
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vitaros, 300 microgram Crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke container voor eenmalig gebruik bevat 300 microgram alprostadil in 100 mg crème. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Vitaros is een witte tot gebroken witte crème die wordt geleverd in AccuDose, een container met een enkelvoudige dosis. AccuDose is een container die bestaat uit een plunjer, een cilinder en een beschermdop, geleverd in een beschermzakje.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van mannen ≥ 18 jaar oud met erectiele disfunctie, oftewel het onvermogen om een adequate erectie te krijgen of te handhaven voor bevredigende seksuele activiteit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vitaros wordt aangebracht op het uiteinde van de penis.

Vitaros dient zo nodig gebruikt te worden om een erectie te krijgen. Elke AccuDose-container van Vitaros is uitsluitend voor eenmalig gebruik en dient na gebruik op de juiste wijze te worden weggegooid. Het begin van het effect is binnen 5 - 30 minuten na toediening. De duur van het effect is ongeveer 1 - 2 uur. De werkelijke duur zal echter van patiënt tot patiënt variëren. Elke patiënt dient voorafgaand aan zelftoediening door een professionele zorgverlener over de juiste techniek voor toediening van Vitaros geïnstrueerd te worden. De maximale gebruiksfrequentie is niet meer dan 2 - 3 maal per week en slechts eenmaal per periode van 24 uur.

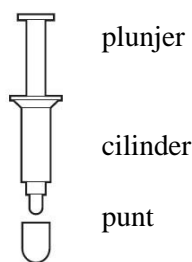
De aanvangsdosis dient door een arts geadviseerd te worden. Er kan een startdosering met de dosis van 300 μg overwogen worden, met name bij patiënten met ernstige ED, comorbiditeit, of die niet reageren op PDE-5-remmers. Die patiënten die de dosis van 300 μg niet verdragen vanwege de lokale bijwerkingen, kunnen naar de lagere dosis van 200 μg worden getitreerd.

Patiënten dienen instructies te worden gegeven over de juiste toedieningstechniek, informatie over mogelijke bijwerkingen (bijvoorbeeld duizeligheid, flauwvallen) en de noodzaak om het bedienen van machinerie te vermijden tot men zich bewust is van de verdraagbaarheid van het geneesmiddel. In de klinische trial was er een hoger percentage dat zich terugtrok in de met 300 μg behandelde groep vergeleken met de met 200 μg behandelde groep, respectievelijk 30% vergeleken met 20%.

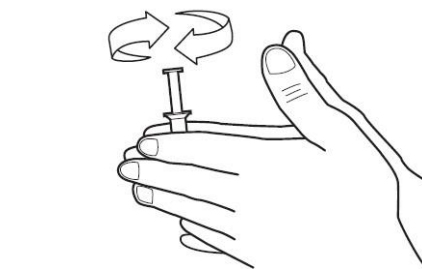
Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen om te urineren voordat u het geneesmiddel aanbrengt. Nadat u de dop verwijderd hebt, brengt u 5 tot 30 minuten vóór de poging tot geslachtsgemeenschap, de volledige inhoud Vitaros aan in de opening op de top van de penis (meatus), door het volgen van de onderstaande instructies:

1. Was uw handen vóór het aanbrengen van Vitaros. Verwijder de AccuDose-container (zie figuur 1) uit het zakje door deze, vanuit het midden van de bovenzijde, over de volle lengte open te scheuren.. Bewaar het zakje voor het later weggooien van de gebruikte AccuDosecontainer.
2. Breng de inhoud van de verpakking voor eenmalig gebruik op kamertemperatuur door de verpakking tussen de handen te rollen (zie figuur 2). Deze stap kan worden overgeslagen als de sachet al eerder uit de koelkast was gehaald (binnen de tijdslimieten zoals weergegeven in rubriek 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren) en de inhoud al de kamertemperatuur heeft bereikt.
3. Draai de plunjer enkele malen om er zeker van te zijn dat deze makkelijk glijdt (zie figuur 3). Haal vervolgens het dopje van de punt van de verpakking voor eenmalig gebruik.

