

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vytaros 3 mg/g crème

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque récipient unidose contient 300 microgrammes d'alprostadil dans 100 mg de crème.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Crème.

Vytaros est une crème de couleur blanche à blanc cassé.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de la dysfonction érectile chez les hommes à partir de 18 ans, la dysfonction érectile correspondant à l'incapacité à avoir ou à maintenir une érection suffisante permettant d'obtenir des rapports sexuels satisfaisants.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Vytaros est appliqué à l'extrémité du pénis.

#### **Posologie**

Vytaros doit être utilisé en fonction de ce qui est nécessaire pour obtenir une érection. Chaque récipient unidose de Vytaros est à usage unique et doit être éliminé comme il convient après utilisation. L'effet apparaît dans un délai de 5 à 30 minutes suivant l'administration. La durée de l'effet est d'environ 1 à 2 heures. Cependant, la durée effective est variable d'un patient à l'autre. Préalablement à toute auto-administration, chaque patient doit être formé à la technique d'administration de Vytaros par un professionnel de santé. La fréquence maximale d'utilisation ne doit pas dépasser 2 à 3 fois par semaine, à raison d'une seule fois par tranche de 24 heures.

La dose initiale doit être recommandée par un médecin. Une dose de départ de 300 mcg peut être envisagée, en particulier chez les patients présentant une dysfonction érectile sévère, une comorbidité ou un échec des inhibiteurs de la PDE-5. Chez les patients présentant une mauvaise tolérance à la dose de 300 mcg se manifestant sous forme d'effets indésirables locaux, la posologie peut être diminuée à 200 mcg.

Les patients doivent recevoir des instructions leur permettant de maîtriser la technique d'administration.

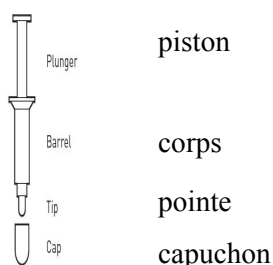
#### **Mode d'administration**

Il est conseillé d'uriner avant l'application du médicament. Après avoir enlevé le capuchon, appliquez le contenu complet de Vytaros dans l'orifice à l'extrémité du pénis (méat) dans les 5 à 30 minutes précédant une tentative de rapport sexuel en suivant les instructions ci-dessous :

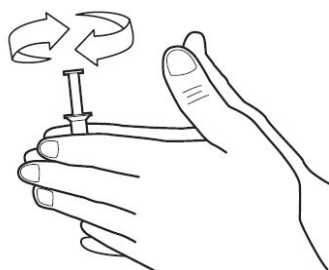
- 1) Lavez-vous les mains avant d'appliquer Vytaros. Retirez le récipient unidose du sachet en le déchirant entièrement jusqu'en bas en partant du milieu du bord supérieur. Sortez le récipient unidose (voir figure 1) du sachet. Conservez le sachet pour l'élimination ultérieure du récipient unidose usagé.
- 2) Amenez le contenu du récipient unidose à température ambiante en roulant le récipient entre les

mains (voir figure 2). Vous pouvez éviter cette étape si vous avez sorti le sachet du réfrigérateur plus tôt (dans les délais précisés à la rubrique 6.4 “Précautions particulières de conservation”) et si le contenu est déjà à température ambiante.

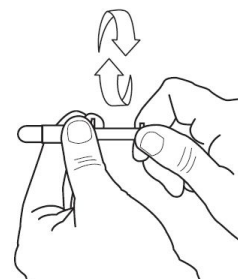
- 3) Tournez le piston plusieurs fois pour vous assurer qu’il glissera facilement (voir figure 3). Puis enlevez le capuchon de la pointe du récipient unidose.



