

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Alprostadil..... 20,00
microgrammes

(Sous forme de clathrate 1 : 1 dans l'alfadex)

Pour une cartouche bicompartiment

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Alprostadil est indiqué chez l'adulte pour induction pharmacologique de l'érection.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est strictement individuelle et doit être déterminée au préalable par un test.

La dose initiale est de 2,5 µg.

En cas d'érection insuffisante cette dose sera ensuite augmentée par paliers de 5 µg jusqu'à 20 µg, lors d'administrations ultérieures.

La dose doit être ajustée pour permettre au patient d'être en érection complète 5 à 10 minutes après l'injection.

L'érection ne doit pas durer plus d'une heure.

Ne pas administrer plus d'une injection par jour, le rythme maximal des injections étant de deux par semaine avec un intervalle d'au moins 24 heures entre les injections.

La dose maximale individuelle par injection est de 20 µg.

La première injection doit obligatoirement être effectuée en milieu médical.

Les auto-injections dans le corps caverneux ne seront effectuées qu'au terme d'un apprentissage de la technique d'injection.

Une fois que le médecin aura expliqué le mode d'injection à son patient et aura déterminé la dose efficace, les auto-administrations pourront être faites par le patient à son domicile.

Le malade ne doit injecter que la dose optimale individuelle déterminée pour lui.

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

Mode d'administration

VOIE INTRACAVERNEUSE STRICTE CHEZ L'HOMME ADULTE.

Après préparation de la solution comme décrit à la rubrique 6.6 « Précautions particulières d'élimination et de manipulation », l'injection doit être faite, dans des conditions aseptiques, dans le corps caverneux, sur la face latérale, à droite ou à gauche du pénis.

Prendre soin de ne pas injecter dans les veines du pénis ou les nerfs du côté supérieur et dans l'urètre du côté inférieur.

L'injection doit être terminée dans les 5 à 10 secondes et une compression manuelle doit être faite sur le point d'injection pendant 2 à 3 minutes.

Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Pour les présentations nécessitant un stylo injecteur réutilisable, utiliser une nouvelle cartouche ainsi qu'une aiguille stérile pour toute nouvelle injection. La solution reconstituée est destinée à un usage unique, et ne doit pas être réutilisée pour une nouvelle injection.

Pour les présentations avec dispositif d'administration à usage unique, utiliser une nouvelle seringue ainsi qu'une aiguille stérile pour toute nouvelle injection. La solution reconstituée est destinée à un usage unique, et ne doit pas être réutilisée pour une nouvelle injection.

4.3. Contre-indications

Edex est contre indiqué :

- chez les sujets ayant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- chez les sujets prédisposés au priapisme du fait de certaines affections comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie ;
- chez les sujets ayant une déformation anatomique du pénis comme une angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux ou une maladie de La Peyronie ;
- chez les sujets porteurs d'implants péniens ;
- chez les sujets pour lesquels l'activité sexuelle est déconseillée ou contre-indiquée (par exemple les patients présentant une affection cardiaque sévère).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

NE PAS UTILISER PAR VOIE IV OU IM.

Les causes médicales sous-jacentes d'un dysfonctionnement érectile doivent être diagnostiquées et traitées avant l'instauration du traitement par Edex.

A 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.

Une évaluation critique du bénéfice-risque est nécessaire avant l'utilisation d'Edex.

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.

Edex peut provoquer une érection prolongée voire un priapisme, une fibrose des corps caverneux, des douleurs.

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.

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 ne doit pas être retardé de plus de 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.

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

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.

Les patients ayant des troubles de la coagulation et les patients traités par anticoagulant de type warfarine ou héparine peuvent présenter une tendance accrue au saignement après injection intracaverneuse.

Si l'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 intracaverneuse (voir rubrique 4.5).

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 chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et de risque vasculaire cérébral.

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'alprostadil (qui est une prostaglandine E₁) expose les patients à risque hémorragique à un risque de saignement.

L'alprostadil devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie gastro-intestinale, y compris une gastrite érosive, des saignements gastro-intestinaux et gastriques et / ou un ulcère duodéal.

La prudence est conseillée chez les patients recevant un traitement concomitant, qui pourrait augmenter le risque de saignements, tels que les anticoagulants ou les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (voir rubrique 4.5).

Ces patients doivent être surveillés attentivement pour détecter les signes et les symptômes de saignements.

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 exclu.

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).

Le sperme humain contient de la 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).

Aussi, l'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. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations 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 comprimer fortement le point d'injection après avoir retiré l'aiguille. (voir rubrique 4.4)

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.

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. Fertilité, 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.

Fertilité

L'alprostadil n'interfère pas avec l'éjaculation et la fertilité.

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

Dans certains cas, l'alprostadil peut entraîner une baisse transitoire de la pression artérielle suivie d'une altération de la réactivité.

