

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vitaros 3 mg/g emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annospakkaus sisältää 300 mikrogrammaa alprostadilia 100 mg:ssa emulsiovoidetta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Vitaros on valkoinen tai luonnonvalkoinen emulsiovoide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vähintään 18-vuotiaiden miesten erektiohäiriön hoito. Erektiohäiriöllä tarkoitetaan kyvyttömyyttä saavuttaa tai ylläpitää sukupuoliseen kanssa käymiseen riittävää erektiota.

4.2 Annostus ja antotapa

Vitaros annostellaan siittimen kärkeen.

Annostus

Vitaros-valmistetta on käytettävä tarpeen mukaan erektion saavuttamiseen. Jokainen Vitaros-valmisteen asetin on kertakäyttöinen, ja se on käytön jälkeen hävitettävä asianmukaisesti. Vaikutus alkaa 5–30 minuutin kuluttua lääkkeen annostelusta. Vaikutus kestää noin 1–2 tuntia. Todellinen kesto voi kuitenkin vaihdella potilaskohtaisesti. Terveystieteiden ammattilaisen on opastettava potilaalle, miten Vitaros-valmistetta käytetään, ennen kuin potilas siirtyy annostelevaan valmistetta itse. Suurin sallittu käyttömäärä on enintään 2–3 kertaa viikossa ja vain yksi annos 24 tunnin kuluessa.

Lääkärin on suositeltava aloitusannos. 300 mikrog:n aloitusannosta voidaan harkita etenkin potilaille, joilla on vaikea erektiohäiriö, komorbiditeetti tai jos PDE-5-estäjillä ei ole saavutettu vastetta. Potilaat, jotka eivät siedä 300 mikrog:n annosta paikallisten haittavaikutusten vuoksi, voivat siirtyä käyttämään pienempää 200 mikrog:n annosta.

Potilaita on opetettava käyttämään valmistetta oikein.

Antotapa

Virtsaaamista suositellaan ennen valmisteen annostelevaa. Kun korkki on poistettu, annostele Vitaros-valmisteen sisältö siittimen kärjen aukkoon seuraavien ohjeiden mukaisesti 5–30 minuuttia ennen aiottua yhdyntää:

- 1) Pese kädet huolellisesti ennen Vitaros-valmisteen käyttöä. Ota kertakäyttöasetin foliopussista repimällä pussi kokonaan auki yläreunan keskeltä alkaen. Ota asetin pussista (katso kuva 1). Säilytä pussi kertakäyttöasettimen myöhempää hävittämistä varten.
- 2) Lämmitä kertakäyttöasetin huoneenlämpöiseksi pyörittämällä sitä käsiesi välissä (katso kuva 2). Tämä vaihe voidaan jättää välistä, jos foliopussi on otettu aiemmin ulos jääkaapista (kohdassa 6.4

Säilytys, mainittujen aikarajojen puitteissa) ja sisältö on jo saavuttanut huoneenlämmön.

3) Pyöritä mäntää edestakaisin varmistaaksesi että se liukuu helposti (katso kuva 3). Poista sitten kertakäyttöasettimen korkki.



Kuva 1

Kuva 2

Kuva 3

4) Tartu kädellä siittimen päästä ja laajenna siittimen kärjen aukkoa puristamalla varovasti samalla pitäen siitintä pystyasennossa (Katso kuva 4). (Huomaa, jos sinua ei ole ympärileikattu, vedä esinahka taakse ja pidä sitä taaksevedettynä ennen virtsaputken aukon laajentamista.)

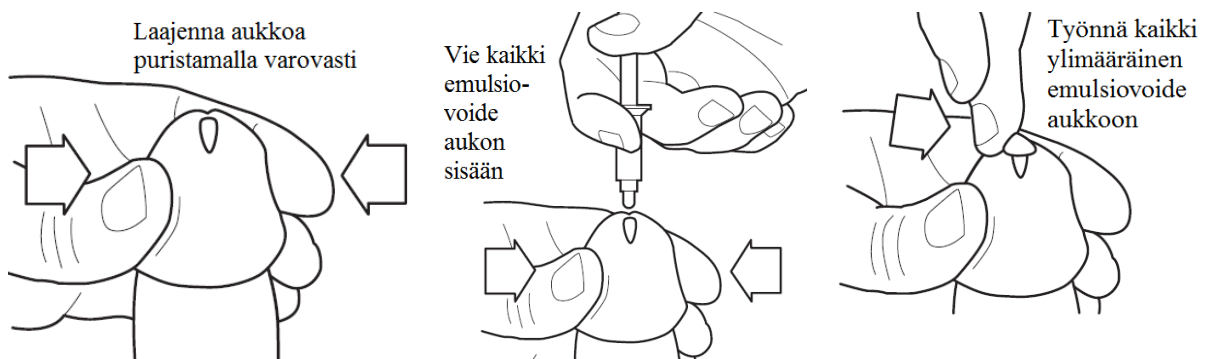
5) Pitele asettimen säiliötä sormien välissä ja aseta sen kärki niin lähelle siittimen kärjen aukkoa kuin mahdollista, jotta emulsiovoide menee virtsaputkeen sisään, **laittamatta kuitenkaan asettimen kärkeä siittimen sisään** (katso kuva 5). Paina mäntää hitaasti mutta vakaasti alas peukalolla tai sormella, kunnes kaikki emulsiovoide on mennyt siittimen kärjestä sisään virtsaputkeen.

Huomaa: Vaikka on tärkeää, että kaikki emulsiovoide menee alas virtsaputkeen, huolehdi että et **laita asettimen kärkeä sisään siittimen kärjen aukkoon**.

6) Pidä siitintä pystyasennossa noin 30 sekuntia, jotta emulsiovoide pääsee imeytymään. Kaikki emulsiovoide ei todennäköisesti aluksi mahdu siittimen kärjen aukkoon. Siittimen kärjen aukon päälle jäänyt ylimääräinen emulsiovoide tulee työntää sormenpäällä aukkoon. Älä käytä toista kertakäyttöasetintä korvataksesi emulsiovoiteen, joka ei ole mahtunut siittimen kärjen aukkoon (katso kuva 6). Älä käy virtsaamassa heti annostelun jälkeen, koska tällöin on riski että lääkevalmiste tulee ulos ennenkuin se ehtii vaikuttaa.

7) Muista, että jokainen Vitaros-annos on tarkoitettu kertakäyttöön. Laita kertakäyttöasettimen korkki takaisin paikalleen ja pakkaus avattuun pussiin. Taita pussi ja hävitä tavallisen kotitalousjätteen mukana.

8) Vitaros saattaa ärsyttää silmiä. Pese kädet huolellisesti Vitaros-valmisteen käytön jälkeen.



Kuva 4

Kuva 5

Kuva 6



4.3 Vasta-aiheet

Vitaros-valmistetta ei tulisi käyttää potilailla, joita koskee jokin seuraavista:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ortostaattisen hypotension, sydäninfarktin ja pyörtymisen kaltaiset perussairaudet.
- Sairaudet, jotka voivat altistaa priapismille (erektio, joka kestää vähintään 4 tuntia), kuten sirppisoluanemia tai sirppisoluanemian kantajuus, trombosytopenia, polysytemia, multipple myelooma tai leukemia.
- Siittimen poikkeava anatomia, kuten vaikea hypospadia, siittimen anatominen deformaatio, kuten kaarevuus, virtsaputkentulehdus ja balaniitti (terskatulehdus).
- Alttius laskimotromboosin tai hyperviskositeettisyndrooma ja sen vuoksi suurentunut priapismin riski
- Potilaat, joiden kohdalla seksuaalinen kanssakäyminen ei ole suositeltavaa, kuten potilaat, joilla on epävakaata sydän- ja verisuonisairaus tai epävakaata aivoverisuonisairaus.
- Vitaros-valmistetta ei tulisi käyttää yhdynnässä hedelmällisessä iässä olevan naisen kanssa, ellei kondomia käytetä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paikalliset vaikutukset

Vitaros-valmisteen käytön yhteydessä on esiintynyt harvoin pitkäkestoisia, > 4 tuntia kestäviä erektioita (priapismi) (katso kohta 4.8 Haittavaikutukset). Jos priapismia esiintyy, potilaan tulisi hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, siittimen kudokset voi vaurioitua ja seksuaalinen kyvyttömyys voi kärsiä pysyvästi.

