

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vitaros 200 microgram, crème
Vitaros 300 microgram, crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 200 microgram alprostadil in 100 mg crème (2 mg/g).

Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 300 microgram alprostadil in 100 mg crème (3 mg/g).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Vitaros is een witte tot gebroken witte crème.

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 topje van de penis.

Dosering

Vitaros is verkrijgbaar in twee doseringssterktes, 200 en 300 microgram alprostadil in 100 mg crème. Vitaros dient naar behoefte gebruikt te worden om een erectie te krijgen. Elke verpakking 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. Iedere patiënt dient voorafgaand aan zelftoediening door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg over de juiste techniek voor toediening van Vitaros geïnstrueerd te worden. De gebruiksfrequentie is maximaal 2-3 maal per week en slechts eenmaal per periode van 24 uur.

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

Patiënten dienen instructies te krijgen over de juiste toedieningstechniek.

Wijze van toediening

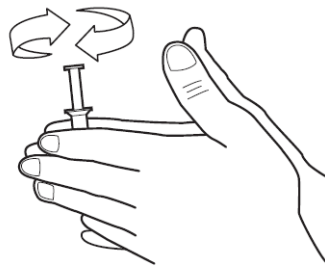
Het wordt aanbevolen om te urineren voordat u het geneesmiddel aanbrengt. Nadat u de dop verwijderd hebt, brengt u binnen 5 tot 30 minuten vóór de poging tot geslachtsgemeenschap de volledige inhoud Vitaros aan in de opening op de top van de penis (meatus), daarbij dienen de onderstaande instructies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

1. Was uw handen vóór het aanbrengen van Vitaros. Haal de verpakking voor eenmalig gebruik uit het sachet door dit vanuit het midden van de bovenzijde over de volle lengte open te scheuren. Haal de verpakking voor eenmalig gebruik uit het sachet (zie figuur 1). Bewaar het sachet om later de gebruikte verpakking voor eenmalig gebruik in weg te gooien.
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.

