



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

*alprostadi*

**EDEX 10 microgrammes / 1 ml, poudre et solvant pour solution injectable (voie intracaverneuse)**

B/2 cartouches bicompartiment (CIP : 34009 343 158 0 0)

**EDEX 20 microgrammes / 1 ml, poudre et solvant pour solution injectable (voie intracaverneuse)**

B/2 cartouches bicompartiment (CIP : 34009 343 185 8 0)

Laboratoire UCB PHARMA

Code ATC	<b>G04BE01 (médicament utilisé dans les troubles de l'érection)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indication concernée	<b>« Induction pharmacologique de l'érection »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	16/04/1997 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception
Classification ATC	G Système génito-urinaire et hormone sexuelle G04 Médicaments urologiques G04B Médicaments urologiques G04BE Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection G04BE01 alprostadil

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 17/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 20/10/2010, la Commission a considéré que le SMR de EDEX était modéré dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indication thérapeutique

« Induction pharmacologique de l'érection »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1</sup>. Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique qui avait pour objectif d'évaluer la réhabilitation sexuelle avec alprostadil en injection intracaverneuse, chez des patients ayant eu une prostatectomie radicale.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR) couvrant la période du 08/06/2008 au 31/01/2011.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (Cf annexe). Elles concernent notamment les rubriques :

- « Posologie » : diminution de la posologie initiale,
- « Précautions d'emploi » : bonnes pratiques des injections,
- « Effets indésirables » : rajout d'effets indésirables, notamment fibrose au site d'injection,
- « Surdosage » : prise en charge du priapisme.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), EDEX a fait l'objet d'environ 41 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'insuffisance érectile et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>2,3</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20/10/2010, la place d'EDEX dans la stratégie thérapeutique a été modifiée.

---

<sup>1</sup> Yiou R et al. Sexual rehabilitation and penile pain associated with intracavernous alprostadil after radical prostatectomy. J Sex Med. 2011; 8: 575-82

<sup>2</sup> Association Interdisciplinaire post Universitaire de Sexologie. Recommandations aux médecins généralistes pour la prise en charge de première intention de la dysfonction érectile, actualisées en 2010  
Disponibles en ligne : <http://www.aihus.fr/prod/data/aihus/vie/recommandationsauxmedecins2010.pdf>

<sup>3</sup> Hatzimouratidis K et al. Erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology. Update March 2013

Disponibles en ligne : [http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction_LR.pdf)

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20/10/2010 doivent être modifiées.

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les troubles de l'érection altèrent de façon marquée la qualité de vie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et prises en charge : les autres spécialités à base d'alprostadil administrées par voie intra-urétrale ou par voie topique.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2<sup>ième</sup> intention, en cas d'échec ou de contre-indication aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 oraux (sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EDEX reste modéré dans le traitement de l'insuffisance érectile.

### 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux en cas de dysfonction érectile marquée (absence d'érection ou érection ne permettant pas un rapport sexuel) chez les patients souffrant de :

- paraplégie traumatique ;
- traumatisme du bassin compliqué de troubles urinaires ;
- séquelles chirurgicales (anévrisme de l'aorte ; prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colo-rectale) ;
- séquelles radiothérapeutiques ;
- séquelles du priapisme ;
- neuropathies diabétiques avérées ;
- sclérose en plaques.

▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

#### ▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## ANNEXE : TABLEAU DES MODIFICATIONS DE RCP

Ancienne version	Nouvelle version : 23 novembre 2015
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><b>Posologie</b></p> <p>La posologie est strictement individuelle et doit être déterminée au préalable par un test.</p> <p>La dose initiale est de 5 µg.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><b>Posologie</b></p> <p>La posologie est strictement individuelle et doit être déterminée au préalable par un test.</p> <p>La dose initiale est de <del>5</del>-2,5µg.</p>
<p>4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi</p> <p><b>Mises en garde</b></p> <p><b>NE PAS UTILISER PAR VOIE IV OU IM.</b></p> <p>Les causes médicales sous-jacentes d'un dysfonctionnement érectile doivent être diagnostiquées et traitées avant l'instauration du traitement par Edex.</p> <p>Edex peut provoquer une érection prolongée voire un priapisme, une fibrose des corps caverneux, des douleurs.</p> <p>Le patient sera prévenu qu'en cas d'érection rigide prolongée de plus de 3 heures, il est indispensable de contacter le médecin traitant afin qu'un traitement adapté puisse être mis en place.</p> <p>Pour minimiser le risque, sélectionner la dose minimale efficace et prévenir le patient qu'en cas d'érection persistante au-delà de 3 heures, il doit alerter immédiatement son médecin traitant, ou, si celui-ci n'est pas disponible, qu'il recherche une assistance médicale immédiate. Le traitement du priapisme doit être conforme à la pratique médicale établie et doit être instauré au plus tard dans les 6 heures (voir rubrique 4.9 surdosage).</p> <p>Il sera vivement recommandé au patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de conserver sur lui le numéro de téléphone du praticien en charge de ce traitement ;</li> <li>• de faire un apprentissage dans un centre spécialisé en cas d'utilisation en auto-injection.</li> </ul> <p>Il est conseillé d'éviter l'utilisation d'Edex chez les patients ayant présenté un</p>	<p>4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi</p> <p><b>Mises en garde</b></p> <p><b>NE PAS UTILISER PAR VOIE IV OU IM.</b></p> <p>Les causes médicales sous-jacentes d'un dysfonctionnement érectile doivent être diagnostiquées et traitées avant l'instauration du traitement par Edex.</p> <p><a href="#"><u>À ce jour, il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients de moins de 18 ans ou âgés de plus de 80 ans. Le médecin doit soigneusement sélectionner les patients étant susceptibles d'utiliser le traitement par auto-injection.</u></a></p> <p><a href="#"><u>Une évaluation critique du bénéfice-risque est nécessaire avant l'utilisation d'Edex.</u></a></p> <p>Après les dix premières injections, et par la suite à intervalles réguliers, le médecin évaluera à nouveau le traitement pour rechercher en particulier des effets indésirables locaux et procéder à un éventuel ajustement de la posologie.</p> <p>Il convient d'interdire au patient d'augmenter sa dose individuelle de son propre chef.</p> <p>Edex peut provoquer une érection prolongée voire un priapisme, une fibrose des corps caverneux, des douleurs.</p> <p>Le patient sera prévenu qu'en cas d'érection rigide prolongée de plus de 3 heures, il est indispensable de contacter le médecin traitant afin qu'un traitement adapté puisse être mis en place.</p> <p>Pour minimiser le risque, sélectionner la dose minimale efficace et prévenir le patient qu'en cas d'érection persistante au-delà de 3 heures, il doit alerter immédiatement son médecin traitant, ou, si celui-ci n'est pas disponible, qu'il</p>

accident cardio-vasculaire dans les trois mois précédents et dont l'état cardio-vasculaire n'est pas stabilisé.

recherche une assistance médicale immédiate. Le traitement du priapisme doit être conforme à la pratique médicale établie [et ne doit pas être retardé de plus de 6 heures doit être instauré au plus tard dans les 6 heures](#) (voir rubrique 4.9 surdosage).

[Il existe des risques lors de l'utilisation de médicaments alpha-adrénergiques pour traiter les érections prolongées chez des patients souffrant de troubles cardiovasculaires ou recevant des IMAO.](#)

[Une érection prolongée de plus de 3 heures peut être dangereuse.](#)

Il sera donc vivement recommandé au patient :

- de conserver sur lui le numéro de téléphone du praticien en charge de ce traitement ;
- de faire un apprentissage dans un centre spécialisé en cas d'utilisation en auto-injection.

[Une érection prolongée peut endommager les tissus érectiles du pénis et entraîner un dysfonctionnement érectile irréversible.](#)

### **Précautions d'emploi**

Une érection douloureuse est davantage susceptible de se produire chez les patients présentant une déformation anatomique du pénis comme : une angulation pénienne, un phimosis, une fibrose des corps caverneux, une maladie de la Peyronie ou des plaques. Une fibrose pénienne y compris une angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux, des nodules fibreux et une maladie de la Peyronie peuvent survenir à la suite d'une injection intracaverneuse d'Edex.