Oireellista hypotensiota (huimausta) ja pyörtymistä annostelun yhteydessä esiintyi pienellä määrällä potilaista vaiheen 3 tutkimuksissa. Potilaita on varoitettava ajamasta autolla tai tekemästä vaarallisia tehtäviä, joissa Vitaroksen annostelun jälkeen esiintyvä hypotensio tai pyörtyminen voisi aiheuttaa onnettomuuden.

Erektiohäiriön hoidettavissa olevat syyt on suljettava pois asianmukaisin diagnostisin menetelmin ennen Vitaros-hoidon aloittamista.

Lisäksi potilaiden, joilla on ortostaattisen hypotension, sydäninfarktin ja pyörtymisen kaltaisia perussairauksia, ei tulisi käyttää Vitaros-valmistetta (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet). Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on aiempi neurologinen sairaus tai selkäydinvamma. Vitaros-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole muodollisesti tutkittu maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annosta voi olla tarpeen pienentää näissä ryhmissä heikentyneen metabolian vuoksi.

Yleiset varotoimet

Vitaros-valmistetta on käytettävä edellä annettujen ohjeiden mukaisesti. Valmisteen joutuminen tahattomasti virtsaputken sisälle voi aiheuttaa siittimeen polttelevan tai kihelmöivän tunteen sekä kipua. Virtsaputken sisäisen toistuvan, pitkäaikaisen Vitaros-valmisteelle altistumisen vaikutuksia ei tunneta.

Potilalle on kerrottava, ettei Vitaros-valmiste suojaa sukupuolitaudeilta. Vitaros-valmistetta käyttäville potilaille ja heidän kumppaneilleen on annettava ohjeita suojatoimista, joiden avulla he voivat

suojaudua sukupuolitautien, HI-virus (HIV) mukaan lukien, leviämiseltä.

Terveystieteiden ammattilaisten olisi kannustettava potilaita kertomaan seksikumppaneilleen, että he käyttävät Vitaros-valmistetta. Vitaros-valmisteen käyttäjien kumppaneilla voi esiintyä haittavaikutuksia, joista yleisin on emättimen ärtyminen. Kondomin käyttö on sen vuoksi suositeltavaa.

Vitaros-valmisteen vaikutuksia suun ja peräsuolen limakalvoon ei ole tutkittu. Suu- tai anaaliseksi aikana olisi sen vuoksi käytettävä kondomia.

Vitaros-valmisteella ei ole raskautta ehkäisevää vaikutusta. Vitaros-valmistetta käyttävien pariskuntien on suositeltavaa huolehtia riittävästä ehkäisystä, jos naispuolinen kumppani on hedelmällisessä iässä.

Alprostadiilin vaikutuksista raskauden varhaisvaiheeseen niillä määrillä, joita naispuolinen kumppani saa, ei ole tietoa. Yhdynnässä hedelmällisessä iässä olevien, raskaana olevien tai imettävien naisten kanssa tulisi käyttää kondomia.

Valmisteen käytön yhteydessä on tutkittu vain lateksipohjaisia kondomeja. Muiden materiaalien osalta ei voida sulkea pois kondomin mahdollisen vaurioitumisen riskiä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 mg alkoholia (etanolia) per 100 mg annos, joka vastaa 50 mg/g (5 % w/w). Saattaa aiheuttaa polttelua vahingoittuneilla ihoalueilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vitaros-valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutustutkimuksia. Valmisteen metabolisten ominaisuuksien perusteella (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka) lääkeaineiden väliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Interaktioiden vaikutus

Vitaros-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yhdessä muiden erektiohäiriön hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa, etenkin fosfodiesteri-5-estäjien (PDE5) kuten sildenafilin, tadalafilin ja vardenafiiin kanssa, ei ole tutkittu. Vitaros-valmistetta ei sen vuoksi tulisi käyttää yhdessä PDE5-estäjien kanssa. Koska sekä Vitaros että PDE5-estäjät vaikuttavat sydän- ja verenkiertoelimistöön, kardiovaskulaaririskien lisääntymistä ei voida sulkea pois.

Vitaros-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia siitinimplanttien tai sileälihaskalvotomian, kuten papaveriinin, tai erektion aikaansaamiseen käytettävien lääkkeiden, kuten alfasalpaajien (esim. intrakavernosaalinen fentolamiini, tymoksamiini) kanssa. Yhteiskäyttöön liittyy priapismien riski (kivulias, pitkittynyt, epänormaali erektio).

Vitaros-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia sympatomimeettien, turvotusta vähentävien ja ruokahalua hillitsevien lääkeaineiden kanssa. Yhteiskäyttö voi vähentää alprostadiilin vaikutusta (yhteisvaikutuksen aiheuttama inhibitio).

Vitaros-valmistelle ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia antikoagulanttien ja verihiutaleiden aggregaation estäjien kanssa. Yhteiskäyttöön voi liittyä virtsaputken verenvuodon tai verivirtsaisuuden riski.

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti verenpainelääkkeitä ja vasoaktiivisia lääkkeitä, voi olla suurentunut hypotension riski. Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vitaros-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa. Naisiin kohdistuva välillinen altistus alprostadiilille on todennäköisesti pieni.

Eläimillä tehdyt tutkimukset suuremmilla alprostadiiliannoksilla ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaana olevien naisten ei tule altistua Vitaros-valmistelle.

Imetys

Ei ole tietoa, johtaako välillinen altistuminen alprostadilille Vitaros-valmisteen kautta merkittävään erittymiseen rintamaitoon. Vitaros-valmisteen käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa.

Hedelmällisyys

Uroskanineilla todettiin toistuvan annostuksen jälkeen kivesten siementiehyiden atrofiaa. Ei ole tiedossa, vaikuttaako Vitaros-valmiste miesten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Koska Vitaros-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu harvoin huimausta ja pyörtymistä, potilaiden tulee välttää autolla ajoa tai muita tehtäviä, joissa 1–2 tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta esiintyvä mahdollinen huimaus tai pyörtymisen voisi aiheuttaa onnettomuuden.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisin lääkeaineeseen liittyvä kliinisten tutkimusten aikana ilmoitettu haittavaikutus oli ohimenevä paikallinen reaktio annostelukohdassa tai sen läheisyydessä, kuten polttelu, kipu, kutina, kihelmöinti ja peniksen eryteema. Oireet olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita ja menivät ohi 1-2 tunnin kuluessa. Nämä paikalliset haittavaikutukset olivat hyvin siedettyjä useimmilla potilailla ja verrattavissa alprostadiliin annokseen.

Epätavallisia mutta mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa olivat huimaus, pyörtymisen ja hypotensio (2/459 (0,4 %), 6/1591 (0,4 %), ja 6/1280 (0,5 %) 100, 200 ja 300 mikrogramman alprostadiliannoksilla. Priapismia havaittiin kahdessa 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa vain 1 potilaalla (0,06 %) ja > 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa vain 5 potilaalla (0,4 %), joista 4 (0,3 %) oli 200 mikrogramman ja 1 (0,1 %) 300 mikrogramman ryhmässä.

