas.
2. N'utilisez pas les flacons après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.
3. Une fois la poudre dissoute, la solution CAVERJECT doit être utilisée immédiatement. Ne congelez pas la solution.
4. N'utilisez chaque flacon que pour une seule injection. Mettez au rebut la solution restante. Reportez-vous à la section « Mise au rebut » à la fin du guide.

IMPORTANT : Si vous ne vous conformez pas aux mesures antiseptiques suivantes, vous risquez une infection.

5. Afin d'assurer la stérilité de la manipulation, ne contaminez jamais l'aiguille. L'aiguille et la seringue jetables ne nécessitent aucune stérilisation si l'emballage est intact.
6. **NE RÉUTILISEZ** ni les aiguilles ni les seringues. **NE DONNEZ** ni les seringues ni les aiguilles déjà utilisées à d'autres personnes.

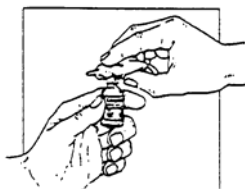
Méthode d'auto-injection**Préparation du médicament**

1. Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon.
2. Tirez sur la languette de l'emballage de l'aiguille pour mettre à nu l'extrémité inférieure de l'aiguille. Cette extrémité ne doit jamais entrer en contact avec une autre surface.
3. Maintenez le bout de la seringue vers le haut et retirez le capuchon en caoutchouc. Tout en maintenant d'une main la seringue tournée vers le haut, de l'autre main prenez l'aiguille par l'extrémité recouverte du capuchon.
4. Sans retirer le capuchon de l'aiguille, fixez son extrémité inférieure sur le bout de la seringue en la poussant vers le bas et en la vissant (voir l'illustration). Assurez-vous que l'aiguille s'ajuste parfaitement.



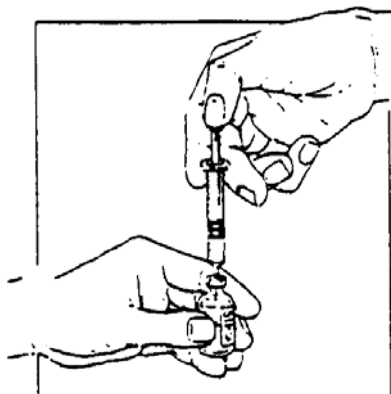
Fixation de l'aiguille sur la seringue

5. Retirez le capuchon en plastique du flacon.
6. Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon avec 1 des 2 tampons fournis (voir l'illustration). Jetez le tampon utilisé (vous aurez besoin de l'autre tampon plus tard).



Nettoyage du bouchon en caoutchouc du flacon

7. Ne tenez la seringue que par le cylindre. Retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille. L'aiguille ne doit pas entrer en contact avec une autre surface.
8. Tout en maintenant la seringue avec l'aiguille vers le haut, poussez sur le piston jusqu'à la marque 1 cc (mL) inscrite sur la seringue. (Ce faisant, vous retirez une légère quantité du contenu excédentaire de la seringue.)
9. Enfoncez l'aiguille dans le centre du bouchon du flacon. Poussez sur le piston de façon à injecter tout le contenu de la seringue (eau bactériostatique) dans le flacon (voir l'illustration).

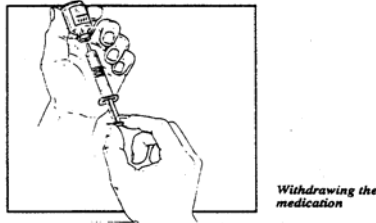


Injection de l'eau bactériostatique dans le flacon

Maintenez avec précaution l'ensemble seringue-flacon et mélangez doucement son contenu (sans le secouer) jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. **NE PAS UTILISER** le produit si la solution est trouble ou colorée ou si elle contient des particules.

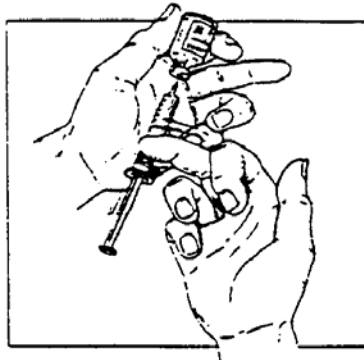
Prélèvement du médicament

1. Pour aspirer le médicament, retournez le flacon (et la seringue). Maintenez l'extrémité de l'aiguille en dessous du niveau du liquide. Ensuite, tirez lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce qu'il atteigne la marque prescrite par votre médecin.