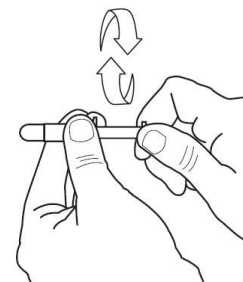


Figuur 1



dop

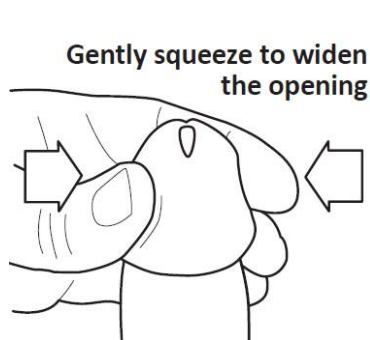
Figuur 2



Figuur 3

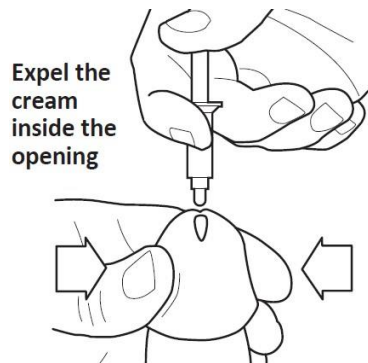
4. Pak met één hand het uiteinde van de penis vast en knijp voorzichtig om de opening op de top van de penis wijder te maken terwijl u de penis verticaal houdt (zie figuur 4 (opmerking: als u niet besneden bent, trek dan voorafgaand aan het wijder maken van de opening op de top van de penis eerst de voorhuid terug en houd deze vast).
5. Houd de cilinder van de AccuDose-container tussen uw vingers en, **zonder deze in de in de penis te plaatsen** (zie figuur 5) plaatst u de punt van de container zo dicht mogelijk bij de opening op de top van de penis om de crème de urinebuis te laten binnendringen. Denk eraan om alle crème uit de verpakking voor eenmalig gebruik te duwen. Druk langzaam maar zeker de plunjer voorzichtig met uw duim of vingers naar beneden tot al de crème in de opening op de top van de penis en in de urinebuis is gebracht **Let op:** Hoewel het belangrijk is dat alle crème in de urinebuis binnendringt, **mag de punt van de AccuDose-container niet in de opening van de penis worden gebracht.**
6. Houd de penis gedurende ongeveer 30 seconden in een verticale positie teneinde de crème binnen te laten dringen. Waarschijnlijk past aanvankelijk niet alle crème in de opening op de top van de penis. Overtollige crème die rond de opening op de top van de penis achterblijft, moet voorzichtig met de vingertop in de opening worden geschoven (zie figuur 6). Gebruik geen tweede AccuDose om te compenseren voor de crème die niet in de opening van de top van de penis terecht is gekomen. Urineer niet meteen na het aanbrengen om het risico dat het geneesmiddel er vóór zijn werking uitkomt, te vermijden.

7. Denk eraan dat elke Vitaros-dosis geschikt is voor slechts één toediening. Doe de dop weer op de punt van de AccuDose-container en plaats in het geopende zakje, vouw het op en gooi weg overeenkomstig lokale voorschriften.
8. Vitaros kan irriterend voor de ogen zijn. Was uw handen na het aanbrengen van Vitaros.



Knijp voorzichtig om de opening wijder te maken.

Figuur 4



Breng crème in de opening in.

Figuur 5



Schuif voorzichtig overtollige crème in de opening.

Figuur 6

4.3 Contra-indicaties

Vitaros dient niet te worden gebruikt bij patiënten die:

- lijden aan onderliggende stoornissen zoals orthostatische hypotensie, myocardinfarct en syncope
- bekende overgevoeligheid hebben voor alprostadil of voor (één van) de bestanddelen in Vitaros
- lijden aan aandoeningen die hen kan predisponeren voor priapisme, zoals sikkelcelanemie of neiging tot sikkelcelvorming, trombocytose, polycytemie of multipel myeloom, of leukemie
- een abnormale anatomie van de penis zoals ernstige hypospadie hebben, bij patiënten met anatomische misvorming van de penis, zoals een kromming, en bij patiënten met urethritis en balanitis (ontsteking/infectie van de glans penis)
- geneigd zijn tot veneuze trombose, of die een hyperviscositeitsyndroom hebben en daardoor een verhoogd risico lopen op priapisme (stijve erectie die 4 uur of langer duurt).
- Vitaros dient niet te worden gebruikt bij patiënten voor wie seksuele activiteit is af te raden, zoals bij mannen met onstabiele cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen.
- Vitaros dient niet te worden gebruikt voor geslachtsgemeenschap met een vrouw die kinderen kan krijgen, tenzij het stel een condoombarrière gebruikt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lokale effecten