Yleisin naispuolisten kumppaneiden ilmoittama lääkeaineeseen liittyvä haittavaikutus plasebokontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa moniannostutkimuksessa (kesto 3 kuukautta ja > 6 kuukautta) oli ohimenevä lievä tai keskivaikkea polttelu emättimessä tai kutina. Oireet lievittyivät 1-2 tunnin kuluessa. Ei tiedetä liittyvätkö oireet Vitaros-lääkitykseen vai yhdyntöihin, joita oli tiheämmin lääkitystä käyttävillä.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Seuraavassa taulukossa on esitetty yleisimmät raportoidut Vitaros-valmisteen käyttöön liittyvät haittavaikutukset. (Hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$, melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$, harvinainen $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$, hyvin harvinainen $< 1/10\,000$)

Priapismi (yli 4 tuntia kestävä erektio) on vakava tila, joka vaatii pikaista lääkinhoitoa.

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Hermosto	Melko harvinainen	Herkkätuntoisuus
Verisuonisto*	Melko harvinainen	Huimaus Pyörtymisen Hypotensio
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsaputken kipu
	Melko harvinainen	Virtsaputken ahtauma Virtsatietulehdus

Sukupuolimet ja rinnat	Yleinen	Poltteleva tunne siittämissä Siittimen kipu Siittimen punoitus Sukuelinten kipu Epämukavuuden tunne sukuelimissä Sukuelinten punoitus Lisääntynyt erektio Sukuelinten kutina Siittimen edeema Terskatulehdus Kihelmöivä tunne siittämissä Sykkivä tunne siittämissä Siittimen tunnottomuus <u>Naispuolisilla kumppaneilla:</u> Poltteleva tunne ulkosynnyttimissä ja emättimessä Emätintulehdus
	Melko harvinainen	Siittimen kutina Sukuelinten ihottuma Kivespussikipu Sukuelinten täysinäisyyden tunne Liiallinen jäykkyys Siittimen tunnottomuus Pidentynyt erektio/priapismi <u>Naispuolisilla kumppaneilla:</u> Ulkosynnyttimien ja emättimen kutina
Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Annostelukohdan kipu

Erityisryhmät

* Ei ole selkeää näyttöä siitä, että alprostadiili lisää sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä verisuonia laajentavaa vaikutusta lukuun ottamatta. Ei kuitenkaan voida sulkea pois mahdollisuutta, että potilailla, joilla on perussairaus tai riskitekijöitä, olisi suurentunut riski, kun lisäksi otetaan huomioon alprostadiilin käyttöön liittyvä lisääntynyt seksuaalinen/fyysinen aktiivisuus (ks. 4.3 ja 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Vitaros-valmisteen yhteydessä ei ole raportoitu hoitoa vaativaa yliannostusta. Vitaros-valmisteen yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota, pyörtymistä, huimausta, siitinkipua ja mahdollisesti priapismia (erektio, joka kestää > 4 tuntia). Priapismi voi heikentää erektiokykyä pysyvästi. Mahdollisesti yliannoksen saaneita potilaita, joilla on näitä oireita, on tarkkailtava lääkärin valvonnassa, kunnes

systemiset tai paikalliset oireet ovat hävinneet.

Jos potilaalla on pitkittynyt, yli 4 tuntia kestävä erektio, potilasta on neuvottava hakeutumaan lääkäriin. Seuraavat toimenpiteet ovat mahdollisia:

- Potilaan tulisi maata selällään tai kyljellään. Jäpussi laitetaan vuorotellen kummankin reiden sisäpinnalle pariksi minuutiksi (tämä saattaa laukaista laskimon läpän aukeamaan). Jos vastetta ei saavuteta 10 minuutin kuluessa, tulee hoito keskeyttää.
- Jos tämä hoito on tehotonta ja erektio on kestänyt yli 6 tuntia, on tehtävä siittäminen aspiraatio. Aseptista tekniikkaa käyttäen viedään perhosneula (koko 19–21) paisuvasen ja vedetään 20–50 ml verta ruiskuun. Tämä saattaa vähentää turvotusta siittämissä. Toimenpide voidaan tarvittaessa toistaa siittäminen toisella puolella.
- Jos hoito ei edelleenkään auta, suositellaan intrakavernaalista injektiota α -adrenergisella lääkkeellä. Vaikka vasokonstriktorin tavallinen vasta-aihe, siittimensäinen anto, ei koskekaan priapismien hoitoa, on varovaisuutta silti noudatettava, jos tähän vaihtoehtoon turvaututaan. Verenpainetta ja pulssia on seurattava jatkuvasti toimenpiteen aikana. Äärimmäinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on sepelvaltimotauti, hallitsematon hypertensio tai aivoiskemia, sekä potilailla, jotka käyttävät monoamiinioksidaasin estäjiä. Jälkimmäisessä tapauksessa täytyy olla käytettävissä keinot hypertensiivisen kriisin hoitamiseen.
- Valmistetaan 200 mikrog/ml fenyylifriiniliuos, jota annetaan injektiona 0,5–1,0 ml 5–10 minuutin välein. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 20 mikrog/ml adrenaliiniliuosta. Tarvittaessa tämän jälkeen voidaan toistaa veren aspiraatio saman perhosneulan kautta. Fenyylifriinin enimmäisannoksen tulisi olla 1 mg tai adrenaliinin 100 mikrog (5 ml liuosta).
- Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää metaraminolia, mutta on syytä huomata, että sen käytön yhteydessä on raportoitu kuolemaan johtavia hypertensiivisiä kriisejä. Jos priapismi jatkuu edelleen, potilas on siirrettävä välittömästi kirurgiseen hoitoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet
ATC-koodi: G04BE01

Vaikutusmekanismi

Alprostadili on kemiallisesti identtinen prostaglandiini E₁:n kanssa, jonka vaikutuksiin kuuluvat muun muassa siittäminen paisuvasen erektion aiheuttavien kudosten verisuonten vasodilaatio ja paisuvasen valtimoverenkierron lisääntyminen, jolloin seurauksena on siittäminen jäykkyys.

Erektiovaikutus alkaa 5–30 minuutin kuluttua Vitaros-valmisteen annosta. Alprostadiliin puoliintumisaika ihmisillä on lyhyt, ja erektion paraneminen voi kestää 1–2 tuntia valmisteen ottamisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdessa vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa arvioitiin Vitaros-valmisteen (100, 200 ja 300 mikrog) tehoa erektiohäiriöstä kärsivillä potilailla 12 viikon ajan (n=1651). Tutkimuksessa havaittiin ensisijaisten päätetapahtumien keskimääräisessä muutoksessa tilastollisesti merkitseviä (p < 0,001) eroja lumelääkkeeseen nähden. Päätetapahtumia olivat IIEF:n erektiotoimintaa koskeva pistemäärä (IIEF-EF), emätinpenetraation onnistumisen keskimääräinen prosenttiosuus (SEP-3) ja ejakulaation onnistumisen keskimääräinen prosenttiosuus (SEP-4). IIEF-EF-pistemäärän keskimääräiset muutokset olivat 1,6 (100 mikrog annos), 2,5 (200 mikrog annos) ja 2,4 (300 mikrog annos). Paranemista havaittiin myös muissa ensisijaisissa päätetapahtumissa, sillä emätinpenetraation onnistuminen lisääntyi (100 mikrog [2,9 %], 200 mikrog [5,1 %], 300 mikrog [7,2 %]), samoin ejakulaation onnistuminen (100 mikrog [7,0 %], 200 mikrog [13,8 %], 300 mikrog [9,1 %]). Samankaltaisia tuloksia saavutettiin niiden miesten potilasjoukoissa, jotka olivat aiemmin saaneet fosfodiesteriäsi-V-estäjähoitoa, joilla oli diabetes, sydämen toimintahäiriöitä tai kohonnut verenpaine tai joilta oli poistettu eturauhanen. Tulokset olivat samankaltaisia ≤ 65 ja > 65 vuoden ikäisillä miehillä. Post-hoc -