L'incidence de la fibrose peut augmenter avec la durée d'utilisation.

Un suivi régulier du patient, comprenant un examen minutieux du pénis à la recherche de signes de fibrose pénienne ou de maladie de la Peyronie, est fortement recommandé.

L'utilisation d'Edex doit être interrompue chez les patients développant une angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux ou une maladie de la Peyronie.

Les patients ayant des troubles de la coagulation sont à surveiller plus

Il est conseillé d'éviter l'utilisation d'Edex chez les patients ayant présenté un accident cardio-vasculaire dans les trois mois précédents et dont l'état cardio-vasculaire n'est pas stabilisé.

### **Précautions d'emploi**

Une érection douloureuse est davantage susceptible de se produire chez les patients présentant une déformation anatomique du pénis comme : une angulation pénienne, un phimosis, une fibrose des corps caverneux, une maladie de la Peyronie ou des plaques. Une fibrose pénienne y compris une angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux, des nodules fibreux et une maladie de la Peyronie peuvent survenir à la suite d'une injection intracaverneuse d'Edex.

[Le risque de survenue d'une fibrose peut augmenter](#) avec l'allongement de la durée d'utilisation.

Un suivi régulier du patient, comprenant un examen minutieux du pénis à la recherche de signes de fibrose pénienne ou de maladie de la Peyronie, est fortement recommandé.

L'utilisation d'Edex doit être interrompue chez les patients développant une angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux ou une maladie de la Peyronie.

particulièrement sur le plan biologique et au niveau local.

Les patients traités par anticoagulant de type warfarine ou héparine peuvent présenter une tendance accrue au saignement après injection intra-caverneuse.

On conseillera au patient d'exercer une pression suffisante sur le point d'injection.

Chez les patients atteints de maladie du sang contagieuse, ceci pourrait entraîner une augmentation de la transmission de la maladie à leur partenaire.

Edex devra être utilisé avec prudence en cas d'antécédents d'accident ischémique transitoire ou en cas de troubles cardiovasculaires instables.

Edex n'est pas destiné à être associé à un autre traitement de la dysfonction érectile (voir aussi rubrique 4.5).

Le risque d'un usage abusif d'Edex devra être pris en considération en cas d'antécédent de trouble psychiatrique ou de toxicomanie.

Les stimulations sexuelles et les rapports sexuels peuvent entraîner des événements cardiaques et pulmonaires chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque congestive ou de maladie pulmonaire. Ces patients, lorsqu'ils utilisent Edex, doivent pratiquer les activités sexuelles avec prudence.

Après les dix premières injections, et par la suite à intervalles réguliers, le médecin évaluera à nouveau le traitement pour rechercher en particulier des effets indésirables locaux et procéder à un éventuel ajustement de la posologie.

Il convient d'interdire au patient d'augmenter sa dose individuelle de son propre chef.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par cartouche administrée, c'est-à-dire sans « sodium ».

Les patients ayant des troubles de la coagulation ~~ont à surveiller plus particulièrement sur le plan biologique et au niveau local~~ et les patients traités par anticoagulant de type warfarine ou héparine peuvent présenter une tendance accrue au saignement après injection intra-caverneuse.

Si alprostadil est destiné à des patients présentant une altération de la coagulation, un désordre de la fonction thrombocytaire, ou traités par un médicament anticoagulant, anti-plaquettaire ou thrombolytique, le médecin traitant devra soigneusement les sélectionner.

Les paramètres de coagulation doivent être surveillés attentivement.

Le médecin devra soigneusement éduquer son patient sur les risques encourus et lui conseillera de comprimer le point d'injection avec un coton pendant une période suffisamment longue après l'injection intra-caverneuse.

Chez les patients atteints de maladie du sang contagieuse, ceci pourrait entraîner une augmentation de la transmission de la maladie à leur partenaire.