**Figure 1**



**Figure 2**



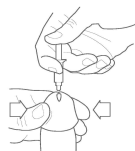
**Figure 3**

- 4) Saisissez l’extrémité du pénis d’une main et serrez délicatement pour élargir l’orifice à l’extrémité du pénis tout en tenant le pénis à la verticale (voir figure 4). (Attention : Si vous n’êtes pas circoncis, commencez par décalotter le gland et maintenez le prépuce rabattu avant d’élargir l’orifice à l’extrémité du pénis.)
- 5) Tenez le corps du récipient unidose entre les doigts et **sans l’insérer dans le pénis** (voir figure 5), placez la pointe du récipient le plus près possible de l’orifice à l’extrémité du pénis pour permettre à la crème de descendre dans l’urètre. N’oubliez pas d’expulser toute la crème du récipient unidose. Lentement mais sûrement, enfoncez le piston avec le pouce ou le doigt, jusqu’à ce que toute la crème soit expulsée dans l’orifice à l’extrémité du pénis et dans l’urètre.  
**Attention :** Bien qu’il soit important que toute la crème descende dans l’urètre, veillez à **ne pas insérer la pointe du récipient unidose dans l’orifice à l’extrémité du pénis.**
- 6) Tenez le pénis à la verticale pendant environ 30 secondes afin de permettre à la crème de pénétrer. Il est probable que l’orifice à l’extrémité du pénis ne puisse pas contenir toute la crème au début. Faites pénétrer tout excès de crème recouvrant l’orifice à l’extrémité du pénis dans l’orifice avec le bout du doigt (voir figure 6). N’utilisez pas de deuxième récipient unidose pour compenser la crème n’ayant pas pénétré dans l’orifice à l’extrémité du pénis. N’urinez pas immédiatement après l’application, car le médicament risque d’être éliminé avant qu’il ne puisse agir.
- 7) N’oubliez pas que chaque dose de Vytaros est seulement à usage unique. Remettez le capuchon sur la pointe du récipient unidose et placez celui-ci dans le sachet qui a été ouvert. Fermez le sachet en le repliant et éliminez-le conformément à la réglementation locale en vigueur.
- 8) Vytaros peut être irritant pour les yeux. Lavez-vous les mains après avoir appliqué Vytaros.



Serrez délicatement pour élargir l’orifice.

**Figure 4**



Expulsez la crème dans l’orifice.

**Figure 5**



Faites pénétrer tout excès de crème dans l’orifice.

**Figure 6**

### 4.3 Contre-indications

Vytoros ne doit pas être utilisé chez les patients présentant l'une des conditions suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- troubles sous-jacents tels qu'une hypotension orthostatique, un infarctus du myocarde et une syncope;
- affections susceptibles de prédisposer le patient à un priapisme, telles qu'une anémie drépanocytaire ou un trait drépanocytaire, une thrombocytémie, une polyglobulie, un myélome multiple ou une leucémie;
- une anomalie anatomique du pénis comme un hypospadias sévère, chez les patients présentant une déformation anatomique du pénis comme une courbure, et chez les patients présentant une urétrite ou une balanite (inflammation/infection du gland du pénis);
- un risque de thrombose veineuse ou présentant un syndrome d'hyperviscosité et donc exposés à un risque accru de priapisme (rigidité pénienne durant 4 heures ou plus);
- patients pour lesquels une activité sexuelle est déconseillée, comme en cas de maladies cardiovasculaires instables ou de maladies cérébrovasculaires instables;
- Vytoros ne doit pas être utilisé lors de rapports sexuels avec une femme en âge de procréer, sauf si le couple utilise un préservatif.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Effets locaux

Des érections prolongées durant plus de 4 heures (priapisme), bien que peu fréquents, ont été observées lors de l'utilisation de Vytoros (voir rubrique 4.8). Le patient doit immédiatement consulter un médecin en cas de priapisme. L'absence de traitement immédiat du priapisme peut entraîner des lésions du tissu pénien et une impuissance définitive.