vastaaja-analyysin mukaan niiden miesten osuudet, jotka ilmoittivat tilastollisesti merkitsevää ($p < 0,001$) IIEF-EF-pistemäärän paranemisesta (≥ 4), olivat 35 % (100 mikrog annos), 39 % (200 mikrog) ja 38 % (300 mikrog), kun lumelääkkeellä vastaava tulos oli 21 %. Pidempikestoisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että 300 mikrog annos paransi tuloksia edelleen. IIEF-EF-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 6,67.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Absoluuttista biologista hyötyosuutta topikaalisesti annettuna ei ole määritetty. Farmakokineetiikkatutkimuksessa hoidettiin erektiohäiriöstä kärsiviä potilaita 100 mg:lla Vitaros-emulsiovoidetta, jolloin potilaat saivat 100, 200 tai 300 mikrogramman annoksen alprostadiliia. PGE1:n ja sen metaboliitin, PGE0:n, pitoisuudet plasmassa olivat useimmilla potilailla alhaiset tai niitä ei voitu havaita useimmissa antamisen jälkeen otetuissa verikokeissa, eikä farmakokineettisiä parametreja voitu arvioida. 15-keto-PGE0:n C_{max}-arvot ja AUC-arvot olivat alhaisia ja kasvoivat vähemmän kuin suhteessa annokseen 100–300 mikrogramman annosalueella. 15-keto-PGE0:n enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin tunnin kuluessa valmisteen annosta.

Taulukko 2
15-keto-PGE₀:n keskimääräiset (SD) farmakokineettiset parametrit

Parametri	Lumelääke (N = 5)	Vitaros 100 mikrog (N = 5)	Vitaros 200 mikrog (N = 5)	Vitaros 300 mikrog (N = 5)
AUC ^a (pg*h/ml)	388 (256)	439 (107)	504 (247)	960 (544)
C _{max} (pg/ml)	23 (19)	202 (229)	120 (103)	332 (224)
T _{max} (h)	6 (8)	0,6 (0,4)	1 (0,7)	0,7 (0,3)
T _{1/2} (h)	4 (--) ^b	5 (3)	3 (1) ^c	6 (6)
^a AUC on plasmapitoisuuskäyrän alapuolinen pinta-ala nollassa tuntiin 24 asti ^b Tiedot riittivät puoliintumisaajan arviointiin vain 1 tutkittavan kohdalla. ^c Tiedot riittivät puoliintumisaajan arviointiin vain 3 tutkittavan kohdalla. SD = keskihajonta				

Jakautuminen

Kun alprostadili annetaan siittimen päähän ja terskaan, se imeytyy rinnakkaissuonten kautta nopeasti virtsaputken ja siittimen paisuvaisten kudoksiin. Loppu lääke kulkeutuu lantion laskimoverenkiertoon virtsaputken paisuvaista tyhjentyvien laskimoiden kautta.

Biotransformaatio

PGE1 metaboloituu paikallisen annon jälkeen nopeasti paikallisesti 15-hydroksyyli-ryhmän hapettuessa entsyymaattisesti 15-keto-PGE1:ksi. 15-keto-PGE1:n biologinen aktiivisuus on vain 1–2 % PGE1:n aktiivisuudesta, ja se pelkistyy nopeasti vallitsevaksi epäaktiiviseksi metaboliitiksi, 13, 14-dihydro, 15-keto-PGE:ksi, joka poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisten ja maksan kautta.

Eliminaatio

Sen jälkeen, kun tritiumilla merkittyä alprostadiliä annetaan miehelle laskimonsisäisesti, merkitty lääke häviää verenkierrosta nopeasti ensimmäisten 10 minuutin kuluessa, ja 1 tunnin kuluttua veressä on jäljellä enää vain vähäinen määrä radioaktiivisuutta. Alprostadilin metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Noin 90 % laskimoon annetusta annoksesta erittyi virtsaan 24 tunnin kuluessa lääkkeen antamisesta. Loppu lääke erittyy ulosteeseen. Näyttöä laskimonsisäisesti annetun alprostadilin tai sen metaboliittien kudosretentiosta ei ole.

Farmakokineetiikka erityisryhmissä

Keuhkosairaudet

Keuhkosairauksia sairastavien potilaiden kyky poistaa lääkettä elimistöstä saattaa olla heikentynyt.

Potilailla, jotka sairastivat aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää, laskimoon annetun PGE1:n erittyminen keuhkojen kautta väheni noin 15 % verrokkiryhmään nähden, joka koostui potilaista, joiden hengitys toimi normaalisti.

Sukupuoli

Sukupuolen vaikutusta Vitaros-valmisteeseen farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, eikä farmakokinetiikkatutkimuksia ole tehty naispuolisilla kumppaneilla.

Iäkkäät potilaat, pediatriiset potilaat

Iän vaikutusta topikaalisesti annetun alprostadiilin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Vitaros-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Alprostadiililla, DDAIP:lla ja Vitaros-valmisteella (joka sisältää DDAIP:ta) ei ole havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Alprostadiililla tai Vitaros-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. DDAIP-apuaineen karsinogeenisuusarvioinneissa ei havaittu kasvainten muodostumista, kun ainetta annettiin paikallisesti hiirille ja subkutaanisesti rotille. Tg.AC-transgeenisessä hiirimallissa DDAIP:n antaminen aiheutti papilloomia 1,0 %:lle naarashiiristä ja 2,5 %:lle uroshiiristä. Tämä vaikutus ei todennäköisesti ole olennainen ihmisille, koska se johtuu todennäköisesti ärsytyksestä.

Alprostadiili ei vaikuta siittiöiden määrään tai morfologiaan. Apuaine DDAIP kuitenkin aiheutti kivesten siementiehyiden atrofiaa kaniineilla, joille ainetta annettiin paikallisesti 5 %:n pitoisuutena. DDAIP:n suoraa toksisuutta siemennesteelle ei voitu testata, minkä vuoksi havainnon merkitystä miehen mahdollisen hedelmällisyyden laskemisen kannalta ei tunneta. DDAIP ei vaikuttanut hedelmällisyyteen annettuna subkutaanisesti rotille.

Alprostadiilin on todettu aiheuttavan embryotoksisuutta (sikiön tavanomaista alhaisempi paino), kun sitä annetaan matalalla annoksella subkutaanisena boluksena kantavana oleville rotille. Suuremmat annokset lisäsivät resorptiota, vähensivät eloon jääneiden sikiöiden määrää, lisäsivät sisäelinten ja luuston muutoksia ja epämuodostumia sekä toksisuutta emolle. PGE1:n intravaginaalinen anto kantavana oleville kaniineille ei aiheuttanut vahinkoa sikiölle.

DDAIP:lla tehtiin lisääntymistoksisuustutkimuksia, kun ainetta oli annettu rotille ja kaniineille subkutaanisesti. Vaikutuksia ei havaittu rotilla, mutta kaniineilla todettiin suurilla annoksilla sikiötoksisuutta, muun muassa epämuodostumien lisääntymistä. Synä oli luultavasti emoon kohdistunut toksisuus. Rotilla ei havaittu ilmeisiä vaikutuksia syntymän jälkeiseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi
Etanoli, vedetön
Etyylilauraatti
Hydroksiopropyliiguarkumi
Dodekyyli-2-N,N-dimetyyliaminopropionaattihydrokloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Natriumhydroksidi, pH:n säätöön
Fosforihappo, pH:n säätöön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

12 kuukautta

Käytettävä heti avaamisen jälkeen. Hävitä käyttämättä jäänyt lääke.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Avaamatonta foliopussia voi säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C ennen käyttöä korkeintaan 3 päivää. Tämän jälkeen käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Säilytettävä alkuperäispussissa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko (pakkausko)

Vitaros -valmiste toimitetaan yksittäispakattuna pusseihin, jotka sisältävät kukin yhden (1) kerta-annospakkauksen. Kerta-annospakkaus koostuu männästä, säiliöstä ja suojakorkista pakattuna suojaavaan pussiin. Kukin kerta-annospakkaus sisältää 100 mg emulsiovoidetta. Vitaros on pakattu pahvisiin laatikoihin, jotka sisältävät neljä (4) kerta-annospakkausta. Pussit ovat alumiinikalvoa/laminaattia. Kerta-annospakkauksen osat on valmistettu polypropeenista ja polyeteenistä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kerta-annospakkaukset ovat kertakäyttöisiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

The Simple Pharma Company Limited
Ground Floor, 71 Lower Baggot St
Dublin D02 P593
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32129

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.08.2015 / 31.05.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.05.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vitaros 3 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje endosbehållare innehåller 300 mikrogram alprostadil i 100 mg kräm.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm

Vitaros är en vit till benvit kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av män ≥ 18 års ålder med erektil dysfunktion, vilket är oförmåga att uppnå eller bibehålla en erektion som är tillräcklig för en tillfredsställande sexuell funktion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vitaros appliceras på spetsen av penis.