Aspiration du médicament

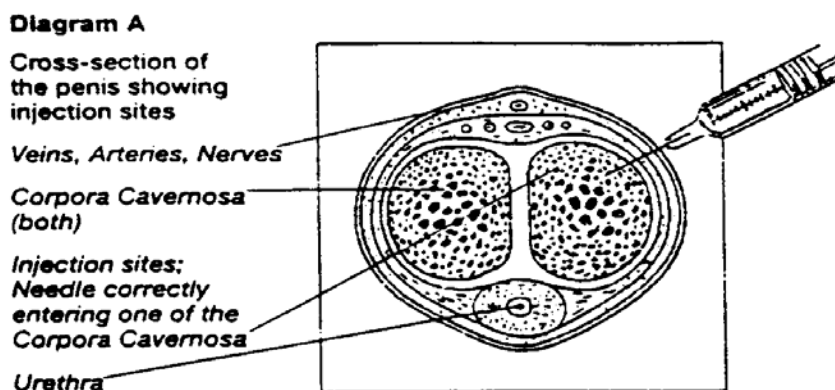
2. Si vous apercevez des bulles d'air dans la seringue, tapotez-la doucement pour les faire disparaître ou réinjectez la solution dans le flacon, puis aspirez lentement la solution de nouveau (voir l'illustration).



Tapotement de l'aiguille pour faire disparaître les bulles d'air

3. Retirez l'aiguille du flacon et replacez le capuchon sur l'aiguille avec précaution. **NE PERCEZ JAMAIS** le flacon plus de 1 fois; vous pourriez contaminer la solution.

Illustration A : Coupe transversale du pénis montrant les points d'injection



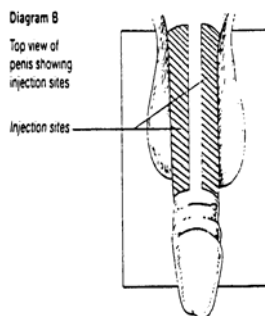
Veines, artères, nerfs

Corps caverneux (deux)

Points d'injection; insertion correcte de l'aiguille dans un des corps caverneux

Urètre

Illustration B : Vue de dessus du pénis montrant les points d'injection



Points d'injection (régions ombrées)

Auto-injection du médicament

Le médicament doit être injecté dans l'un des deux corps caverneux (tissu spongieux du pénis). Comme vous le voyez sur les illustrations A et B, les corps caverneux se trouvent de part et d'autre du pénis.

Respectez les instructions ci-dessous pour injecter correctement le médicament :

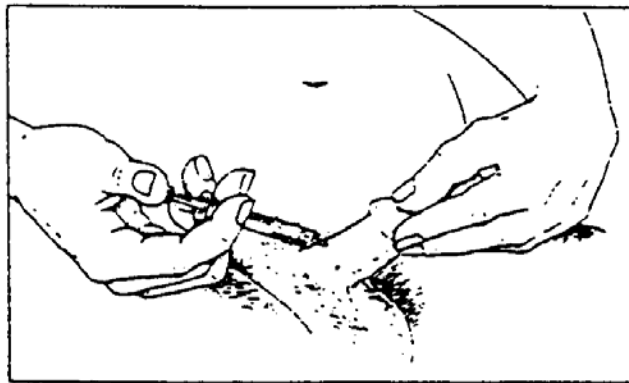
1. Faites l'injection en vous tenant assis, le dos droit ou légèrement incliné vers l'arrière, sous un bon éclairage.
2. Ne piquez que dans les régions indiquées sur les illustrations A et B. **N'INJECTEZ PAS** le médicament directement à l'extrémité (gland) ni en dessous du pénis. Alternez le côté de l'injection à chaque utilisation de CAVERJECT (par exemple, à droite pour la présente injection, à gauche la prochaine fois et ainsi de suite). Il faut également changer de point d'injection à chaque injection, à l'intérieur d'une même région.
3. Tenez le gland du pénis entre le pouce et l'index. Tendez bien le pénis vers l'avant et maintenez-le fermement contre la cuisse afin qu'il ne glisse pas. Si vous n'êtes pas circoncis, retirez le prépuce vers l'arrière pour bien vous assurer de la bonne position du point d'injection.
4. Nettoyez soigneusement la zone d'injection avec un nouveau tampon d'alcool. Mettez le tampon de côté, car vous en aurez encore besoin.
5. Tenez la seringue entre le pouce et l'index. Ne mettez pas votre pouce sur le piston. En tenant la seringue à angle droit (90 °) par rapport à votre pénis, piquez l'aiguille dans la peau (voir l'illustration). C'est une zone sensible et la piqûre peut être désagréable. Évitez de piquer dans une zone contenant des veines visibles.