Des cas d'hypotension symptomatique (sensations de vertiges) et de syncope ont été signalés chez un faible pourcentage de patients pendant l'administration lors des études de phase 3 (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avertis de la nécessité d'éviter des activités comme la conduite des véhicules ou la réalisation de tâches dangereuses qui seraient susceptibles d'occasionner des blessures en cas d'hypotension ou de syncope survenant après l'administration de Vytoros.

Avant l'instauration du traitement par Vytoros, il convient d'écarter les causes traitables de la dysfonction érectile au moyen de méthodes diagnostiques appropriées.

De plus, les patients présentant des troubles sous-jacents comme une hypotension orthostatique, un infarctus du myocarde et une syncope, ne doivent pas utiliser Vytoros (voir rubrique 4.3 "Contre-indications").

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients ayant des antécédents de maladie neurologique ou de lésions rachidiennes.

La pharmacocinétique de Vytoros n'a pas été officiellement étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale. Il peut être nécessaire de diminuer la dose chez ces populations en raison d'altérations du métabolisme.

#### Précautions générales

Vytoros doit être appliqué conformément aux instructions ci-dessus. Une exposition intra-urétrale accidentelle est susceptible de se traduire par une sensation de brûlure ou de picotements et des douleurs au niveau du pénis. Une exposition intra-urétrale prolongée et répétée à Vytoros n'est pas connue.

Les patients doivent être informés que Vytoros n'offre aucune protection contre la transmission des maladies sexuellement transmissibles. Il convient d'expliquer aux patients et à leurs partenaires utilisant Vytoros quelles sont les mesures de protection à prendre pour éviter la dissémination des agents pathogènes responsables de maladies sexuellement transmissibles, notamment le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Les professionnels de santé doivent encourager leurs patients à informer leurs partenaires sexuels qu'ils utilisent Vytoros. Les partenaires d'utilisateurs de Vytoros sont susceptibles de présenter des

effets indésirables, du type irritation vaginale le plus fréquemment. L'utilisation d'un préservatif est par conséquent conseillée.

Les effets de Vytaros sur la muqueuse orale ou anale n'ont pas été étudiés. Il convient d'utiliser un préservatif en cas de rapport sexuel oral (fellation) ou anal.

Vytaros est dépourvu de propriétés contraceptives. Il est conseillé aux couples utilisant Vytaros d'avoir recours à une contraception efficace si la partenaire est en âge de procréer.

On ne dispose d'aucune information concernant les effets de l'alprostadil sur le début de la grossesse aux concentrations reçues par les partenaires. Il convient d'utiliser un préservatif lors de rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer, des femmes enceintes ou des femmes qui allaitent.

Seuls des préservatifs à base de latex ont fait l'objet d'études lors de l'utilisation du produit; le risque possible que le préservatif soit endommagé ne peut pas être exclu si d'autres matières entrent dans sa composition.

Ce médicament contient 5 mg d'alcool (éthanol), dans chaque dose de 100 mg, ce qui équivaut à 50 mg/g (5 % v/v). Cela peut provoquer une sensation de brûlure sur la peau abîmée.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été réalisée avec Vytaros. Compte tenu de la nature de son métabolisme (voir rubrique 5.2 "Propriétés pharmacocinétiques"), les interactions médicamenteuses sont jugées peu probables.

##### **Effet de l'interaction**

La sécurité et l'efficacité de Vytaros en association avec d'autres traitements utilisés dans le cadre de la dysfonction érectile, en particulier le traitement par les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) ou le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil, n'ont pas été étudiées. En conséquence, Vytaros ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la PDE-5. Vytaros et les inhibiteurs de la PDE-5 ayant des effets cardiovasculaires, il n'est pas possible d'exclure une augmentation additive du risque cardiovasculaire.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée concernant Vytaros en association avec des implants péniliens ou avec des antispasmodiques musculotropes comme la papavérine, ni avec des médicaments utilisés pour induire des érections tels que les alpha-bloquants (par exemple, phentolamine par voie intracaverneuse, thymoxamine). Il existe un risque de priapisme (érection anormalement prolongée et douloureuse) en cas d'association.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée concernant Vytaros en association avec des sympathomimétiques, des décongestionnants ou des anorexigènes. Une diminution de l'effet de l'alprostadil est possible en cas d'association (inhibition due à l'interaction médicamenteuse).