Dosering

Vitaros ska vid behov användas för att uppnå erektion. Varje endosbehållare med Vitaros är endast avsedd för engångsbruk och ska på lämpligt sätt kasseras efter användning. Effekten sätter in inom 5 till 30 minuter efter administrering. Effektdurationen är cirka 1 till 2 timmar. Emellertid kan den verkliga varaktigheten variera från patient till patient. Varje patient ska före självadministrering instrueras av vårdpersonal om korrekt teknik för tillförsel av Vitaros. Medlet får användas maximalt 2–3 gånger per vecka och högst en gång per 24-timmarsperiod.

Initialdosen ska rekommenderas av läkare. En startdos på 300 mikrog kan övervägas, speciellt hos patienter med allvarlig erektil dysfunktion, komorbiditet eller misslyckad behandling med PDE5-inhibitorer. Patienter som på grund av lokala biverkningar inte tolererar en dos på 300 mikrog kan titreras till den lägre dosen på 200 mikrog.

Patienter ska instrueras om lämplig administreringsteknik.

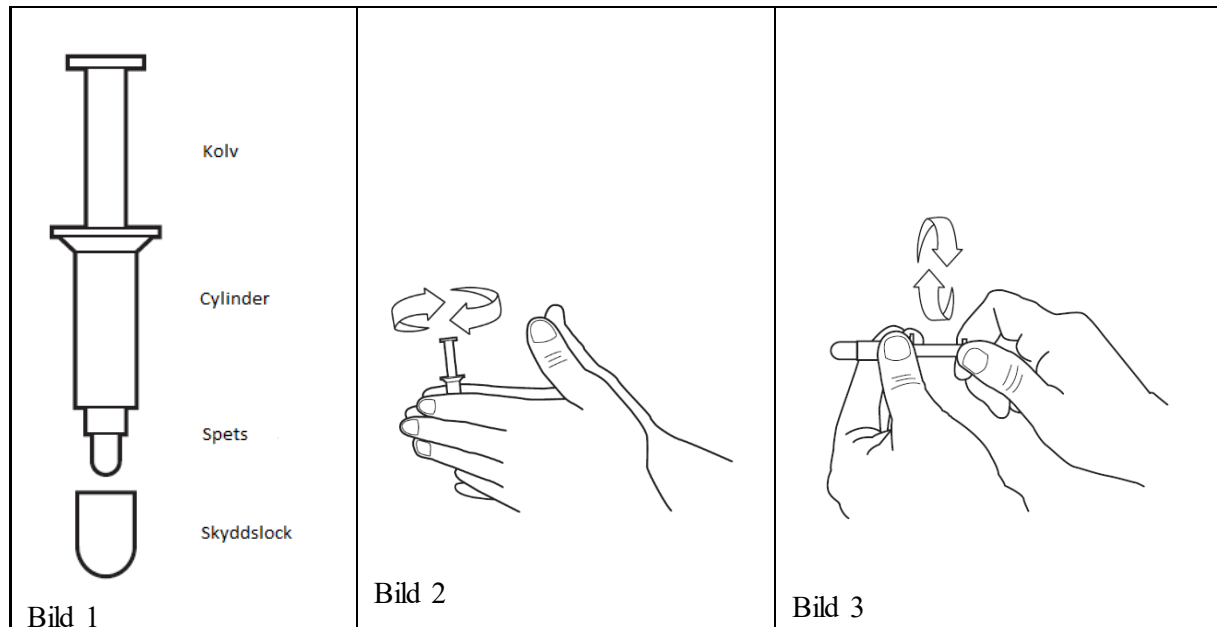
Administreringsätt

Det rekommenderas att man urinerar innan läkemedlet appliceras. Efter det att locket tagits av, applicera hela innehållet av Vitaros in i penisöppningen (meatus) inom 5 till 30 minuter före samlagsförsök i enlighet med instruktionerna nedan:

- 1) Tvätta händerna före applicering av Vitaros. Ta ut en endosbehållare ur foliepåsen genom att riva ner folien helt från mitten av den övre kanten. Ta ut endosbehållaren ur påsen (se bild 1). Spara påsen och använd den då den använda endosbehållaren ska slängas.
- 2) Få innehållet i endosbehållaren att anta rumstemperatur genom att rulla behållaren mellan dina händer (se bild 2). Detta steg kan hoppas över om foliepåsen tidigare tagits fram ur kylskåpet (inom de

tidsgränser som nämns i avsnitt 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar) och innehållet redan har antagit rumstemperatur.

3) Vrid kolven fram och tillbaka flera gånger så att du försäkrar dig om att den kommer glida lätt (se bild 3). Ta sedan av locket från endosbehållarens spets.



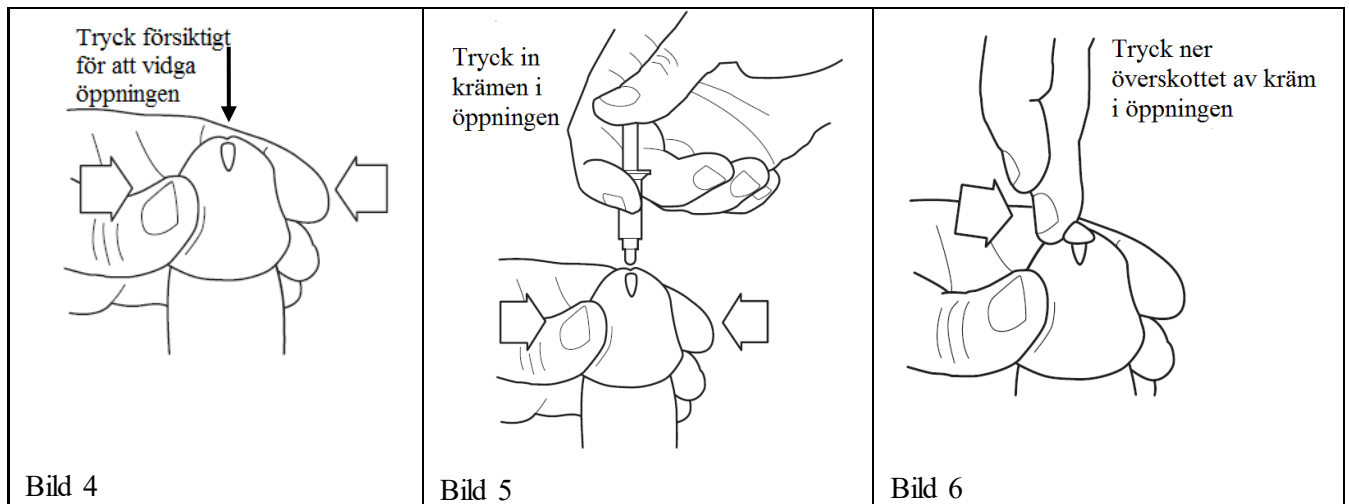
4) Ta tag om spetsen av penis med en hand och tryck försiktigt för att vidga penisöppningen medan penis hålls i upprätt läge (se bild 4). (Observera! Den som inte är omskuren, drar tillbaka och håller fast förhuden, innan penisöppningen vidgas.)