Met het gebruik van Vitaros werden, hoewel zelden, langdurige erecties waargenomen die > 4 uur duurden (priapisme). Priapisme werd waargenomen in de twee 3 maanden durende studies in 1 patiënt (0,06%) en in de > 6 maanden durende studie in 5 (0,4%) patiënten, onder wie 4 (0,3%) in de groep van 200 µg en 1 (0,1%) in de groep van 300 µg. Indien priapisme optreedt, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen. Als priapisme niet direct wordt behandeld, kunnen weefschade aan de penis en blijvend potentieverlies het gevolg zijn.

Symptomatische hypotensie (duizeligheid) en syncope traden in een klein percentage patiënten op

(2/459 (0,4%), 6/1591 (0,4%) en 6/1280 (0,5%) bij de alprostadildoses van respectievelijk 100, 200 en 300 µg, tijdens dosering in de fase III-onderzoeken). Patiënten dienen gewaarschuwd te worden om activiteiten, zoals autorijden of gevaarlijke taken, te vermijden waar letsel het gevolg zou kunnen zijn als na toediening van Vitaros hypotensie of syncope optreedt.

Vóór het begin van de behandeling met Vitaros dienen via gepaste diagnostische methoden oorzaken van erectiele disfunctie die behandelbaar zijn te worden uitgesloten.

Verder dienen patiënten met onderliggende stoornissen, zoals orthostatische hypotensie, myocardinfarct en syncope, geen Vitaros te gebruiken (zie 'Contra-indicaties', rubriek 4.3). Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van neurologische ziekte of ruggenmergletsel.

De farmacokinetiek van Vitaros is niet formeel onderzocht bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet vanwege een verminderd metabolisme mogelijk de dosis worden verlaagd.

Algemene voorzorgen

Vitaros dient volgens de bovenstaande instructies te worden aangebracht. Onbedoelde intra-urethrale blootstelling kan resulteren in een brandende of tintelende sensatie en pijn van de penis. Herhaalde langdurige intra-urethrale blootstelling aan Vitaros is onbekend.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat Vitaros geen bescherming biedt tegen de overdracht van seksueel overdraagbare ziekten. Patiënten en partners die Vitaros gebruiken, moeten worden geadviseerd over de beschermende maatregelen die nodig zijn om bedacht te zijn op de verspreiding van seksueel overdraagbare agentia, inclusief het humane immunodeficiëntievirus (HIV).

Professionele zorgverleners dienen hun patiënten aan te moedigen om hun seksuele partners te informeren dat ze Vitaros gebruiken. Partners van gebruikers van Vitaros kunnen bijwerkingen ervaren, zeer vaak vaginale irritatie. Een condoombarrière wordt daarom aanbevolen.

De effecten van Vitaros op het mond- of anusslijmvlies zijn niet onderzocht. Voor orale seks (fellatio) of anale seks dient een condoombarrière te worden gebruikt.

Vitaros heeft geen contraceptieve eigenschappen. Het wordt aanbevolen dat stellen die Vitaros gebruiken, adequate anticonceptie gebruiken als de vrouwelijke partner kinderen kan krijgen.

Er zijn bij de concentraties die de vrouwelijke partners binnenkrijgen, geen gegevens over de effecten van alprostadil op de vroege zwangerschap. Voor geslachtsgemeenschap met vrouwen in de vruchtbare leeftijd, met zwangere of borstvoeding gevende vrouwen dient een condoombarrière te worden gebruikt.

Alleen condooms op basis van latexmateriaal zijn samen met het gebruik ervan onderzocht en andere materialen kunnen het mogelijke risico van het optreden van schade aan het condoom niet uitsluiten.

Dit geneesmiddel bevat 5 mg alcohol (ethanol) per doseringseenheid van 100 mg, overeenkomend met 50 mg/g (5% w/w). Dit middel kan een brandend gevoel geven op uw huid als uw huid beschadigd is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn met Vitaros geen onderzoeken naar farmacokinetische of farmacodynamische interacties uitgevoerd. Op basis van de aard van het metabolisme (zie 'Farmacokinetische eigenschappen') worden geneesmiddel-geneesmiddelinteracties onwaarschijnlijk geacht.