~~On conseillera au patient d'exercer une pression suffisante sur le point d'injection.~~

Edex devra être utilisé avec prudence en cas d'antécédents d'accident ischémique transitoire ou en cas de troubles cardiovasculaires instables, et chez les patients présentant des facteurs de risque d'accidents vasculaires cérébraux tels que l'hypertension artérielle.

Les stimulations sexuelles et les rapports sexuels peuvent entraîner des événements cardiaques et pulmonaires chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque congestive, malformation cardiaque ou maladie pulmonaire. Ces patients, lorsqu'ils utilisent Edex, doivent pratiquer les activités sexuelles avec prudence. Avant le début du traitement, ces patients doivent être examinés par un cardiologue et avoir effectué un test d'effort.

Edex n'est pas destiné à être associé à un autre traitement de la dysfonction érectile (voir aussi rubrique 4.5).

Les effets d'une administration combinée d'alprostadil avec d'autres médicaments de la dysfonction érectile administrés par voie orale, intra-urétrale ou topique, sont actuellement inconnus.

Le risque d'un usage abusif d'Edex devra être pris en considération en cas d'antécédent de trouble psychiatrique ou de toxicomanie.

L'injection doit être pratiquée dans de bonnes conditions d'hygiène pour éviter toute infection.

Lorsque la capacité d'un patient à effectuer ses auto-injections est limitée, par exemple, par réduction de ses capacités manuelles, par un trouble visuel important, ou une obésité prononcée, son partenaire peut apprendre à faire les injections.

Les injections défectueuses : injection sous-cutanée ou faite à un autre endroit du pénis que celui indiqué, doivent être évitées.

En cas d'utilisation excessive, par exemple à une fréquence supérieure à celle recommandée, un risque accru de cicatrices du pénis ne peut pas être exclue.

L'utilisation d'alprostadil par voie intracaverneuse ne protège pas de la transmission des maladies sexuellement transmissibles (MST).

Les personnes qui utilisent l'alprostadil devraient être informées des mesures préventives nécessaires pour éviter la propagation des MST, y compris du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Alprostadil n'interfère pas avec l'éjaculation et la fertilité.

Le sperme humain contient du PGE1, mais une quantité supplémentaire peut être présente en raison de l'administration d'alprostadil. C'est pourquoi, une contraception appropriée est recommandée si le partenaire est une femme en âge de procréer (voir rubrique 4.6. Grossesse et allaitement).

Aussi, alprostadil ne doit pas être utilisé pour des rapports sexuels sans préservatif avec une femme enceinte. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par cartouche administrée, c'est-à-dire sans « sodium ».

#### 4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

##### **Association faisant l'objet de précautions d'emploi**

Les patients traités par un anticoagulant de type warfarine ou héparine, ou par un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire peuvent présenter une tendance accrue au saignement en raison de l'activité anti-agrégante plaquettaire d'Edex.

Les effets de l'association d'Edex avec d'autres traitements de la dysfonction érectile (par exemple sildenafil) ou d'autres médicaments inducteurs d'érection (par exemple papavérine et anti-adrénergique alpha) n'ont pas fait l'objet d'études formelles. De telles substances ne doivent pas être utilisées en association avec Edex en raison du risque d'érection prolongée et/ou de

#### 4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

##### **Association faisant l'objet de précautions d'emploi**

Les patients atteints d'un trouble de la coagulation ou traités par un anticoagulant de type warfarine ou héparine, ou par un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire peuvent présenter une tendance accrue au saignement en raison de l'activité anti-agrégante plaquettaire d'Edex. et doivent faire l'objet d'une surveillance spéciale. Ils doivent s'assurer de comprimer fortement le point d'injection après avoir retiré l'aiguille.

Les effets de l'association d'Edex avec d'autres traitements de la dysfonction érectile (par exemple sildenafil) ou d'autres médicaments inducteurs d'érection (par exemple papavérine et anti-adrénergique alpha) n'ont pas fait l'objet d'études formelles. De telles substances ne doivent pas être utilisées en association avec Edex en raison du risque d'érection prolongée. ~~et/ou de~~

priapisme.