4.8. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après injection intracaverneuse a été une douleur pénienne. Celle-ci a été signalée au moins une fois par 30 % des patients et a été associée à 11 % des injections. Dans la plupart des cas, la douleur était d'intensité légère à modérée. Chez 3 % des patients, la douleur a entraîné l'arrêt du traitement.

Des cas de fibrose pénienne, incluant angulation, nodules fibreux, et maladie de La Peyronie ont été rapportés chez 3 % des patients ayant participé aux études cliniques. Toutefois, dans une étude au cours de laquelle la période des auto-injections allait jusqu'à 18 mois, l'incidence de la fibrose pénienne a été plus élevée, de l'ordre de 8 %.

Des hématomes et des ecchymoses au point d'injection (davantage liés à la technique d'injection qu'aux effets de l'alprostadil) sont respectivement survenus chez 3 % et 2 % des patients.

Des cas d'érections prolongées et de priapisme ont été rapportés et se sont résolus spontanément dans la majorité des cas.

Une érection prolongée de 4 à 6 heures s'est développée chez 4 % des patients et une érection douloureuse de plus de 6 heures est survenue chez 0,4 % des patients.

Les effets indésirables rapportés durant les essais cliniques et depuis la commercialisation sont présentés dans le tableau suivant :

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
Infections et infestations					
		Infections fongiques, Rhinopharyngite			
Affection du système nerveux					
		Céphalées, Choc vagal Hypoesthésie Hyperesthésie Pré-syncope	Etourdissements		Amnésie Acciden vasculai cérébral
Affections oculaires					
		Mydriase			
Affections cardiaques					
		Extrasystoles supraventriculaires			Ischémie myocar infarctus myocar

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
---------------------------	-------------------------------	-------------------------------------	------	-----------	---

Affections vasculaires

	Hématome
--	----------

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
---	--	--	-------------	------------------	---

Hypotension

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
---------------------------	-------------------------------	-------------------------------------	------	-----------	---

Hémorragie

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
---------------------------	-------------------------------	-------------------------------------	------	-----------	---

Vasodilatation

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
-----------------------------------	--	--	-------------	------------------	---

Troubles
vasculaires
périphériques

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
Troubles veineux					
Affections gastro-intestinales					
		Nausée			Hémorra gastro- intestina
		Sécheresse buccale			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
		Eruption cutanée Prurit			
		Erythème			
		Hyperhidrose			
Affections musculo-squelettiques et systémiques					
	Spasmes musculaires				
Affections du rein et des voies urinaires					
		Dysurie Hématurie Pollakiurie Miction impérieuse Hémorragie urétrale			

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
Affections des organes de reproduction et du sein					
Douleur pénienne	Erection augmentée				

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
-----------------------------------	--	--	-------------	------------------	---

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
---	--	--	-------------	------------------	---

Balanoposthite

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
Fibrose des corps caverneux lors de traitement prolongé	Maladie de La Peyronie	Dépôts d'hémosidérine dans le pénis			

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
---------------------------	-------------------------------	-------------------------------------	------	-----------	---

Priapisme,
principalement
observé
durant la
titration

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
---------------------------	-------------------------------	-------------------------------------	------	-----------	---

	<p>Fibrose pénienne</p> <p>Affections péniennes</p> <p>Fibrose au site d'injection (ex. nodules fibrotiques, plaques au site d'injection) pouvant survenir durant les traitements prolongés.</p>	<p>Phimosi</p> <p>Erection douloureuse</p> <p>Trouble de l'éjaculation</p> <p>Douleur testiculaire</p> <p>Douleur scrotale</p> <p>Erythème Scrotal</p> <p>Douleur pelvienne</p> <p>?dème testiculaire</p> <p>?dème scrotal</p> <p>Spermatocèle</p> <p>Affection testiculaire</p> <p>Dysfonction érectile</p> <p>Affection du scrotum</p> <p>Erythème du scrotum</p> <p>Gonflement testiculaire</p> <p>Masse testiculaire</p>			
--	--	--	--	--	--

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
		Altérations fibreuses associées à une déviation pénienne.			

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

	<p>Ecchymose</p> <p>Hématome au point d'injection</p> <p>Sensation de brûlure pendant et après l'injection</p> <p>Douleur au point d'injection d'intensité le plus souvent modérée</p>	<p>Inflammation</p> <p>Gonflement</p> <p>?dème</p> <p>Asthénie</p> <p>?dèmepériphérique</p> <p>Réactions au point d'injection : chaleur, anesthésie, hémorragie, inflammation, prurit, gonflement, ?dème, irritation, douleur, masse, érythème, ecchymoses punctiformes</p>			
--	--	---	--	--	--

Investigations

	<p>Diminution de la pression sanguine</p> <p>Augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la créatininémie</p>				
--	---	--	--	--	--

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)	Rare	Très rare	Inco (ne pe estimée base donn dispon
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures					
					Injection l'urètre résultan mauvais techniqu d'injectio

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des essais cliniques.

Symptômes

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.

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.