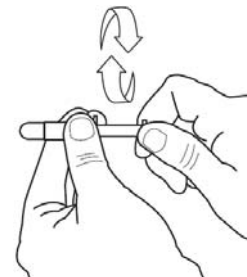


Figuur 1

plunjer
cilinder
punt
dop



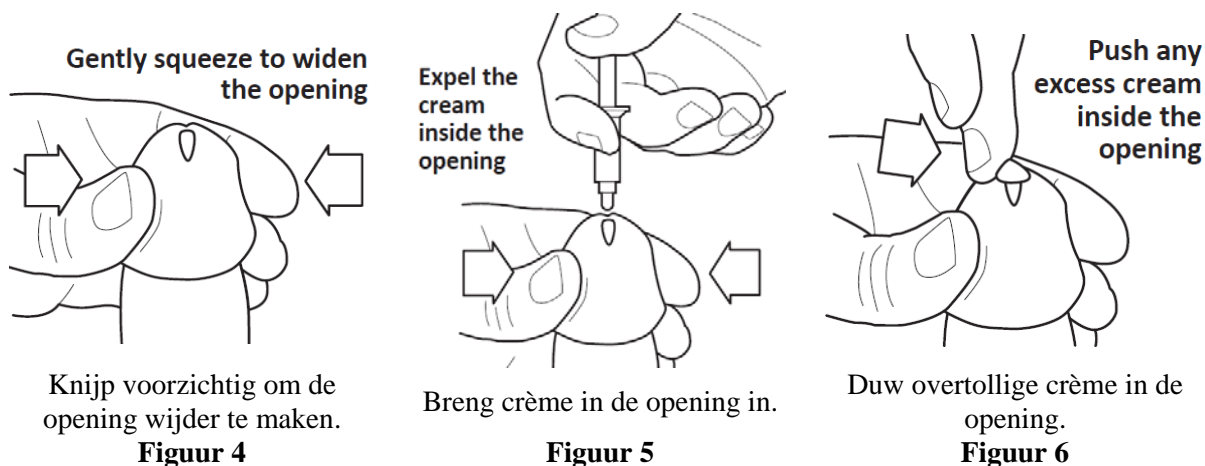
Figuur 2



Figuur 3

4. Pak met één hand de top 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 verpakking voor eenmalig gebruik 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 vinger 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 verpakking voor eenmalig gebruik niet in de opening van de penis worden gebracht.**
6. Houd de penis gedurende ongeveer 30 seconden in een verticale positie, zodat de crème kan intrekken. 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 met de vingertop in de opening worden geduwd (zie figuur 6). Gebruik geen tweede verpakking voor eenmalig gebruik om te compenseren voor de crème die niet in de opening van de top van de penis terecht is gekomen. Urineer niet meteen na aanbrenging omdat het geneesmiddel er vóór zijn werking riskeert uit te komen
7. Denk eraan dat elke Vitaros-dosis goed is voor slechts één toediening. Doe de dop weer op de punt van de verpakking voor eenmalig gebruik en doe in het geopende sachet, 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.



4.3 Contra-indicaties

Vitaros dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een van de volgende condities:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- onderliggende stoornissen zoals orthostatische hypotensie, myocardinfarct en syncope
- aandoeningen die kunnen predisponeren voor priapisme, zoals sikkelcelanemie of neiging tot sikkelcelvorming, trombocytemie, polycytemie, multipel myeloom of leukemie
- een abnormale anatomie van de penis zoals ernstige hypospadie, een anatomische misvorming van de penis, zoals een kromming van de penis, urethritis of balanitis (ontsteking/infectie van de glans penis)
- een neiging tot veneuze trombose, of een hyperviscositeitsyndroom en daardoor een verhoogd risico op priapisme (stijve erectie die 4 uur of langer duurt)
- patiënten voor wie seksuele activiteit is af te raden, zoals mannen met instabiele cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen
- voor geslachtsgemeenschap met een vrouw die kinderen kan krijgen, tenzij het stel een condoom gebruikt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lokale effecten

Met het gebruik van Vitaros werden soms langdurige erecties waargenomen die >4 uur duurden (priapisme) (zie rubriek 4.8). Indien priapisme optreedt, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen. Als priapisme niet direct wordt behandeld, kunnen weefselschade aan de penis en blijvend potentieverlies het gevolg zijn.

Symptomatische hypotensie (duizeligheid) en syncope traden in een klein percentage patiënten op bij toediening in fase III-onderzoeken (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen gewaarschuwd te worden om activiteiten als autorijden of gevaarlijke taken te vermijden, wanneer hypotensie of syncope na toediening van Vitaros optreedt en letsel zou kunnen veroorzaken.

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 rubriek 4.3, 'Contra-indicaties').

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van neurologische aandoeningen 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 in 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 de verspreiding van seksueel overdraagbare aandoeningen, inclusief het humane immunodeficiëntievirus (HIV), te voorkomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen hun patiënten aan te moedigen om hun seksuele partners te informeren dat ze Vitaros gebruiken. Partners van gebruikers van Vitaros kunnen bijwerkingen ervaren, meestal vaginale irritatie. Het gebruik van een condoom wordt daarom aanbevolen.

De effecten van Vitaros op het mond- of anusslijmvlies zijn niet onderzocht. Voor orale seks (fellatio) of anale seks dient een condoom 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 geen gegevens over de effecten van alprostadil op de vroege zwangerschap bij de concentraties die de vrouwelijke partners binnenkrijgen. Voor geslachtsgemeenschap met vrouwen in de vruchtbare leeftijd, met zwangere of borstvoeding gevende vrouwen dient een condoom te worden gebruikt.