Une fois que l'aiguille a percé la peau et que vous ressentez une résistance, poussez fermement sur l'aiguille jusqu'à ce que cette résistance cède, puis insérez toute l'aiguille d'une manière constante et continue.



Insertion de l'aiguille dans le point d'injection

6. Amenez votre pouce ou votre index sur le piston et poussez celui-ci. Injectez tout le contenu de la seringue lentement et régulièrement (voir l'illustration).



Injection du contenu de la seringue

7. Retirez l'aiguille du pénis et recouvrez-la de son capuchon. Serrez immédiatement les deux côtés du pénis et appliquez une pression sur le point d'injection avec le tampon d'alcool pendant environ 3 minutes. Si vous saignez, maintenez la pression jusqu'à ce que le saignement cesse.

Si vous respectez la dose prescrite par votre médecin, vous devriez être en érection de 5 à 20 minutes après l'injection.

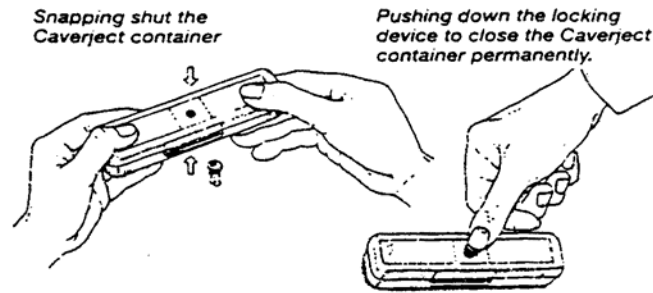
L'objectif du traitement est de provoquer une érection durant jusqu'à 1 heure. Si l'érection est très douloureuse (ou si elle persiste plus de 3 heures) ou si vous ressentez d'autres effets indésirables préoccupants, contactez immédiatement votre médecin.

Mise au rebut du matériel utilisé

Jetez toujours la seringue, l'aiguille, le flacon et les tampons utilisés en respectant les règles de sécurité.

Pour vous aider, nous avons conçu l'étui CAVERJECT de manière qu'il puisse servir d'unité jetable sécuritaire après avoir été verrouillé. (Toutefois, votre pharmacien peut vous fournir un contenant spécial pour la mise au rebut des seringues.)

Fermeture correcte de l'étui Caverject



Appuyez sur le dispositif de verrouillage pour fermer définitivement l'étui Caverject.

1. Retirez le fermoir en plastique rouge de son support à l'intérieur de l'étui. Mettez-le de côté.
2. Mettez la seringue, l'aiguille, le flacon et les compresses utilisés dans l'étui en plastique. Fermez-le de façon à entendre un déclic.
3. Retirez la partie centrale de l'étiquette CAVERJECT (zone perforée) pour faire apparaître le trou du dispositif de verrouillage.
4. Pour verrouiller l'étui, insérez le fermoir rouge dans le trou en poussant. L'étui est maintenant verrouillé.

REMARQUE : UNE FOIS VERROUILLÉ, L'ÉTUI CAVERJECT NE POURRA PLUS ÊTRE ROUVERT.

Vous pouvez à présent jeter la boîte sans danger. Étant donné son contenu, cet étui n'est pas recyclable.

NE LE METTEZ PAS dans une boîte de produits recyclables.

Pour tous renseignements complémentaires sur les avantages et les risques de l'utilisation de CAVERJECT, n'hésitez pas à vous adresser à votre médecin.

Caractéristiques pharmacodynamiques

La PGE₁ agit sur l'appareil cardiovasculaire, le système nerveux central (SNC), le système nerveux autonome, l'appareil respiratoire, l'appareil gastro-intestinal et le système hématopoïétique.