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée concernant Vytaros en association avec des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires. Une association peut entraîner un risque accru de saignement urétral, d'hématurie.

Les patients recevant un traitement antihypertenseur et vasoactif concomitant peuvent être exposés à un risque accru d'hypotension, en particulier chez les personnes âgées.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Vytaros chez les femmes enceintes. L'exposition indirecte des femmes à l'alprostadil est probablement faible.

Les données chez l'animal à des doses plus fortes d'alprostadil mettent en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les femmes enceintes ne doivent pas être exposées à Vytaros.

##### **Allaitement**

On ne sait pas si une exposition indirecte à l'alprostadil présent dans Vytaros provoque une excrétion importante dans le lait maternel. Il est déconseillé d'utiliser Vytaros pendant l'allaitement.

### **Fertilité**

Chez le lapin mâle, une atrophie des tubes séminifères des testicules a été observée après administration répétée. Chez l'homme, on ne sait pas si Vytaros a un effet sur la fertilité masculine.

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

Aucune étude portant sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. De rares cas de sensations de vertiges et de syncope (évanouissement) ayant été signalés pendant les essais cliniques portant sur Vytaros, les patients doivent donc éviter des activités comme la conduite des véhicules ou la réalisation de tâches dangereuses qui seraient susceptibles d'occasionner des blessures en cas de syncope survenant dans un délai de 1 à 2 heures après l'administration de Vytaros.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquents signalés par les patients pendant les études cliniques étaient des réactions uro-génitales transitoires locales au ou à proximité du site d'application, incluant sensation de brûlure, douleurs, démangeaison, picotements et érythème péniens après application, d'intensité légère à modérée et transitoires, durant 1 à 2 heures. Ces effets indésirables locaux ont été bien tolérés par la plupart des patients et étaient comparables entre les différentes doses d'alprostadil.

Les effets secondaires peu fréquents mais potentiellement graves signalés pendant les études cliniques de phase 3 incluaient vertiges, évanouissement (syncope) et hypotension (2/459 (0,4%), 6/1591 (0,4%) et 6/1280 (0,5%) aux doses de 100, 200 et 300 mcg d'alprostadil, respectivement). Un priapisme, bien que rare, a été observé dans les deux études de 3 mois chez 1 seul patient (0,06%) et dans l'étude de plus de 6 mois chez 5 patients seulement (0,4%), dont 4 (0,3%) dans le groupe alprostadil 200 mcg et 1 (0,1%) dans le groupe alprostadil 300 mcg.

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquents signalés par les partenaires féminines pendant les études cliniques contrôlées par placebo, en double aveugle, avec utilisation multiple (3 mois et > 6 mois) étaient une sensation de brûlure ou des démangeaisons vaginales transitoires légères à modérées disparaissant en 1 à 2 heures après le début. On ne sait pas si ces effets indésirables étaient liés à Vytaros ou à la reprise de rapports sexuels survenant plus fréquente par des partenaires sous médicament actif.

### **Liste récapitulative des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors d'un traitement par Vytaros sont présentés dans le tableau ci-dessous. (très fréquent :  $\geq 1/10$ ; fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; peu fréquent :  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; rare :  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ; très rare :  $< 1/10\ 000$ ).

Le priapisme (érection prolongée durant plus de 4 heures) est un trouble grave nécessitant une prise en charge rapide par un médecin.