#### **Associations à prendre en compte**

Une potentialisation des effets des produits vasodilatateurs et/ou antihypertenseurs est possible.

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet d'Edex.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

Les indications thérapeutiques de ce produit ne concernent pas la femme.

Cependant, en raison du passage de l'alprostadil dans le sperme et le liquide séminal, le traitement devra être évité chez un patient dont la partenaire est enceinte ou susceptible de l'être.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Edex ne devrait pas avoir d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Affection du système nerveux**

*Peu fréquent :*

*Choc vagal, hypoesthésie, hyperesthésie, pré-syncope*

*Fréquence indéterminée :*

*Étourdissements, céphalée*

##### **Affections cardiaques:**

*Peu fréquent: Extrasystoles supraventriculaires*

##### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

*Peu fréquent:*

priapisme.

#### **Associations à prendre en compte**

Une potentialisation des effets des produits vasodilatateurs et/ou antihypertenseurs est possible.

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet d'Edex.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

Les indications thérapeutiques de ce produit ne concernent pas la femme.

Cependant, en raison du passage de l'alprostadil dans le sperme et le liquide séminal, le traitement devra être évité chez un patient dont la partenaire est enceinte ou susceptible de l'être, ou un préservatif doit être utilisé pour éviter une irritation vaginale, un risque d'accouchement prématuré ou un risque pour le fœtus.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Dans certains cas, alprostadil peut entraîner une baisse transitoire de la pression artérielle suivie d'une altération de la réactivité. ~~Edex ne devrait pas avoir d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.~~

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Affection du système nerveux**

*Peu fréquent :*

Céphalées, ~~Choc~~ *vagal,* *hypoesthésie,* *hyperesthésie,* *pré-syncope*

Rare : étourdissements

Fréquence indéterminée :

Amnésie, accident vasculaire cérébral ~~Étourdissements,~~ *céphalée*

##### **Affections cardiaques:**

*Peu fréquent: Extrasystoles supraventriculaires*

Fréquence indéterminée : Ischémie du myocarde, infarctus du myocarde

##### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Fréquent ~~Peu fréquent:~~

Spasmes musculaires

Spasmes musculaires

### Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent :

Erection prolongée, maladie de la Peyronie, fibrose pénienne, affections péniennes.

Peu fréquent :

Balanite, priapisme, phimosis, érection douloureuse, trouble de l'éjaculation, douleur testiculaire, douleur scrotale, douleur pelvienne, œdème testiculaire, œdème scrotal, spermatocele, affection testiculaire, dysfonction érectile, affection du scrotum, érythème du scrotum, gonflement testiculaire, masse testiculaire.

Fréquence indéterminée :

Dépôts d'hémosidérine dans le pénis

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent :

Hématome, ecchymose, hématome au point d'injection

Peu fréquent :

Hémorragie, inflammation, œdème, asthénie, œdème périphérique, Réactions au point d'injection : chaleur, anesthésie, hémorragie, inflammation, prurit, gonflement, œdème, irritation, douleur.

#### 4.9. Surdosage

Les signes d'intoxication sont un état dépressif, des selles molles ou une diarrhée et une respiration accélérée.

En cas de surdosage, les complications les plus redoutées, priapisme (érection rigide de plus de 4 heures) ou érection prolongée, sont à traiter en milieu spécialisé.