Appareil cardiovasculaire. L'administration intraveineuse de PGE₁ à des doses comprises entre 1 et 10 µg/kg diminue la pression artérielle de manière uniforme chez l'animal. Cette action dépressive est due à une diminution des résistances périphériques. Cet effet s'accompagne d'une augmentation du débit et de la fréquence cardiaques. L'action de la PGE₁ sur la circulation cérébrale est controversée. La PGE₁ administrée par voie intrapénienne entraîne un faible risque de modifications cardiovasculaires du fait de son très faible passage dans la circulation générale.

Système nerveux central. Les prostaglandines sont normalement présentes dans le SNC où elles exercent des effets puissants et variés. On connaît mal le mode d'action de ces molécules, mais il semble qu'il soit associé à une augmentation du taux d'AMPc. L'injection intraventriculaire de doses élevées chez l'animal (de 7 à 20 µg/kg chez le chat, de 25 à 50 µg/kg chez le singe) a un effet sédatif. La portée de cette action pharmacologique de la PGE₁ administrée par voie périphérique est douteuse, étant donné la quantité infime de PGE₁ arrivant au niveau du tissu nerveux. L'administration de PGE₁ dans l'hypothalamus provoque une élévation de la température corporelle.

Système nerveux autonome. Il semble que la PGE₁ inhibe la sécrétion de noradrénaline des terminaisons nerveuses adrénergiques, ainsi que les réponses effectrices résultant de la stimulation des nerfs adrénergiques.

En général, les réactions cholinergiques sont intensifiées par la PGE₁, sauf au niveau des muqueuses cardiaques et gastriques. Dans l'ensemble, la PGE₁ stimule le muscle lisse gastro-intestinal et inhibe les effets sympathomimétiques sur le muscle lisse.

Appareil respiratoire. L'administration de PGE₁ en aérosol diminue le tonus du muscle lisse bronchique chez l'homme et chez l'animal. Chez le chien, la perfusion de PGE₁ diminue la pression artérielle pulmonaire. Les effets de la PGE₁ sur le poumon sont brefs, car ce dernier la métabolise largement. Chez le cobaye et le chien, le premier passage pulmonaire permet d'éliminer 90 % de la PGE₁ circulante en quelques minutes.

Appareil gastro-intestinal. Chez le rat, le cobaye, le chat et le chien, la PGE₁ inhibe la sécrétion gastrique par effet direct sur la muqueuse, plutôt qu'en agissant sur le débit sanguin muqueux. En revanche, la PGE₁ stimule la sécrétion intestinale. La perfusion intra-artérielle de PGE₁ chez le chien (de 0,01 à 1 µg/min) et le chat (1 µg/min) diminue également la motilité jéjunale. L'administration intra-jéjunale de PGE₁ (0,9 µg/kg/min) chez l'homme inverse l'absorption nette d'eau et d'électrolytes. Toutefois, le rôle joué par les prostaglandines dans la diarrhée n'est pas établi. La PGE₁ n'a aucun effet sur la sécrétion salivaire chez le chien. Il ne semble pas que la PGE₁ ait un effet homogène sur la sécrétion d'insuline.

Système hématopoïétique. La PGE₁ inhibe fortement l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP dans le plasma du rat, du porc et de l'homme. Chez l'homme et l'animal, l'inhibition n'a pas lieu à des doses de 0,1 et 0,2 µg/kg/min.

Caractéristiques pharmacocinétiques

La PGE₁ est un composé naturel que l'on trouve dans de nombreux tissus et liquides de mammifères, dont le sperme de l'homme fertile. Le sort de la PGE₁ après injection intrapénienne ou intracaverneuse n'a pas été étudié chez l'animal de laboratoire; par contre, il a été largement étudié après l'administration systémique (intraveineuse) du produit. Voici une brève récapitulation des résultats.

Distribution

Distribution à partir du plasma. La PGE₁ est rapidement distribuée et métabolisée dans l'ensemble de l'organisme, à l'exception du SNC, où sa distribution est limitée. Le métabolisme de la PGE₁ lors d'un seul passage pulmonaire est important, d'environ 80 % chez l'homme, de 87 à 95 % chez le chien, de 90 % chez le chat et le lapin, de 88 % chez le rat et de 73 % chez l'agneau nouveau-né et jeune.

L'extraction pulmonaire de la PGE₁ chez l'homme est modifiée par certains états pathologiques; elle est diminuée (≈15 %) chez les patients souffrant du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La clairance pulmonaire chez ces patients varie en fonction du débit cardiaque et de la clairance intrinsèque. Chez l'animal, l'élimination plasmatique de la PGE₁ est également assurée par le foie et les reins et lors du passage dans les membres supérieurs et inférieurs.