**Tableau 1 Effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes (MedDRA)</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Hyperesthésie
Affections vasculaires*	Peu fréquent	Vertiges Syncope Hypotension
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Extrémités douloureuses
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Douleurs urétrales

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence	Effet indésirable
	Peu fréquent	Sténose de l'urètre Inflammation des voies urinaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Sensation de brûlure pénienne Douleurs péniennes Érythème au niveau du pénis Douleurs génitales Inconfort génital Érythème génital Érection augmentée Prurit génital Œdème au niveau du pénis Balanite Picotements au niveau du pénis Douleur lancinante au niveau du pénis Engourdissement du pénis  <u>Chez les partenaires féminines :</u> Sensation de brûlure vulvo-vaginale Vaginite
	Peu fréquent	Démangeaisons au niveau du pénis Éruption cutanée génitale Douleurs au niveau du scrotum Sensation de lourdeur au niveau des organes génitaux Rigidité pénienne excessive Absence de sensibilité du pénis Érection prolongée/priapisme  <u>Chez les partenaires féminines :</u> Prurit vulvo-vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Douleur au niveau du site d'application

### **Populations spéciales**

\* Il n'existe pas de signe évident que l'alprostadil augmente le risque d'événements cardiovasculaires, autres que les effets vasodilatateurs. Toutefois, on ne peut exclure que les patients présentant une affection sous-jacente/des facteurs de risque soient exposés à un risque accru en lien avec l'augmentation de l'activité sexuelle/physique associée à l'utilisation de l'alprostadil (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### **Déclaration d'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 :

#### **Belgique**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance

Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou

site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) – e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex  
Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél. : (+352) 2478 5592  
E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## 4.9 Surdosage

Aucun surdosage nécessitant un traitement n'a été signalé lors de l'utilisation de Vytaros. Un surdosage avec Vytaros est susceptible d'entraîner une hypotension, une syncope, une sensation de vertiges, des douleurs péniennes et éventuellement un priapisme (rigidité pénienne durant plus de 4 heures). Un priapisme peut être à l'origine d'une détérioration définitive de la fonction érectile. Les patients chez lesquels un surdosage est suspecté et présentant ces symptômes devront faire l'objet d'une surveillance médicale jusqu'à la disparition des symptômes systémiques ou locaux.

Il convient d'avertir le patient de la nécessité de consulter un médecin en cas d'érection prolongée durant 4 heures ou plus. Les mesures suivantes peuvent être mises en œuvre :

- Le patient doit être en décubitus dorsal ou latéral. Appliquez alternativement une vessie de glace sur la face interne de la partie supérieure de chaque cuisse pendant deux minutes (cette manœuvre peut provoquer l'ouverture réflexe des valves veineuses). En l'absence de réponse au bout de 10 minutes, arrêtez ce traitement.
- En cas d'échec du traitement ci-dessus avec persistance de la rigidité pénienne au-delà de 6 heures, il convient d'avoir recours à une ponction des corps caverneux. En respectant les règles d'asepsie, introduisez une aiguille à ailettes de 19 à 21 gauge dans le corps caverneux et aspirez 20 à 50 ml de sang. Cette opération peut entraîner une détumescence du pénis. Si nécessaire, la procédure peut être aussi effectuée du côté controlatéral du pénis.
- En cas d'échec de la procédure précédente, il est recommandé d'injecter un agoniste alpha adrénergique par voie intracaverneuse. Bien que la contre-indication habituelle à l'administration intracaverneuse d'un vasoconstricteur ne s'applique pas au traitement du priapisme, ce geste thérapeutique impose la prudence. La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées de façon continue pendant l'exécution de cette procédure. Une extrême prudence s'impose chez les patients présentant une coronaropathie, une hypertension incontrôlée ou une ischémie cérébrale ainsi que chez ceux traités par un inhibiteur de la monoamine oxydase. Dans cette dernière éventualité, l'établissement doit disposer des moyens nécessaires à la prise en charge d'une crise hypertensive.
- Une solution de phényléphrine à 200 microgrammes/ml doit être préparée et injectée à raison de 0,5 à 1 ml de cette solution toutes les 5 à 10 minutes. Une autre procédure consiste à injecter une solution d'adrénaline à 20 microgrammes/ml. Si nécessaire, cette injection peut être suivie d'une nouvelle évacuation de sang par ponction à l'aide de la même aiguille à ailettes. La dose de phényléphrine ne doit pas dépasser 1 mg, celle d'adrénaline quant à elle ne doit pas dépasser 100 microgrammes (5 ml de solution).
- Une solution alternative possible consiste à utiliser du métaraminol, mais il convient de souligner que des cas de crises hypertensives aboutissant au décès ont été signalés avec ce traitement. En cas d'échec de cette dernière mesure pour remédier au priapisme, il convient d'adresser immédiatement le patient en vue d'une prise en charge chirurgicale.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique :** Médicaments utilisés en cas de dysfonction érectile  
Code ATC : G04BE01