Le traitement peut faire appel à une ponction des corps caverneux, à l'injection d'amines sympathomimétiques par voie intra-caverneuse ou à un acte

### Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent :

Erection prolongée, maladie de la Peyronie, fibrose pénienne, affections péniennes, [fibrose au site d'injection, \(ex. nodules fibrotiques, plaques au site d'injection\) pouvant survenir durant les traitements prolongés.](#)

Peu fréquent :

Balanite, priapisme, [principalement observé durant la titration,](#) phimosis, érection douloureuse, trouble de l'éjaculation, douleur testiculaire, douleur scrotale, douleur pelvienne, œdème testiculaire, œdème scrotal, spermatocele, affection testiculaire, dysfonction érectile, affection du scrotum, érythème du scrotum, gonflement testiculaire, masse testiculaire, [altérations fibreuses associées à une déviation pénienne.](#)

Rare :

[Fibrose des corps caverneux lors de traitement prolongé.](#)

Fréquence indéterminée :

Dépôts d'hémosidérine dans le pénis

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent :

Hématome, ecchymose, hématome au point d'injection, [sensation de brûlure pendant et après l'injection, douleur au point d'injection d'intensité le plus souvent modérée.](#)

Peu fréquent :

Hémorragie, inflammation, [gonflement,](#) œdème, asthénie, œdème périphérique, Réactions au point d'injection : chaleur, anesthésie, hémorragie, inflammation, prurit, gonflement, œdème, irritation, douleur, [masse, érythème, ecchymoses punctiformes.](#)

#### 4.9. Surdosage

~~Les signes d'intoxication sont un état dépressif, des selles molles ou une diarrhée et une respiration accélérée.~~

[Aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des essais cliniques.](#)

[En cas de surdosage, le patient devra être placé sous contrôle médical jusqu'à disparition de tout effet systémique et/ou l'obtention d'une détumescence. Toute manifestation systémique fera l'objet d'un traitement symptomatique, si nécessaire.](#)

chirurgical.

La possibilité de survenue de tels incidents impose au patient d'avoir toujours avec lui le numéro de téléphone de l'équipe médicale qui a en charge son traitement et qui doit pouvoir le traiter en urgence.

En cas de surdosage, les complications les plus redoutées, priapisme (érection rigide de plus de 4 heures) ou érection prolongée, sont à traiter en milieu spécialisé.

Le traitement du priapisme (érection prolongée) devra avoir débuté au plus tard dans les 6 heures.

Le traitement initial devra faire appel à une aspiration pénienne. En respectant les conditions d'asepsie, insérer une aiguille à ailettes de 19-21 G dans le corps caverneux et aspirer 20-50 ml de sang. Il peut en résulter une détumescence. Si nécessaire, la manœuvre pourra être répétée de l'autre côté du pénis jusqu'à aspirer une quantité totale de 100 ml de sang. Si cette manœuvre reste inefficace, il est recommandé de pratiquer une injection intracaverneuse d'un médicament alpha-adrénergique. Bien que la contre-indication habituelle de l'administration intrapénienne d'un vasoconstricteur ne s'applique pas au traitement du priapisme, la prudence est conseillée lorsque l'on opte pour cette solution. Pression artérielle et pouls devront faire l'objet d'une surveillance continue tout au long de la procédure. Une prudence extrême est nécessaire chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique, d'une hypertension non contrôlée, d'une ischémie cérébrale et chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase. Dans ce dernier cas, les moyens nécessaires à la prise en charge d'une poussée hypertensive devront être disponibles. Une solution de phényléphrine à 200 microgrammes/ml sera préparée; 0,5 à 1,0 ml de cette solution seront injectés toutes les 5 à 10 minutes. De façon alternative, il est possible d'utiliser une solution d'adrénaline à 20 microgrammes/ml. Si nécessaire, l'injection pourra être suivie d'une nouvelle aspiration de sang à l'aide de la même aiguille à ailettes. Les doses maximales sont de 1 mg pour la phényléphrine et de 100 microgrammes pour l'adrénaline (5 ml de la solution). Il est également possible d'administrer du métaraminol; il convient cependant de noter que des poussées hypertensives mortelles ont été signalées. Si le priapisme persiste, un acte chirurgical d'urgence, pouvant comprendre l'établissement d'une dérivation, doit être envisagé.

La possibilité de survenue de tels incidents impose au patient d'avoir toujours avec lui le numéro de téléphone de l'équipe médicale qui a en charge son traitement et qui doit pouvoir le traiter en urgence.