Le principal métabolite circulant (plasmatique) de la PGE₁ chez l'homme, le rat et le chien est la 13,14-dihydro-15-oxoprostaglandine E₁. L'autre métabolite plasmatique important retrouvé chez le rat et le chien était la 15-oxoprostaglandine E₁. Ces deux métabolites n'ont pratiquement aucune activité biologique. On a démontré récemment l'existence d'un métabolite biologiquement actif, la 13,14-dihydro-PGE₁, chez des patients souffrant de maladie artérielle sténosante périphérique; ce métabolite abaisse la tension artérielle, relâche le muscle lisse et inhibe l'agrégation plaquettaire.

Distribution tissulaire. L'autoradiographie après l'administration de PGE₁ chez la souris et le rat indique que le produit s'accumule principalement dans le foie et les reins (concentrations les plus fortes) et, à un moindre degré, dans le tissu conjonctif et le myomètre, et moins encore dans le SNC. La rétention tissulaire de la PGE₁ ou de ses métabolites dans les poumons est très faible. Chez le rat, le foie élimine de 89 à 95 % de la PGE₁ en un seul passage, et une fraction importante des métabolites est excrétée dans la bile. Chez le chien, les reins métabolisent environ 40 % de la PGE₁ en un seul passage.

Liaison aux protéines. La PGE₁ se lie essentiellement à l'albumine plasmatique (81 %) et, dans une moindre mesure, à la fraction IV-4 de l' α -globuline (55 %), mais cette liaison est trop faible pour affecter la vitesse du métabolisme ou de l'excrétion de la PGE₁. On n'a pas mis en évidence de liaison aux érythrocytes ni aux leucocytes.

Métabolisme

Chez l'homme, le rat et le cobaye, le métabolisme de la PGE₁ fait intervenir au moins 5 réactions enzymatiques : a) la déshydrogénation du groupement hydroxy en C-15, b) la réduction de la double liaison trans en 13,14, c) une ou deux étapes de β -oxydation, d) une ω -oxydation et e) la réduction du groupement 9-oxo. Il existe en général de grandes similarités du métabolisme de la PGE₁ parmi les espèces animales. Le corps caverneux du pénis possède une importante activité de 15-hydroxyprostaglandine déshydrogénase (PGDH) qui pourrait jouer un rôle dans le contrôle de l'érection par son effet sur la concentration de prostaglandines dans le tissu caverneux. Le métabolisme local de la PGE₁ intrapénienne est attesté par le fait que la diminution de la concentration caverneuse de PGE₁ ne s'accompagne pas d'une augmentation de la concentration plasmatique au-delà du taux endogène. De plus, on n'observe pas de modifications biochimiques ou hémodynamiques notables après l'injection intracaverneuse de PGE₁.

Excrétion

Chez l'homme, le chien, le rat et le cobaye, la PGE₁ est éliminée principalement par le rein. L'excrétion urinaire de la PGE₁ et de ses métabolites est rapide et pratiquement complète en 24 heures. On ne retrouve pas de PGE₁ intacte dans l'urine. La plupart des métabolites urinaires sont plus polaires que la PGE₁, ce qui indique qu'il existe un métabolisme supplémentaire des deux métabolites plasmatiques majeurs. Le principal métabolite urinaire de la PGE₁ chez l'homme, correspondant à 10 à 30 % de la dose, est l'acide 11 α -hydroxy-9,15-dioxo-2,3,4,5-tétranorprostane-1,20-dioïque. Bien que seulement 3 métabolites urinaires supplémentaires aient été caractérisés chez l'homme, les sorts de la PGE₁ et de la PGE₂ sont similaires et on considère que les métabolites de la PGE₁ sont analogues à ceux de la PGE₂.

47
TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë		
Espèce	Voie d'administration	Estimation des valeurs de DL₅₀ (mg/kg) pour les 2 sexes
Souris	i.v.	96 (80 à 115)
Souris	i.v.	76 (66 à 88)
Souriceau nouveau-né	s.-c.	12 (10 à 14)
Souris adulte	s.-c.	76 (63 à 91)
Souris	s.-c.	49 (42 à 56)
Rat	i.v.	30 (26 à 34)
Rat	s.-c.	15 (13 à 17)
Raton nouveau-né	s.-c.	33 (29 à 39)
Rat	s.-c.	25 (22 à 29)
Chien	Intra-artérielle	Absence de toxicité à 0,5 µg/kg/min

Les signes cliniques habituels sont : dépression (inactivité), selles molles ou diarrhée et tachypnée (accélération de la fréquence respiratoire). Par conséquent, il a été démontré que l'alprostadil à forte dose met en danger les fonctions nerveuse, gastro-intestinale et respiratoire.