**Mécanisme d'action :** La structure chimique de l'alprostadil est identique à celle de la prostaglandine E<sub>1</sub>, dont les actions incluent la vasodilatation des vaisseaux sanguins du tissu érectile des corps caverneux et l'augmentation du débit sanguin dans les artères cavernueuses, entraînant une rigidité pénienne.

L'érection apparaît dans un délai de 5 à 30 minutes suivant l'application de Vytaros. La demi-vie de l'alprostadil est courte chez l'homme et l'amélioration des érections peut durer 1 à 2 heures après application.

**Efficacité et sécurité clinique :** Deux études pivot de phase 3 ont évalué l'efficacité de Vytaros (100, 200 et 300 mcg) chez des hommes (n = 1651) atteints de dysfonction érectile sur une période de 12 semaines. Des modifications statistiquement significatives (p < 0,001) comparativement au placebo ont été observées pour la modification moyenne des co-critères primaires d'évaluation, à savoir le score obtenu pour le domaine "fonction érectile" de l'IIEF (IIEF-EF), le pourcentage moyen de réussite de la pénétration vaginale (SEP-3) et le pourcentage moyen de réussite de l'éjaculation (SEP-4). La modification moyenne du score IIEF-EF était de 1,6, 2,5 et 2,4 pour les niveaux de dose de 100, 200 et 300 mcg, respectivement. Des améliorations ont également été observées pour les co-critères primaires d'évaluation d'augmentation de la réussite de la pénétration vaginale (100 mcg [2,9%], 200 mcg [5,1%], 300 mcg [7,2 %]) et de la réussite de l'éjaculation (100 mcg [7,0%], 200 mcg [13,8%], 300 mcg [9,1%]). Des résultats similaires ont été observés dans la sous-population d'hommes ayant déjà été traités par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5i) ou atteints de diabète, d'une anomalie cardiaque, ayant subi une post-prostatectomie ou présentant une hypertension. Des résultats comparables ont été observés chez les hommes âgés de 65 ans et moins et âgés de plus de 65 ans. L'analyse post-hoc des répondants a révélé que le pourcentage d'hommes signalant une amélioration statistiquement significative (p < 0,001) du score IIEF-EF (≥ 4) était de 35%, 39% et 38% pour les niveaux de dose de 100, 200 et 300 mcg respectivement par rapport au placebo (21%). Dans un essai clinique ouvert plus long, la dose de 300 mcg a entraîné la poursuite de l'amélioration avec une modification moyenne de 6,67 du score IIEF-EF comparativement à l'inclusion.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