5) Håll endosbehållarens cylinder mellan fingrarna och placera behållarens spets så nära penisöppningen som möjligt, **utan att sticka in den i penis** (se bild 5) så att krämen kan tryckas ner i urinröret. Kom ihåg att trycka ut all kräm från endosbehållaren. Tryck försiktigt och långsamt men bestämt ned kolven med tummen eller fingret, tills all kräm tryckts in i penisöppningen och ner i urinröret. **Observera:** Även om det är viktigt att all kräm kommer ner i urinröret **ska inte endosbehållarens spets föras in i penisöppningen.**

6) Håll penis i upprätt läge i ungefär 30 sekunder för att låta krämen penetrera. Det kommer sannolikt att bli en del kräm som inte initialt rymms i penisöppningen. Överskottet av kräm som täcker penisöppningen bör tryckas ner i öppningen med hjälp av ett finger. Använd inte en andra endosbehållare för att kompensera för kräm som inte kommit in i öppningen (se bild 6). Urinera inte omedelbart efter det att krämen applicerats, det finns då en risk att läkemedlet åker ut före det att effekten äger rum.

7) Kom ihåg att varje dos Vitaros endast räcker till en enstaka applicering. Sätt tillbaka locket på endosbehållarens spets och lägg den i den öppnade påsen. Vik sedan ihop denna och kassera i enlighet med lokala föreskrifter.

8) Vitaros kan verka irriterande på ögonen. Tvätta händerna efter applicering av Vitaros.



4.3 Kontraindikationer

Vitaros ska inte användas till patienter med något av följande:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Underliggande sjukdomar och tillstånd såsom ortostatisk hypotension, myokardinfarkt och svimning.
- Tillstånd som kan predisponera för priapism, till exempel sickle cell-anemi eller anlag härför, trombocytemi, polycytemi, multipelt myelom eller leukemi.
- Avvikande penisanatomi, till exempel uttalad hypospadi, anatomiska deformiteter i penis, såsom ökad krökning av denna, samt uretrit och balanit (inflammation/infektion i glans penis).
- Benägenhet för ventrombos eller hyperviskositetssyndrom och därför ökad risk för priapism (uttalad erektion som varar 4 timmar eller mer).
- Vitaros bör inte användas till patienter som avråds från deltagande i sexuella aktiviteter, t ex män med instabila kardiovaskulära eller cerebrovaskulära förhållanden.
- Vitaros bör vid samlag med fertil kvinna användas endast om kondom samtidigt används.

4.4 Varningar och försiktighet

Lokala effekter

Även om det är mindre vanligt, har förlängda erektioner som varade >4 timmar (priapism) observerats vid användning av Vitaros (se avsnitt 4.8 Biverkningar). Om priapism uppträder, ska patienten omedelbart söka läkare. Om priapism inte omedelbart behandlas, kan resultatet bli skada på penisvävnaden och permanent förlust av potensen.

Symtomatisk hypotension (yrsel) och synkope förekom under fas 3-studierna hos en liten andel av patienterna (se avsnitt 4.8). Patienter bör uppmanas att undvika framförande av fordon eller riskabla aktiviteter, vid vilka skador kan orsakas om hypotension eller synkope skulle uppträda efter administrering av Vitaros.

Före inledande av behandling med Vitaros bör behandlingsbara orsaker till den erektila dysfunktionen uteslutas med hjälp av lämpliga diagnostiska metoder.

Härtill kommer att patienter med underliggande sjukdomar, såsom ortostatisk hypotension, myokardinfarkt och synkope, ej bör använda Vitaros (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer). Kliniska studier har ej genomförts med patienter med anamnes på neurologisk sjukdom eller ryggmärgsskador.

Farmakokinetiken för Vitaros har inte formellt studerats hos patienter med lever- och/eller njursvikt. Dosen kan på grund av försämrad metabolism behöva minskas i dessa populationer.

Allmänna försiktighetsåtgärder

Vitaros bör appliceras enligt instruktionerna ovan. Felaktig intrauretral applicering kan medföra en brännande eller svidande känsla och smärta i penis. Upprepad, långtida intrauretral exponering för Vitaros är okänd.

Patienterna bör informeras om att Vitaros inte ger något skydd mot smitta med sexuellt överförbara sjukdomar. Patienter som använder Vitaros och deras partners kan behöva upplysas om de åtgärder som är nödvändiga för att skydda mot spridning av sexuellt överförd smitta, inklusive humant immunbristvirus (hiv).

Sjukvårdspersonal bör uppmuntra sina patienter att informera sina sexualpartners om att de använder Vitaros. Partners till användare av Vitaros kan uppleva biverkningar, vanligast är vaginal irritation. På så sätt rekommenderas användning av kondom.

Effekterna av Vitaros på slemhinnan i munhåla och analregion har inte studerats. Kondom bör därför användas vid orala (fellatio) och anala samlag.

Vitaros har inga kontraceptiva egenskaper. Par som använder Vitaros rekommenderas adekvat kontraception, om kvinnan är fertil.

Det finns ingen information om effekterna under tidig graviditet av alprostadil i de mängder som överförs till kvinnliga partners. Kondom bör användas under samlag med kvinnor som är fertila, gravida eller ammande.

Endast kondomer tillverkade av latexmaterial har undersökts i kombination med medlet, och andra material kanske inte utesluter tänkbara risker för skador på kondomen.

Detta läkemedel innehåller 5 mg alkohol (etanol) per varje do på 100 mg, motsvarande 50 mg/g (5 % w/w). Det kan orsaka en brännande känsla på skadad hud.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktionsstudier av Vitaros har ej genomförts. Utifrån metabolismens egenskaper (se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper) ter sig läkemedelsinteraktioner osannolika.

Effekt av interaktion

Säkerheten för och effekten av Vitaros i kombination med andra behandlingar av erektil dysfunktion, särskilt behandling med fosfodiesteras-5-inhibitorer (PDE5) såsom sildenafil, tadalafil och vardenafil, har ej studerats. Därför bör Vitaros ej användas i kombination med PDE5-inhibitorer. Eftersom både Vitaros och PDE5-inhibitorer har kardiovaskulära effekter, kan en ytterligare ökad kardiovaskulär risk ej uteslutas.

Inga interaktionsstudier har gjorts för Vitaros i kombination med penisimplantat eller glattmuskelrelaxantia, såsom papaverin, eller läkemedel använda för att inducera erektion, såsom alfablockerande medel (t ex intrakavernöst fentolamin eller tymoxamin). Det finns en risk för priapism (smärtsam, utdragen, abnorm erektion), när de används i kombination.

Inga interaktionsstudier har gjorts för Vitaros i kombination med sympatomimetika, avsvällande medel och aptithämmare. Kombinationer med dessa kan resultera i minskad effekt av alprostadil (inhibition genom läkemedelsinteraktion).

Inga interaktionsstudier har gjorts för Vitaros i kombination med antikoagulantia och inhibitorer av trombocytaggregation. Kombinationer med dessa kan resultera i ökad risk för uretrablödningar eller hematuri.

Patienter som samtidigt behandlas med antihypertensiva och vasoaktiva medel kan uppvisa en ökad risk för hypotension; särskilt gäller detta äldre patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Vitaros till gravida kvinnor. Den indirekta exponeringen av kvinnor för alprostadil är sannolikt låg.

Djurstudier av större doser av alprostadil har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Gravida kvinnor bör ej exponeras för Vitaros.