Effect van interactie

De veiligheid en werkzaamheid van Vitaros in combinatie met andere behandelingen voor erectiele disfunctie, met name voor de behandeling met fosfodi-esterase-5-remmers (PDE-5) of sildenafil, tadalafil en vardenafil, is niet onderzocht. Daarom dient Vitaros niet in combinatie met PDE5remmers te worden gebruikt. Aangezien zowel Vitaros als PDE5-remmers cardiovasculaire effecten hebben, kan een additief verhoogd cardiovasculair risico niet worden uitgesloten.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd aan interacties voor Vitaros in combinatie met penisimplantaten of gladde-spijerrelaxantia zoals papaverine; geneesmiddelen gebruikt om erecties te induceren zoals alfablokkers (bijvoorbeeld intracaverneuze fentolamine, thymoxamine). Wanneer in combinatie gebruikt, bestaat er een risico van priapisme (pijnlijke langdurige abnormale erectie).

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd aan interacties voor Vitaros in combinatie met sympathicomimetica, decongestiva en eetlustonderdrukkers. Wanneer in combinatie gebruikt, kan er een verminderd effect van alprostadil optreden (remming door geneesmiddelinteractie).

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd aan interacties voor Vitaros in combinatie met antistollingsmiddelen en trombocytenuitremmers. Wanneer in combinatie gebruikt, kan er een verhoogd risico zijn van urethrale bloeding of hematurie.

Patiënten, met name oudere patiënten, die gelijktijdig worden behandeld met antihypertensiva en vasoactieve medicatie, kunnen een verhoogd risico vertonen voor hypotensie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Vitaros bij zwangere vrouwen. De indirecte blootstelling aan alprostadil bij vrouwen is waarschijnlijk laag.

Uit dieronderzoek aan hogere doses alprostadil is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zwangere vrouwen dienen niet aan Vitaros te worden blootgesteld.

Borstvoeding

Het is niet bekend of indirecte blootstelling aan alprostadil door middel van Vitaros tot significante uitscheiding in de moedermelk leidt. Het wordt niet aanbevolen om Vitaros te gebruiken in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Bij mannetjeskonijnen werd na herhaalde dosering atrofie van de tubuli seminiferi van de testes waargenomen. Het is niet bekend of Vitaros een effect heeft op de vruchtbaarheid van de man.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken verricht aan de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien bij klinische trials met Vitaros in zeldzame gevallen duizeligheid en syncope (flauwvallen) zijn gemeld, dienen patiënten activiteiten, zoals autorijden of gevaarlijke taken,

te vermijden waar letsel het gevolg zou kunnen zijn als er binnen 1 - 2 uur na toediening van Vitaros syncope optreedt.

4.8 Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Beneden in de tabel worden de meest frequent gemelde bijwerkingen bij behandeling met Vitaros gepresenteerd (zeer vaak $\geq 1/10$; vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zeer zelden $< 1/10.000$).

Priapisme (een erectie die langer dan 4 uur duurt) is een ernstige aandoening die onmiddellijke behandeling door een arts vereist.

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen (MedDRA)	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hyperesthesie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	Soms	Duizeligheid Syncope Hypotensie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Pijn in de extremiteiten
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urethrale pijn
	Soms	Urethrastenose Urinewegontsteking
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Brandend gevoel aan de penis Pijn aan de penis Erytheem van de penis Genitale pijn Genitaal ongemak Genitaal erytheem Erectie vergroot Genitale pruritus Oedeem van de penis Balanitis Tinteling van de penis Kloppend gevoel van de penis Gevoelloosheid van de penis <u>Bij vrouwelijke partners</u> Vulvovaginaal brandend gevoel Vaginitis

	Soms	Jeuk aan de penis Genitale huiduitslag Pijn aan het scrotum Volheid van het geslachtsorgaan Bovenmatige stijfheid Gebrek aan gevoel van de penis Langdurige erectie/priapisme <u>Bij vrouwelijke partners</u> Vulvovaginale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Toedieningsplaatspijn