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES TROUBLES DE L'ÉRECTION, code ATC : G04BE01.**

L'alprostadil (ou Prostaglandine E1) appartient à une famille d'acides gras

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES TROUBLES DE L'ÉRECTION, code ATC : G04BE01.**

L'alprostadil (ou Prostaglandine E1) appartient à une famille d'acides gras

naturels ayant des effets pharmacologiques variés.

La vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la stimulation des muscles lisses de l'intestin et de l'utérus sont parmi les effets notables.

Des études in vitro et chez de nombreuses espèces animales ont permis de conclure aux propriétés relaxantes de l'alprostadil au niveau des corps caverneux.

Chez le singe, l'administration d'alprostadil augmente le flux sanguin de l'artère caverneuse, le degré et la durée de relaxation du muscle lisse caverneux étant dose-dépendants chez ce type d'animal.

Chez l'homme, une injection intra-caverneuse d'alprostadil produit une érection.

naturels ayant des effets pharmacologiques variés.

### Mécanisme d'action

Alprostadil (prostaglandine E1 (PGE1)), principe actif d'Alprostadil, est un composé endogène dérivé d'un acide gras essentiel, l'acide dihomogamma-linoléique. Alprostadil est un relaxant musculaire lisse puissant qui produit une vasodilatation et se trouve à des concentrations élevées dans le liquide séminal humain.

L'alprostadil a provoqué une relaxation de cellules pré-contractées du corps caverneux, du corps spongieux et de l'artère caverneuse, alors que d'autres prostanoides étaient moins efficaces.

Il a été démontré que l'alprostadil se lie à des récepteurs spécifiques dans le tissu caverneux des primates humains et non humains.

La liaison de l'alprostadil à ses récepteurs est accompagnée d'une augmentation des taux d'AMPc intracellulaire.

Les cellules musculaires lisses caverneuses de l'homme répondent à l'alprostadil en libérant du calcium intracellulaire.

Puisque le relâchement du muscle lisse est associé à une réduction de la concentration du calcium cytoplasmique libre, cet effet peut contribuer à l'activité relaxante de ce prostanoides.

### Pharmacodynamique

Des études in vitro et chez de nombreuses espèces animales ont permis de conclure aux propriétés relaxantes de l'alprostadil au niveau des corps caverneux.

Chez le singe, l'administration d'alprostadil augmente le flux sanguin de l'artère caverneuse, le degré et la durée de relaxation du muscle lisse caverneux étant dose-dépendants chez ce type d'animal.

L'alprostadil a entraîné un allongement du pénis et une tumescence sans rigidité. Le flux sanguin artériel caverneux a été augmenté pour une durée moyenne de 20 minutes.

L'administration intravasculaire systémique d'alprostadil conduit à une vasodilatation et à la réduction de la résistance vasculaire périphérique systémique.

Une diminution de la pression artérielle peut être observée après l'administration de doses élevées.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Administré par voie intraveineuse

L'alprostadil disparaît rapidement de la circulation générale avec une demi-vie de l'ordre de 5 minutes.

L'alprostadil est fixé à plus de 95% aux protéines plasmatiques, mais cette fixation protéique, à relativement faible affinité, ne semble pas limiter le captage tissulaire, puisqu'au premier passage les poumons captent 70% de l'alprostadil.

L'alprostadil est éliminé en totalité par biotransformation au niveau de différents organes dont les poumons. Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et excrétés en majorité par voie rénale.

### Après injection intra-caverneuse

Les concentrations d'alprostadil et de son métabolite primaire (15-oxo-13, 14,-dihydro-PGE1) dans les sinus sont élevées.

Le principe actif n'est pas retrouvé dans la circulation périphérique, et le taux de 15-oxo-13, 14,-dihydro-PGE1 n'est pas significativement élevé après administration intra-caverneuse.

Il a été montré que l'alprostadil entraîne une réduction de la réactivité plaquettaire et une activation neutrophile chez l'animal et in vitro. La vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la stimulation des muscles lisses de l'intestin et de l'utérus sont parmi les effets notables.