Amning

Det är okänt om indirekt exponering för alprostadil via Vitaros leder till signifikant utsöndring i bröstmjölk. Användning av Vitaros under amning rekommenderas ej.

Fertilitet

Hos kaninhannar observerades atrofi av tubuli seminiferi i testiklarna efter upprepade doser. Det är inte känt om Vitaros har någon effekt på den manliga fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom yrsel och synkope (svimning) i sällsynta fall har rapporterats från kliniska prövningar med Vitaros, bör patienter undvika bilkörning och andra riskfyllda aktiviteter där yrsel eller svimning kan leda till skada inom 1 till 2 timmar efter administrering av Vitaros.

4.8 Biverkningar

De vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningar som rapporterats av patienter under kliniska studier var övergående lokala urogenitala reaktioner vid eller nära appliceringsstället, t ex sveda, smärta, klåda, stickningar och erytem på penis efter applicering, vilka var lätta till måttliga i svårighetsgrad och övergående, varade 1 till 2 timmar. Dessa lokala biverkningar tolererades väl av de flesta patienter och var jämförbara mellan olika doser av alprostadil.

Mindre vanliga men eventuellt allvarliga biverkningar i kliniska fas 3-studier var yrsel, svimning (synkope) och hypotension (2/459 (0,4 %), 6/1591 (0,4 %) och 6/1280 (0,5 %) vid doserna 100, 200 respektive 300 mikrog). Priapism observerades bara hos 1 patient (0,06 %) i de två 3-månadersstudierna och bara hos 5 (0,4 %) patienter i >6-månadersstudien, inklusive 4 (0,3 %) i gruppen som fick 200 mikrog och 1 (0,1 %) i gruppen som fick 300 mikrog alprostadil.

De vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningar som rapporterades av kvinnliga partner under placebokontrollerade, dubbelblinda, kliniska studier av användning flera gånger (3 månader och >6 månader) var lätt till måttlig övergående vaginal sveda eller klåda som försvann 1 till 2 timmar efter uppkomst. Det är okänt om dessa biverkningar har samband med Vitaros eller till att samlag återupptagits, vilket skedde oftare hos partners som fick aktiv medicinering.

Lista över biverkningar

De oftast rapporterade biverkningarna under behandling med Vitaros presenteras i tabellen härnedan. (Mycket vanliga $\geq 1/10$; Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$; Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$)

Priapism (erektion som varar längre än 4 timmar) är ett allvarligt tillstånd, som kräver snabb läkarbehandling.

Tabell 1 Biverkningar

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Frekvens	Biverkning
--	----------	------------

Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Hyperestesi
Blodkärl*	Mindre vanliga	Yrsel Synkope Hypotension
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Extremitetssmärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Uretrasmärta
	Mindre vanliga	Uretrastenos Urinvägsinflammation
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Brännande känsla i penis Smärta i penis Peniserytem Genital smärta Genitalt obehag Genitalt erytem Ökad erektion Genital klåda Penisödem Balanit Sveda i penis Dunkande känsla i penis Domningskänsla i penis <u>Hos kvinnliga partners:</u> Brännande känsla vulvovaginalt Vaginit
	Mindre vanliga	Klåda i penis Genitalt utslag Smärta i skrotum Genital fyllnadskänsla Extrem stelhet Känslolöshet i penis Förlängd erektion/priapism <u>Hos kvinnliga partners:</u> Vulvovaginal klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Smärta vid administreringsstället

Speciella populationer

*Det finns inga tydliga tecken på att alprostadil ökar risken för kardiovaskulära händelser andra än de vasodilaterande effekterna, men det kan inte uteslutas att patienter med underliggande sjukdom/riskfaktorer löper ökad risk i kombination med ökad sexuell/fysisk aktivitet som är förknippad med alprostadil användning (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Behandlingskrävande överdosering har inte rapporterats för Vitaros. Överdoser av Vitaros kan medföra hypotension, synkope, yrsel, penissmärta och möjligen priapism (stel erektion som varar >4 timmar). Priapism kan leda till en permanent försämring av den erektila funktionen. Patienter som misstänks ha tagit en överdos och utvecklar dessa symtom ska övervakas medicinskt, tills systemiska eller lokala symtom försvunnit.

Vid en förlängd erektion som varar 4 timmar eller mer ska patienten uppmanas att söka läkare.

Följande åtgärder kan vidtas:

- Patienten ska ligga på rygg eller på sidan. Lagg under två minuter en ispåse omväxlande på höger respektive vänster sida på övre delen av lårets insida (detta kan framkalla en reflexöppning av venklaffarna). Om ingen reaktion uppnås efter 10 minuter, avbryts behandlingen.
- Om denna behandling är verkningslös, och en stel erektion har varat mer än 6 timmar, ska aspiration från penis genomföras. Med aseptisk teknik införs en 19–21 gauge ”butterfly”-nål i corpus cavernosum, och 20–50 ml blod aspireras. Detta kan få penis att svälla av. Vid behov kan proceduren upprepas på penis motsatta sida.
- Om ingen effekt uppnås med ovanstående metoder, rekommenderas intrakavernös injektion av α -adrenergikum. Även om inte den sedvanliga kontraindikationen mot intrapenil tillförsel av vasokonstriktor gäller vid behandling av priapism, uppmanas till försiktighet vid denna åtgärd. Blodtryck och puls ska kontinuerligt övervakas under åtgärden. Extrem försiktighet krävs hos patienter med kranskärslsjukdom, okontrollerad hypertension, cerebral ischemi och hos patienter som tar monoaminoxidashämmare. I det senare fallet ska beredskap för hantering av en hypertensiv kris finnas.
- En 200 mikrog/ml lösning av fenylefrin bereds, och 0,5 till 1,0 ml av denna injiceras med 5–10 minuters intervall. Alternativt används en 20 mikrog/ml lösning av adrenalin. Vid behov kan detta följas av ytterligare aspiration av blod genom samma ”butterfly”-nål. Den maximala dosen av fenylefrin är 1 mg, och av adrenalin 100 mikrog (5 ml av endera lösningen).
- Som ett alternativ kan metaraminol användas, men det bör noteras att hypertensiva kriser med dödlig utgång har rapporterats. Om de vidtagna åtgärderna fortfarande inte häver priapismen, ska patienten omedelbart remitteras till operation.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid erektil dysfunktion

ATC-kod: G04BE01

Verkningsmekanism

Alprostadil är kemiskt identiskt med prostaglandin E_1 , vars effekter innefattar bland annat vasodilatation av blodkärl i den erektila vävnaden i corpora cavernosa och en ökning av det arteriella blodflödet i dessa, vilket sammantaget framkallar styvhet i penis.

Efter applicering av Vitaros framkallas erektion inom 5 till 30 minuter. Alprostadil har kort halveringstid hos människa, och en förbättring av erektionerna kan förväntas vara från 1 till 2 timmar efter administrering.