Bijzondere patiënten

* Er is geen duidelijke indicatie dat alprostadil behalve de vaatverwijdende effecten het risico van cardiovasculaire voorvallen verhoogt, maar het kan niet worden uitgesloten dat patiënten met onderliggende ziekte/risicofactoren in combinatie met verhoogde seksuele/fysieke activiteit een verhoogd risico lopen dat is geassocieerd met het gebruik van alprostadil (zie rubriek 4.3 en 4.4.).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering die behandeling vereist, is met Vitaros niet gemeld. Overdosering met Vitaros kan resulteren in hypotensie, syncope, duizeligheid, pijnlijk gevoel van de penis en mogelijk priapisme (stijve erectie die > 4 uur duurt). Priapisme kan resulteren in blijvende verslechtering van de erectiele werking. Patiënten van wie vermoed wordt dat ze een overdosering hebben gehad die deze symptomen ontwikkelen, dienen onder medisch toezicht te blijven tot voor de systemische of lokale symptomen een oplossing is gevonden.

Mocht zich een langdurige erectie voordoen die 4 of meer uur duurt, dan dient de patiënt geadviseerd te worden om medische hulp te zoeken. De volgende maatregelen kunnen worden genomen:

- De patiënt dient op zijn rug of op zijn zij te liggen. Breng om de twee minuten wisselend een ijszak aan op de binnenkant van elke bovendij (dit kan een reflexopening van de aderkleppen veroorzaken). Als er na 10 minuten nog geen respons is, staak dan de behandeling.
- Als deze behandeling onwerkzaam is, en een stijve erectie al meer dan 6 uur duurt, dient een opzuiging aan de penis te worden uitgevoerd. Breng met gebruikmaking van een aseptische techniek een vlindernaald van kaliber 19 - 21 in het corpus cavernosum in en zuig 20 - 50 ml bloed op. Dit kan de zwelling uit de penis wegnemen. Indien nodig kan de procedure aan de tegenoverliggende zijde van de penis worden herhaald.
- Als dit nog steeds zonder succes is, wordt intracaverneuze injectie van α -adrenerge medicatie aanbevolen. Hoewel de gebruikelijke contra-indicatie voor toediening binnen de penis van een vaatvernauwer niet van toepassing is bij de behandeling van priapisme, is voorzichtigheid geboden wanneer deze optie wordt uitgeoefend. Tijdens de procedure dienen de bloeddruk en de polsslag voortdurend te worden gecontroleerd. Extreme voorzichtigheid is vereist bij patiënten

-
- met kransslagaderziekte, ongecontroleerde hypertensie, hersenischemie, en bij patiënten die monoamineoxidaseremmers gebruiken. In het laatste geval dienen faciliteiten beschikbaar te zijn om een hypertensieve crisis te behandelen.
- Er dient een oplossing van fenylefrine van 200 µg/ml te worden bereid en elke 5 - 10 minuten 0,5 - 1,0 ml van de oplossing te worden geïnjecteerd. Alternatief dient een oplossing van adrenaline van 20 µg/ml te worden gebruikt. Indien nodig kan dit worden gevolgd door verdere opzuiging van bloed via dezelfde vlindernaald. De maximale dosis van fenylefrine dient 1 mg te zijn, of voor adrenaline 100 microgram (5 ml van de oplossing).
 - Als alternatief kan metaraminol worden gebruikt, maar het dient te worden opgemerkt dat er dodelijke hypertensieve crises zijn gemeld. Als dit nog steeds het priapisme niet kan oplossen, dient de patiënt onmiddellijk voor een chirurgische behandeling te worden doorverwezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij erectiestoornis

ATC-code: G04BE01

Werkingsmechanisme

Alprostadil is chemisch identiek aan prostaglandine E₁, waarvan de werking verwijding van de bloedvaten in de erectiele weefsels van de corpora cavernosa en toename in de bloedstroom van de cavernuze arterie omvat, wat stijfheid van de penis veroorzaakt.