**Absorption :** La biodisponibilité absolue par voie locale n'a pas été déterminée. Lors d'une étude pharmacocinétique, des patients atteints de dysfonction érectile ont été traités par 100 mg de Vytaros crème, aux doses de 100, 200 et 300 mcg d'alprostadil. Les concentrations plasmatiques de la PGE<sub>1</sub>, et de son métabolite PGE<sub>0</sub>, étaient faibles voire indétectables chez la majorité des sujets à la plupart des temps de prélèvement sanguin après administration; les paramètres pharmacocinétiques n'ont donc pas pu être estimés. Les valeurs de la C<sub>max</sub> et celles de l'ASC de la 15-céto-PGE<sub>0</sub> étaient faibles et présentaient une augmentation inférieure à une augmentation proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses compris entre 100 et 300 mcg. Les concentrations plasmatiques maximales de la 15-céto-PGE<sub>0</sub> ont été atteintes dans l'heure suivant l'administration.

**Tableau 2 Moyenne (ET) des paramètres pharmacocinétiques de la 15-céto-PGE<sub>0</sub>**

Paramètre	Placebo (N = 5)	Vytaros 100 mcg (N = 5)	Vytaros 200 mcg (N = 5)	Vytaros 300 mcg (N = 5)
ASC <sup>a</sup> (pg*h/ml)	388 (256)	439 (107)	504 (247)	960 (544)
C <sub>max</sub> (pg/ml)	23 (19)	202 (229)	120 (103)	332 (224)
T <sub>max</sub> (h)	6 (8)	0,6 (0,4)	1 (0,7)	0,7 (0,3)
T <sub>1/2</sub> (h)	4 (--) <sup>b</sup>	5 (3)	3 (1) <sup>c</sup>	6 (6)

- <sup>a</sup> ASC est l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du temps 0 au temps 24 h.  
<sup>b</sup> Seul 1 sujet avait suffisamment de données pour permettre une estimation de la demi-vie.  
<sup>c</sup> Seuls 3 sujets avaient suffisamment de données pour permettre une estimation de la demi-vie.  
ET = écart-type

**Distribution :** Après administration de l'alprostadil au niveau du méat et du gland du pénis, l'alprostadil est rapidement absorbé dans le corps spongieux et les corps caverneux par l'intermédiaire des vaisseaux collatéraux. Le reste passe dans la circulation veineuse pelvienne via les veines drainant le corps spongieux.

**Biotransformation :** Après administration locale, la PGE1 est rapidement métabolisée localement en 15-céto-PGE1 par oxydation enzymatique du groupement 15-hydroxyle. La 15-céto-PGE1 conserve seulement 1 à 2% de l'activité biologique de la PGE1 et elle est rapidement réduite pour devenir le métabolite inactif le plus abondant, la 13,14-dihydro-15-céto-PGE qui est éliminée principalement par les reins et le foie.

**Élimination :** Après administration intraveineuse d'alprostadil marqué au tritium chez l'homme, le produit marqué disparaît rapidement de la circulation sanguine dans les 10 premières minutes, et seule un faible niveau de radioactivité subsiste dans le sang au bout de 1 heure. Les métabolites de l'alprostadil sont principalement excrétés par les reins, environ 90% de la dose intraveineuse administrée étant retrouvés dans les urines dans les 24 heures suivant l'administration. Le reste est excrété dans les selles. Il n'existe aucun élément en faveur d'une rétention tissulaire de l'alprostadil ou de ses métabolites après administration intraveineuse.

#### **Pharmacocinétique dans des populations particulières :**

**Affections pulmonaires :** Chez les patients atteints d'affections pulmonaires, la capacité d'élimination du médicament peut être diminuée. Chez les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, l'extraction pulmonaire de la PGE1 administrée par voie intraveineuse a été réduite d'environ 15%, comparativement à un groupe témoin de patients dont la fonction respiratoire était normale.

**Sexe :** Les effets du sexe sur la pharmacocinétique de Vytaros n'ont pas été étudiés et aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez les partenaires féminines.