Klinisk effekt och säkerhet

I två pivotala fas 3-studier utvärderades effekten av Vitaros (100, 200 and 300 mikrog) hos män (n=1651) med erektil dysfunktion under en 12-veckorsperiod. Statistiskt signifikanta ($p < 0,001$) förändringar i förhållande till placebo observerades vid medelförändring för co-primära resultatmått, dvs poäng för domänen erektil funktion i IIEF (IIEF-EF), genomsnittlig procent för lyckad vaginal penetration (SEP-3) och genomsnittlig procent för lyckad ejakulation (SEP-4). Den genomsnittliga förändringen av IIEF-EF-poäng var 1,6; 2,5 respektive 2,4 för dosnivåerna 100, 200 och 300 mikrog. Förbättringar av co-primärt resultatmått fler lyckade vaginala penetrationer (100 mikrog [2,9 %], 200 mikrog [5,1 %], 300 mikrog [7,2 %]) och lyckade ejakulationer (100 mikrog [7,0 %], 200 mikrog [13,8 %], 300 mikrog [9,1 %]) observerades också. Liknande resultat observerades hos den subpopulation av män som tidigare behandlats med en fosfodiesteras typ V-hämmare (PDE-5i) och de med diabetes, kardiell anomali, hypertension eller post-prostatektomi. Jämförbara resultat observerades hos män ≤ 65 och > 65 år. Post-hoc responderanalys visade att procentandelen män som rapporterade statistiskt signifikant ($p < 0,001$) förbättring av IIEF-EF-poängen (≥ 4) var 35 %, 39 % och 38 % i förhållande till placebo (21 %) i grupperna som fick 100, 200 respektive 300 mikrog. I en öppen klinisk studie av längre varaktighet gav dosen 300 mikrog fortsatt förbättring med en genomsnittlig förändring på 6,67 av IIEF-EF-poäng i förhållande till baseline.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absolut biotillgänglighet efter lokal administrering bestämdes ej. I en farmakokinetisk studie behandlades patienter med erektil dysfunktion med 100 mg Vitaroskräm med doser om 100, 200 och 300 mikrog alprostadil. Plasmanivåerna av PGE1 och dess metabolit PGE0 var hos de flesta patienter låga eller ej påvisbara i de flesta blodprover som togs vid olika tidpunkter efter administreringen, och farmakokinetiska parametrar kunde ej bestämmas. Värdena på C_{max} och AUC för 15-keto-PGE0 var låga och uppvisade en subproportionell ökning i dosintervallet 100–300 mikrog. Maximala plasmakoncentrationer av 15-keto-PGE0 uppnåddes inom en timma efter administrering.

Tabell 2
Genomsnittliga (SD) farmakokinetiska parametrar för 15-keto-PGE₀

Parameter	Placebo (N=5)	Vitaros 100 mikrog (N=5)	Vitaros 200 mikrog (N=5)	Vitaros 300 mikrog (N=5)
AUC ^a (pg*h/ml)	388 (256)	439 (107)	504 (247)	960 (544)
C_{max} (pg/ml)	23 (19)	202 (229)	120 (103)	332 (224)
T_{max} (h)	6 (8)	0,6 (0,4)	1 (0,7)	0,7 (0,3)
$T_{1/2}$ (h)	4 (--) ^b	5 (3)	3 (1) ^c	6 (6)
^a AUC är ytan under plasmakoncentrationskurvan från tiden noll till 24 h. ^b Endast 1 patient hade tillräckliga data för uppskattning av halveringstiden. ^c Endast 3 patienter hade tillräckliga data för uppskattning av halveringstiden. SD = standardavvikelse				

Distribution

Efter applicering av alprostadil vid meatus och glans penis, absorberas substansen snabbt i corpus spongiosum och corpora cavernosa via kollateralkärl. Överskottet passerar in i bäckenets venösa cirkulation genom vener som dränerar corpus spongiosum.

Metabolism

Efter lokal administrering metaboliseras PGE1 snabbt och lokalt genom enzymatisk oxidation av 15-hydroxylgruppen under bildning av 15-keto-PGE1. 15-keto-PGE1 bibehåller endast 1–2 % av den biologiska aktiviteten hos PGE1 och reduceras snabbt under bildning av den i störst mängd förekommande inaktiva metaboliten, 13,14-dihydro,15-keto-PGE, som elimineras av framför allt

njurar och lever.

Eliminering

Efter intravenös administrering av tritiummärkt alprostadil till människa, försvinner det märkta läkemedlet under de första 10 minuterna snabbt från blodet, och endast låga nivåer av radioaktivitet kvarstår i blodet efter 1 timme. Metaboliterna av alprostadil elimineras framför allt via njurarna, så att cirka 90 % av den tillförda intravenösa dosen avges med urinen inom 24 timmar efter administreringen. Återstoden utsöndras med avföringen. Det finns inga tecken på att vävnaderna kvarhåller alprostadil eller dess metaboliter efter intravenös administrering.

Farmakokinetik i speciella populationer

Lungsjukdom

Patienter med lungsjukdom kan ha nedsatt förmåga att eliminera läkemedlet. Hos patienter med akut andningssviktsyndrom hos vuxen minskade lungornas extraktion av intravenöst tillfört PGE1 med cirka 15 % jämfört med en kontrollgrupp av patienter med normal andningsfunktion.

Kön

Effekten av kön på farmakokinetiken för Vitaros har inte studerats, och farmakokinetiska studier har inte gjorts på kvinnliga partners.

Geriatrik, pediatrik

Effekterna av ålder på farmakokinetiken för lokalt applicerat alprostadil har inte studerats. Vitaros är inte indicerat för användning till barn eller ungdomar under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Alprostadil, DDAIP och Vitaros (inklusive DDAIP) har inte uppvisat någon gentoxisk potential.

Studier av eventuell karcinogenicitet hos alprostadil och Vitaros har ej genomförts.

Karcinogenicitetsbedömningar av hjälpämnet DDAIP uppvisade ingen tumörbildning efter lokal applicering på möss och subkutan tillförelse till råttor. I den transgena musmodellen Tg.AC inducerade administrering av DDAIP i en koncentration av 1,0 % och 2,5 % papillom hos honor respektive hannar. Denna effekt är troligen inte relevant för människa, eftersom den sannolikt orsakades av irritation.

Alprostadil har ingen inverkan på spermernas antal eller morfologi. Hjälpämnet DDAIP orsakade emellertid atrofi av tubuli seminiferi i kanintestiklar efter lokal administrering med en koncentration av 5 %. En direkt spermatotoxisk effekt av DDAIP kunde inte testas, och relevansen för en eventuellt minskad manlig fertilitet hos människa är därför okänd. DDAIP som gavs subkutan till råttor påverkade ej fertiliteten.

Alprostadil har visats vara embryotoxiskt (minskad fostervikt), när det i låga doser getts som subkutan bolus till dräktiga råttor. Högre doser resulterade i ökad frekvens av resorptioner, minskat antal levande foster, ökad incidens av visceral och skelettala variationer och missbildningar samt förgiftningstillstånd hos mamman. Intravaginal administrering av PGE1 till dräktiga kaniner medförde inga skador på fostret.

Reproduktionstoxikologiska studier av DDAIP gjordes efter subkutan tillförelse till råttor och kaniner. Inga effekter noterades hos råttor, men hos kaniner förekom vid höga doser fetotoxicitet med bland annat ökad frekvens missbildningar. Detta var sannolikt en följd av ett förgiftningstillstånd hos mamman. Inga effekter på den postnatale utvecklingen upptäcktes hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Renat vatten
Etanol, vattenfri
Etyllaurat
Hydroxypropylguargummi
Dodecyl-2-N,N-dimetylamino-propionat-hydroklorid
Kaliumdivätefosfat
Natriumhydroxid, för pH-justering
Fosforsyra, för pH-justering

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

12 månader
Används omedelbart efter öppnandet. Ej använd produkt kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.
Patienten kan förvara öppnade påsar utanför kylskåp vid en temperatur under 25 °C i upp till 3 dagar före användning.
Vid slutet av denna period ska ej använd produkt kasseras.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vitaros tillhandahålls i individuella påsar innehållande en (1) endosbehållare. Endosbehållaren består av en kolv, en cylinder och ett skyddslock som levereras i en skyddande påse. En endosbehållare innehåller 100 mg kräm och fungerar även som applikator. Vitaros finns i kartonger med fyra (4) endosbehållare. Påsarna är tillverkade av aluminiumfolie/laminat. Endosbehållare består av polypropen och polyeten.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Varje endosbehållare är endast avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

The Simple Pharma Company Limited
Ground Floor, 71 Lower Baggot St
Dublin D02 P593
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32129

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

31.08.2015 / 31.05.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.05.2023