Na aanbrengen van Vitaros vindt het begin van de erectie binnen 5 - 30 minuten plaats. Alprostadil heeft een korte halfwaardetijd bij de mens en verbetering van de erectie kan na dosering 1 - 2 uur duren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee fase III-onderzoeken van groot belang evalueerden de werkzaamheid van Vitaros bij patiënten met erectiele disfunctie. Ten opzichte van de placebo werd in elk van de primaire werkzaamheidspunten een statistisch significante algehele verbetering waargenomen in de behandelingsgroepen van 100, 200 en 300 µg alprostadil; d.w.z., het erectiele functie (EF)-domein van de IIEF (International Index of Erectile Function)-score en verhoogd succes in vaginale penetratie en ejaculatie. Verder waren er ook algehele verbeteringen en statistische significantie van de behandelingsgroepen vergeleken met de placebo in enkele van de secundaire werkzaamheidsvariabelen, inclusief de andere IIEF-domeinscores (orgasmefunctie, geslachtsgemeenschapsbevrediging en algehele bevrediging), Patient Self-Assessment of Erection (PSAE) en Global Assessment Questionnaire (GAQ).

Werkzaamheid bij bijzondere patiënten

Vergelijkbare verbeteringen met die van alle patiënten werden in het algemeen gezien binnen de bijzondere patiënten (diabetische, hart-, prostatectomie-, hypertensiepatiënten en patiënten die niet reageerden op eerdere therapie met Viagra) en twee leeftijdsgroepen (≤ 65 en > 65 jaar) in de IIEF-EFdomeinscores.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absolute biologische beschikbaarheid via de topische route werd niet bepaald. In een farmacokinetisch onderzoek werden patiënten met erectiele disfunctie behandeld met 100 mg Vitaros Crème bij doses van 100, 200 en 300 µg alprostadil. Plasmaspiegels van PGE1 en de metaboliet ervan, PGE0, waren bij de meeste patiënten op de meeste postdosis-bloedbemonsteringstijden laag of niet detecteerbaar en farmacokinetische parameters konden niet worden geschat. C_{max}-waarden en AUC-waarden van 15keto-PGE0 waren laag en vertoonden een minder dan met de dosis evenredige toename over het dosisbereik van 100 - 300 µg. De maximale plasmaconcentraties van 15-keto-PGE0 werden binnen één uur na toediening bereikt.

Tabel 2: Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters voor 15-keto-PGE₀

Parameter	Placebo (n=5)	Vitaros 100 µg (n=5)	Vitaros 200 µg (n=5)	Vitaros 300 µg (n=5)
AUC ^a (pg*uur/ml)	388 (256)	439 (107)	504 (247)	960 (544)
C _{max} (uur)	23 (19)	202 (229)	120 (103)	332 (224)
T _{max} (uur)	6 (8)	0,6 (0,4)	1 (0,7)	0,7 (0,3)
T _{1/2} (uur)	4 (--) ^b	5 (3)	3 (1) ^c	6 (6)
^a AUC is de oppervlakte onder de plasmaconcentratiekromme van tijd nul tot uur 24. ^b Slechts één patiënt had voldoende gegevens voor de schatting van de halfwaardetijd. ^c Slechts drie patiënten hadden voldoende gegevens voor de schatting van de halfwaardetijd. SD = standaarddeviatie				

Distributie

Na toediening van alprostadil aan de meatus en de glans penis wordt alprostadil snel via collaterale vaten in het corpus spongiosum en de corpora cavernosa geabsorbeerd. De rest komt in de veneuze circulatie van het bekken via aders die zorgen voor de afvoer uit het corpus spongiosum.

Biotransformatie

Na topische toediening wordt PGE1 snel plaatselijk tot 15-keto-PGE1 gemetaboliseerd door enzymatische oxidatie van de 15-hydroxygroep. 15-keto-PGE1 behoudt slechts 1 - 2% van de biologische activiteit van PGE1 en wordt snel gereduceerd waardoor de zeer overvloedige, inactieve metaboliet 13, 14-dihydro, 15-keto-PGE wordt gevormd die voornamelijk door de nieren en de lever wordt geklaard.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening van met tritium gelabeld alprostadil in de mens verdwijnt dit gelabelde geneesmiddel in de eerste 10 minuten snel uit het bloed en na 1 uur blijft slechts een laag niveau van radioactiviteit in het bloed achter. De metabolieten van alprostadil worden voornamelijk door de nier uitgescheiden, waarbij ongeveer 90% van de toegediende intraveneuze dosis binnen 24 uur na toediening in de urine wordt uitgescheiden. De rest wordt in de feces uitgescheiden. Er is na intraveneuze toediening geen bewijs van weefselretentie van alprostadil of de metabolieten ervan.