**Personnes âgées, enfants :** Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique de l'alprostadil administré par voie locale n'ont pas été étudiés. Vytaros n'est pas indiqué chez l'enfant ni chez les personnes de moins de 18 ans.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'alprostadil, le DDAIP et Vytaros (qui comprend le DDAIP) n'ont pas montré de potentiel génotoxique.

Aucune étude de cancérogénicité avec l'alprostadil ou Vytaros n'a été réalisée. Les études menées sur la cancérogénicité de l'excipient, à savoir le DDAIP, n'ont mis en évidence aucune formation de tumeur lorsque le produit était administré par voie locale chez la souris et par voie sous-cutanée chez le rat. Dans le modèle de souris transgénique Tg.AC, l'administration de DDAIP à une concentration de 1,0% et de 2,5% a entraîné l'apparition de papillomes, respectivement chez les femelles et chez les mâles. Cet effet n'est vraisemblablement pas pertinent chez l'homme, car il est probablement dû à une irritation.

L'alprostadil n'a aucun effet sur la numération des spermatozoïdes ou leur morphologie. Cependant, l'excipient DDAIP a été à l'origine d'une atrophie des tubes séminifères des testicules chez des lapins auxquels le produit avait été administré localement à une concentration de 5%. Il n'a pas été possible de rechercher un effet spermatotoxique direct du DDAIP, ce qui signifie que la pertinence vis-à-vis d'une possible diminution de la fertilité masculine chez l'homme est inconnue. Le DDAIP administré par voie sous-cutanée chez le rat n'a eu aucun effet sur la fertilité.

L'alprostadil s'est révélé embryotoxique (diminution du poids fœtal) lorsqu'il était administré sous forme de bolus sous-cutané chez des rates gravides à faibles doses. Des doses plus fortes ont entraîné une augmentation des résorptions, une diminution du nombre de fœtus vivants, une incidence accrue des variations et des malformations viscérales et squelettiques, ainsi qu'une toxicité maternelle.

L'administration intra-vaginale de PGE1 à des lapines gravides n'a entraîné aucun effet délétère pour le fœtus.

Des études de toxicité sur la reproduction évaluant le DDAIP après administration sous-cutanée à des rats et des lapins ont été menées. Aucun effet n'a été observé chez les rats, mais chez les lapins une toxicité fœtale incluant une augmentation des malformations a été observée à fortes doses, ce qui était probablement dû à une toxicité maternelle. Aucun effet sur le développement post-natal n'a été détecté chez le rat.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Eau purifiée  
Éthanol anhydre  
Laurate d'éthyle  
Gomme de guar hydroxypropylique  
Chlorhydrate de dodécyl-2-(N,N-diméthylamino)-propionate  
Dihydrogénophosphate de potassium  
Hydroxyde de sodium, pour ajustement du pH  
Acide phosphorique, pour ajustement du pH

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

12 mois  
Après ouverture, utiliser immédiatement. Éliminer le récipient utilisé partiellement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).  
Ne pas congeler.  
Les sachets non ouverts peuvent être conservés par le patient en dehors du réfrigérateur pendant 3 jours au maximum avant utilisation, à une température ne dépassant pas 25°C. Au terme de cette période, le produit doit être jeté s'il n'a pas été utilisé.  
À conserver dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Vytaros est fourni dans des sachets individuels renfermant un (1) récipient unidose. Le récipient unidose est constitué d'un piston, d'un corps et d'un capuchon de protection. Il est présenté dans un sachet de protection. Chaque récipient unidose contient 100 mg de crème et sert également d'applicateur. Vytaros est disponible en boîtes de quatre (4) récipients unidoses. Les sachets sont constitués de papier laminé doublé d'un feuillet d'aluminium. Les éléments composant le récipient unidose sont en polypropylène et en polyéthylène.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Chaque récipient n'est qu'à usage unique.  
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

The Simple Pharma Company Limited, Ground Floor, 71 Lower Baggot Street, Dublin D02 P593, Irlande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE474871

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

05/2015 – 05/2018

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 05/2023