Toxicité à long terme				
Espèce	Dose d'alprostadil	Voie	Durée	Observations
Rat	150, 475, 1500 ng/kg/min	i.v.	30 j	léthargie, dilacérations, œdème de l'extrémité des membres, bouffées de chaleur, augmentation du volume des glandes de Zymbal et des glandes mammaires
Rat	0,5-2,2 mg/kg/j 1-2,5 mg/kg/j	s.-c.	7 j	prise de poids retardée, modifications de la consommation d'aliments et d'eau dose maximale tolérée : 1 à 1,5 mg/kg/j (administration prolongée)
Chien	32, 100, 320 ng/kg/min	i.v.	14 j	anorexie, dilacérations, activité déprimée, œdème, ptosis ↑ leucocytes, plaquettes, phosphatases alcalines, CPK ↓ érythrocytes, hémoglobine, hématocrite, calcium, albumine, glucose anémie normocytaire reliée au traitement
Chien	25, 80, 250 ng/kg/min	i.v.	30 j	anorexie, dilacérations, léthargie, œdème, néoformation d'os sous-périostial ↑ phosphatases alcalines, fibrinogène, hématocrite; ↓ ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), urée, calcium, albumine, glucose, protéines totales, hémoglobine, érythrocytes, éosinophiles Anémie normocytaire reliée au traitement
Chien	100 ng/kg/min	i.v.	30 j	hypertrophie des os des membres, œdème, néoformation osseuse, résorption et remodelage osseux
Singe	0,5, 1,0, 1,5 mg/kg	i.m.	8 j	vomissements, sialorrhée, dépression dose maximale tolérée : 1 mg/kg (administration prolongée)

Reproduction et tératologie

Jusqu'à la dose de 0,2 mg/kg/jour, l'alprostadil ne détériore ni ne modifie la spermatogenèse du rat; cette donnée peut être valablement transposée à l'homme avec une marge d'innocuité de 200 pour la fonction reproductive de ce dernier.

Mutagenicité

L'alprostadil a fait l'objet d'études approfondies de toxicologie génétique qui n'ont pas mis en évidence de potentiel de mutagenicité ou de toxicité génétique.

L'effet de l'alprostadil sur le taux de croissance de tumeurs transplantables a été étudié chez des souris recevant une perfusion intraveineuse continue de doses du médicament allant jusqu'à 16 µg/kg/min pendant 9,5 ou 10 jours. Cette étude n'a pas révélé d'effet du produit sur la croissance ou le potentiel malin d'adénocarcinomes du côlon ou des glandes mammaires.

Carcinogénicité

L'alprostadil n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité. Du fait de son administration de courte durée et de sa courte demi-vie biologique, de telles études n'ont pas semblé nécessaires.

Tolérance locale				
Espèce	Dose d'alprostadil	Voie	Durée	Observations
Rat	20, 40, 80 µg/mL	i.v.	Bolus	douleur proportionnelle à la concentration
Singe	3 µg/j (20 µg/mL)	i.c. [†]	3 x/sem., 14 j	élevures circonscrites au point d'injection, réaction légère de type corps étranger reliée à l'injection
Singe	9 µg/dose	i.c.	3 x/sem., 30 j	aucune lésion tissulaire pénienne ou extra-pénienne attribuable à la PGE ₁ , élevures circonscrites au point d'injection, réaction légère de type corps étranger reliée à l'injection - réversible
Singe	3, 9 µg/dose	i.c.	2 x/sem., 6 mois	aucune lésion tissulaire pénienne ou extra-pénienne attribuable à la PGE ₁ , élevures circonscrites, hématomes et saignements au point d'injection, réaction légère de type corps étranger reliée à l'injection - réversible
Singe	3, 8,25 µg/dose	i.c.	2 x/sem. (dont 3 doses 3 f.p.j.) 1 an	aucune lésion tissulaire pénienne ou systémique reliée au médicament, ecchymose et rougeur pénienne, élevures circonscrites, infiltration monocytaire et (ou) polynucléaire reliée à l'injection, prolifération localisée de tissu fibreux - réversible