Farmacokinetiek bij bijzondere patiënten

Longziekte

Patiënten met een longziekte kunnen een verminderd vermogen hebben om het geneesmiddel te klaren. Bij patiënten met adult respiratory distress syndrome was longextractie van intraveneus toegediende PGE1 met ongeveer 15% verlaagd vergeleken met een controlegroep van patiënten met normale ademhalingsfunctie.

Geslacht

De effecten van geslacht op de farmacokinetiek van het Vitaros zijn niet onderzocht en farmacokinetische studies zijn bij vrouwelijke partners niet uitgevoerd.

Ouderen, pediatrische patiënten

De effecten van leeftijd op de farmacokinetiek van topisch alprostadil zijn niet onderzocht. Het Vitaros is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen of personen van jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Alprostadil, DDAIP en Vitaros (inclusief DDAIP) hebben geen genotoxisch potentieel getoond. Carcinogeniteitsonderzoeken met alprostadil of Vitaros zijn niet uitgevoerd. In carcinogeniteitsbepalingen van de hulpstof, DDAIP, werd geen tumorvorming met topische toediening aan muizen en subcutaan bij ratten gevonden. In het transgene muizenmodel Tg.AC induceerde toediening van DDAIP papillomen bij vrouwtjes en mannetjes bij een concentratie van respectievelijk 1,0% en 2,5%. Dit effect is waarschijnlijk niet relevant voor mensen, aangezien het waarschijnlijk wordt veroorzaakt door irritatie.

Alprostadil heeft geen effect op het spermagetal of de spermamorfologie. De hulpstof DDAIP veroorzaakte echter, wanneer lokaal toegediend bij een concentratie van 5%, bij konijnen atrofie van de tubuli seminiferi van de testes. Een direct spermatotoxisch effect van DDAIP kon niet worden getest en de relevantie voor een mogelijke verminderde mannelijke vruchtbaarheid bij mensen is daarom niet bekend. DDAIP die subcutaan werd toegediend aan ratten, had geen effect op de vruchtbaarheid.

Wanneer alprostadil bij lage doses toegediend wordt als een subcutane bolus aan drachtige ratten, is aangetoond dat het embryotoxisch is (verlaagd foetusgewicht). Hogere doses resulteerden in verhoogde resorptie, verminderde aantallen levende foetussen, verhoogde incidentie van variaties en misvormingen aan ingewanden of skelet, en maternale toxiciteit. Intravaginale toediening van PGE1 aan drachtige konijnen had geen schade tot gevolg bij de foetus.

Na subcutane toediening aan ratten en konijnen werd voor DDAIP reproductietoxiciteitsonderzoek uitgevoerd. Bij hoge doses werden bij ratten geen effecten gezien, maar bij konijnen werd foetotoxiciteit gezien, inclusief een verhoogd aantal misvormingen, wat mogelijk was toe te schrijven aan maternale toxiciteit. Bij ratten waren effecten op postnatale ontwikkelingen niet evident.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gezuiverd water
Ethanol, watervrije
Ethyllauraat
Hydroxypropylguargom
Dodecyl-2-N,N-dimethylaminopropionaahydrochloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumhydroxide, voor pH-bijstelling
Fosforzuur, voor pH-bijstelling
Vitaros SPC

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

14 maanden

Direct gebruiken zodra het geopend is, ongebruikt gedeelte weggoien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Ongeopende zakjes kunnen door de patiënt buiten de koelkast worden bewaard, bij een temperatuur beneden 25 °C gedurende maximaal 3 dagen voorafgaand aan gebruik.

Aan het einde van deze periode dient het product als het niet wordt gebruikt te worden weggegooid.

Bewaren in het oorspronkelijke zakje ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vitaros wordt geleverd in afzonderlijke zakjes die één (1) AccuDose-container bevatten. Elke enkelvoudige container bevat 100 mg crème. Vitaros is verkrijgbaar in eenheidsdozen die vier (4) of twaalf (12) containers bevatten. De zakjes zijn gemaakt van aluminiumfolie/laminaat. De containercomponenten zijn gemaakt van polypropyleen en polyethyleen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Elke container is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 109919

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2013

Datum van laatste hernieuwing: 31 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 15 september 2023.