Chez l'homme, une injection intra-caverneuse d'alprostadil produit une érection.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après reconstitution, l'alprostadil (PGE1) se dissocie du clathrate d'alpha-cyclodextrine, et les deux composants évoluent indépendamment.

### Absorption

Pour le traitement de l'insuffisance érectile, l'alprostadil est injecté dans les corps caverneux.

### Distribution

Chez des volontaires symptomatiques, les taux moyens veineux plasmatiques systémiques de PGE1 endogène, mesurées avant l'injection intra-caverneuse sont d'environ 1 pg / ml.

Après l'injection intracaverneuse de 20 mcg d'Alprostadil, les concentrations plasmatiques veineuses de PGE1 augmentent rapidement à des concentrations d'environ 10 - 20 pg / ml.

Les concentrations d'alprostadil reviennent ensuite aux taux endogènes dans les 2 heures qui suivent l'injection.

Environ 90% de la PGE1 trouvée dans le plasma est lié aux protéines.

Après administration par voie intraveineuse, l'alprostadil disparaît rapidement de la circulation générale avec une demi-vie de l'ordre de 5 minutes. L'alprostadil est fixé à plus de 95% aux protéines plasmatiques, mais cette fixation protéique, à relativement faible affinité, ne semble pas limiter le captage tissulaire, puisqu'au premier passage les poumons captent 70% de l'alprostadil.

### Métabolisme

L'oxydation enzymatique du groupe C15-hydroxy et la réduction de la double liaison C13, 14 produisent les métabolites primaires, 15-kéto-PGE1, PGE0 (13,14-dihydro-PGE1) et 15-kéto-PGE0.

Seuls les PGE0 et 15-kéto-PGE0 ont été détectés dans le plasma humain.

Contrairement aux métabolites 15-Keto, qui sont moins pharmacologiquement actifs que le composé parent, le PGE0 a une activité similaire à celle de PGE1 dans la plupart des cas.

	<p><a href="#">Chez des volontaires symptomatiques, les taux moyens veineux plasmatiques de PGE0 endogène mesurées avant une injection intra-caverneuse sont d'environ 1 pg / ml.</a></p> <p><a href="#">Après injection intracaverneuse de 20 mcg d'Alprostadil, les concentrations plasmatiques augmentent le PGE0 à des concentrations d'environ 5 pg / ml.</a> Le principe actif n'est pas retrouvé dans la circulation périphérique, et le taux de 15-oxo-13, 14,-dihydro-PGE1 n'est pas significativement élevé. Par contre, les concentrations d'alprostadil et de son métabolite primaire (15-oxo-13, 14,-dihydro-PGE1) sont élevées dans les sinus.</p> <p>Après injection intraveineuse, l'alprostadil est éliminé en totalité par biotransformation au niveau de différents organes dont les poumons.</p> <p><b><u>Excrétion</u></b></p> <p><a href="#">Après une nouvelle dégradation des métabolites primaires par bêta et oméga-oxydation, les métabolites les plus polaires en résultant sont excrétés principalement dans l'urine (88%) et les fèces (12%) sur un total de 72 heures. Cependant, l'excrétion est essentiellement complète (92%) dans les 24 heures suivant l'administration.</a></p> <p><a href="#">Aucune PGE1 inchangée n'a été trouvé dans l'urine, et il n'y a aucune preuve de rétention tissulaire de PGE1 ou de ses métabolites.</a></p> <p>Après injection intraveineuse, les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et excrétés en majorité par voie rénale.</p>
<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Sans objet.</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p><a href="#">Dans des études non-cliniques réalisées, des effets toxiques n'ont été observés qu'à des doses largement supérieures aux doses maximales administrées chez l'homme et n'ont que peu de signification sur l'homme.</a></p> <p><a href="#">Les tests de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun potentiel génotoxique de l'alprostadil.</a></p>
<p>6.4. Précautions particulières de conservation</p> <p>A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.</p>	<p>6.4. Précautions particulières de conservation</p> <p>A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.</p> <p><a href="#">Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.</a></p> <p><a href="#">A conserver dans son emballage d'origine.</a></p>