[†]i.c. = intracaverneuse (intrapénienne)

RÉFÉRENCES

1. Hedlund H, Andersson K-E. Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *J Urol* 1985;134:1245-50.
2. Hedlund H, Andersson K-E, Fovaeus M, Holmquist F, Uskit T. Characterization of contraction-mediating prostanoid receptors in human penile erectile tissues. *J Urol* 1989;141:182-6.
3. Roy AC, Tan SM, Kottegoda SR, Ratnam SS. Ability of human corpora cavernosa muscle to generate prostaglandins and thromboxanes *in vitro*. *IRCS Med Sci* 1984;12:608-9.
4. Hamberg M, Samuelsson B. On the metabolism of prostaglandin E₁ and E₂ in man. *J Biol Chem* 1971; 246(22):6713-21.
5. Rosenkranz B, Fischer C, Boeynaems JM, Frolich JC. Metabolic disposition of prostaglandin E₁ in man. *Biochem Biophys Acta* 1983;750:231-6.
6. Aboseif SR, Breza J, Bosch RJLH, Bénard F, Stief CG, Dtackl W, et coll. Local and systemic effects of chronic intracavernous injection of papaverine, prostaglandin E₁ and saline in primates. *J Urol* 1989;142:403-8.
7. Hwang TI-S, Yang C-R, Ho WL, Chu H-W. Histopathological change of corpora cavernosa after long-term intracavernous injection. *Eur Urol* 1991;20:301-6.
8. Mahrt CR. U-10136 (Alprostadil; Prostaglandin E₁): One year intrapenile local irritation study in cynomolgus monkeys (Protocol 92-813). Upjohn Technical Report 7220-93-035, le 3 décembre 1993. (Données consignées, compagnie Upjohn du Canada)
9. Adaikan PG, Ratnam SS. Pharmacology of penile erection in humans. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1988;11:191-4.
10. Lue TF, editor. *World Book of Impotence*. UK: Smith-Gordon & Co. Ltd., 1992.
11. Porst H, VanAhlen H, Block TH, Halbig W, Hautmann R, Lochner-Ernst D, et coll. Intracavernous self-injection of prostaglandin E₁ in the therapy of erectile dysfunction. *VASA Suppl.* 1989;28:50-6.
12. Ishii N, Watanabe H, Irisawa C, Kikuchi Y, Kubota Y, Kawamura S, et coll. Intracavernous injection of prostaglandin E₁ for the treatment of erectile impotence. *J Urol* 1989;141:323-5.
13. Stackl W, Hasun R, Marberger M. The use of prostaglandin E₁ for diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *World J Urol* 1990;8:84-6.
14. Schramek P, Waldhauser M. Dose-dependent effect and side-effect of prostaglandin E₁ in erectile dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:567-71.
15. Schramek P, Dorninger R, Waldhauser M, Konecny P, Porpaczy P. Prostaglandin E₁ in erectile dysfunction: Efficiency and incidence of priapism. *Br J Urol* 1990;65:68-71.

16. Earle CM, Keogh EJ, Ker JK, Cherry DJ, Glatthaar C, Tulloch AGS, et coll. Intracavernosal injection therapy for impotence due to spinal cord injury. *Int J Impotence Res* 1990;2 Suppl. 2:297-8.
17. Ravnik-Oblak M, Oblak C, Vodusek DB, Kristl V, Zihel S. Intracavernous injection of prostaglandin E₁ in impotent diabetic men. *Int J Impotence Res* 1990;2:143-50.
18. Linet OI, Ogrinc FG. Long-term safety study with alprostadil sterile powder (Alprostadil S.Po.; prostaglandin E₁; PGE₁) in patients with erectile dysfunction (Protocol M/5650/0070). Upjohn Technical Report 9124-93-007, le 10 décembre 1993. (Données consignées, compagnie Upjohn du Canada)
19. Weber RE, Ogrinc FG, Hansen JP, Linet OI. Dose-escalating study with alprostadil sterile powder (prostaglandin E₁; PGE₁) in patients with erectile dysfunction of neurogenic origin secondary to spinal cord injury (Protocol M/5650/0087). Upjohn Technical Report 9124-93-009, le 29 novembre 1993. (Données consignées, compagnie Upjohn du Canada)