Prise en charge

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

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.

Mécanisme d'action

L'alprostadil (prostaglandine E₁ (PGE₁)), principe actif d'Edex, est un composé endogène dérivé d'un acide gras essentiel, l'acide dihomogamma-linoléique. L'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 prostanoïdes étaient moins efficaces.

Il a été démontré que l'alprostadil se liait 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 prostanoïde.

Effets pharmacodynamiques

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.

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 intracaverneuse 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 intracaverneuse sont d'environ 1 pg/ml.

Après l'injection intracaverneuse de 20 microgrammes d'Alprostadil, les concentrations plasmatiques 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 liée 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.

Biotransformation

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.

Chez des volontaires symptomatiques, les taux moyens veineux plasmatiques de PGE0 endogène mesurés avant une injection intracaverneuse sont d'environ 1 pg/ml.

Après injection intracaverneuse de 20 microgrammes d'Alprostadil, les concentrations plasmatiques augmentent le PGE0 à des concentrations d'environ 5 pg/ml dans 20 minutes, suivi d'un retour aux taux endogènes. La demi-vie terminale des PGE0 est d'environ 30 minutes.

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.

Après injection intraveineuse, l'alprostadil est éliminé en totalité par biotransformation au niveau de différents organes dont les poumons.

Élimination

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.

Aucune PGE1 inchangée n'a été trouvée dans l'urine, et il n'y a aucune preuve de rétention tissulaire de PGE1 ou de ses métabolites.

Après injection intraveineuse, les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et excrétés en majorité par voie rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

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.

Les tests de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun potentiel génotoxique de l'alprostadil.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : alphacyclodextrine (ALFADEX), lactose anhydre.

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

A conserver dans son emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 1 ml en cartouche bicompartiment (verre de type I), bouchon (bromobutyle), capsule (Aluminium) avec une aiguille avec un stylo injecteur réutilisable ; boîte de 1.
- 1 ml en cartouche bicompartiment (verre de type I), bouchon (bromobutyle), capsule (Aluminium) avec une aiguille avec un stylo injecteur réutilisable ; boîte de 2.
- 1 ml en cartouche bicompartiment (verre de type I) dans un dispositif d'administration à usage unique, bouchon (bromobutyle), capsule (Aluminium) avec une aiguille ; boîte de 1.

- 1 ml en cartouche bicompartiment (verre de type I) dans un dispositif d'administration à usage unique, bouchon (bromobutyle), capsule (aluminium) avec aiguille ; boîte de 2.
- 1 ml en cartouche bicompartiment (verre de type I) dans un dispositif d'administration à usage unique, bouchon (bromobutyle), capsule (aluminium) avec aiguille ; boîte de 6.
- Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mode d'emploi pour les présentations nécessitant un stylo injecteur réutilisable :

EDEX cartouches s'utilise avec un stylo injecteur réutilisable spécifique EASY DUO.

Visser l'aiguille sur le stylo injecteur.

Dévisser le piston du stylo injecteur.

Prendre la cartouche et nettoyer son extrémité avec un tampon imbibé de liquide désinfectant.

Insérer la cartouche dans le stylo injecteur.

Visser le piston sur le pas de vis de l'injecteur.

Pousser doucement sur le piston de façon à faire passer totalement le solvant dans la partie avant de la cartouche. La poudre se dissout immédiatement au contact du solvant.

Agiter légèrement jusqu'à obtention d'une solution claire.

Expulser l'air et ajuster la dose prescrite avant l'injection intracaverneuse.

Mode d'emploi pour les présentations avec dispositif d'administration à usage unique :

Prendre la seringue et nettoyer son extrémité avec un tampon imbibé de liquide désinfectant.

Visser l'aiguille sur la seringue.

Retirer le capuchon de protection extérieur de l'aiguille.

Pousser doucement le piston de façon à faire passer totalement le solvant dans la partie avant de la cartouche.

La poudre s'y dissout immédiatement au contact du solvant.

Agiter légèrement jusqu'à obtention d'une solution claire.

Expulser l'air et ajuster la dose prescrite avant l'injection intracaverneuse.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AMDIPHARM LIMITED
 3 BURLINGTON ROAD
 DUBLIN 4
 D04RD68
 IRLANDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 343 160 5 0 : 1 ml en cartouche bicompartiment (verre) avec une aiguille avec un stylo injecteur réutilisable ; boîte de 1.

- 34009 343 161 1 1 : 1 ml en cartouche bicompartiment (verre) avec une aiguille avec un stylo injecteur réutilisable ; boîte de 2.
- 34009 343 162 8 9 : 1 ml en cartouche bicompartiment (verre) avec une aiguille ; boîte de 1.
- 34009 343 185 8 0 : 1 ml en cartouche bicompartiment (verre) avec une aiguille ; boîte de 2.
- 34009 343 186 4 1 : 1 ml en cartouche bicompartiment (verre) avec une aiguille ; boîte de 6.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.