Alleen condooms op basis van latex zijn onderzocht in combinatie met het gebruik van Vitaros en bij andere materialen kan een mogelijk risico van het optreden van schade aan het condoom niet uitgesloten worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar farmacokinetische of farmacodynamische interacties met Vitaros. Op basis van de aard van het metabolisme (zie rubriek 5.2, '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 behandeling met fosfodiesterase-5-remmers (PDE-5) of sildenafil, tadalafil en vardenafil, zijn niet onderzocht. Daarom dient Vitaros niet in combinatie met PDE5-remmers 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 naar interacties van Vitaros met penisimplantaten of gladde-spijerrelaxantia zoals papaverine; geneesmiddelen gebruikt om erecties te induceren zoals alfablokkers (bijvoorbeeld intracavernosaal fentolamine, thymoxamine). Bij

gecombineerd gebruik bestaat er een risico op priapisme (pijnlijke langdurige abnormale erectie).

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar interacties van Vitaros met sympathicomimetica, decongestiva en eetlustonderdrukkers. Bij gecombineerd gebruik kan er een verminderd effect van alprostadil optreden (remming door geneesmiddelinteractie).

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar interacties van Vitaros met antistollingsmiddelen en trombocytenaggregatieremmers. Bij gecombineerd gebruik kan er een verhoogd risico zijn op urethrale bloeding, hematurie.

Patiënten, met name oudere patiënten, die gelijktijdig worden behandeld met antihypertensiva en vasoactieve medicatie, kunnen een verhoogd risico vertonen op 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 met 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 gebruik 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 mannelijke konijnen werd na herhaalde toediening atrofie van de tubuli seminiferi van de testes waargenomen. Het is niet bekend of Vitaros 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 naar 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 te vermijden zoals autorijden of gevaarlijke taken waar letsel het gevolg zou kunnen zijn als er binnen 1-2 uur na toediening van Vitaros syncope optreedt.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die tijdens klinische studies door patiënten gemeld werden, waren voorbijgaande plaatselijke urogenitale reacties op of bij de plaats van toediening; deze reacties waren onder andere brandend gevoel, pijn, jeuk, tinteling en erytheem van de penis na toediening, meestal licht tot matig ernstig van intensiteit en 1-2 uur aanhoudend. Deze lokale bijwerkingen werden goed verdragen door de meeste patiënten en waren vergelijkbaar bij de verschillende doses van alprostadil. Soms voorkomende maar potentieel ernstige bijwerkingen in fase III-onderzoeken waren o.a. duizeligheid, flauwvallen (syncope) en hypotensie (2/459 (0,4%), 6/1591 (0,4%) en 6/1280 (0,5%) bij alprostadildoses van respectievelijk 100, 200 en 300 microgram). Priapisme werd zelden gerapporteerd; in de twee 3-maandsstudies werd het bij slechts 1 patiënt gezien (0,06%) en in de 6-maandsstudie werd het bij slechts 5 patiënten (0,4%), waarvan 4 (0,3%) in de groep die 200 µmicrogram alprostadil kreeg en 1 (0,1%) in de groep die 300 microgram kreeg.

De meest voorkomende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die door vrouwelijke partners gemeld werden tijdens placebogecontroleerde, dubbelblinde, multiple-use (3 maanden en >6 maanden) klinische onderzoeken, waren licht tot matig, voorbijgaande brandend of jeukend gevoel in de vagina, dat binnen 1-2 uur na aanvang verdween. Het is niet bekend of deze bijwerkingen verband hielden met het gebruik van Vitaros of met het hervatten van geslachtsgemeenschap, wat vaker voorkwam bij partners die de actieve medicatie ontvingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder 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/orgaanklasse (MedDRA)	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hyperesthesie
Bloedvataandoeningen*	Soms	Duizeligheid Syncope Hypotensie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Pijn in de extremiteiten

Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urethrale pijn
	Soms	Urethralstenose 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 verlengd 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 patiëntenpopulaties

* Er is geen duidelijke indicatie dat alprostadil het risico op cardiovasculaire voorvallen verhoogt, afgezien van de vaatverwijdende effecten, maar het kan niet worden uitgesloten dat patiënten met onderliggende ziekte/risicofactoren in combinatie met de toegenomen seksuele/fysieke activiteit die gepaard gaat met het gebruik van alprostadil een verhoogd risico lopen (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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering die behandeling vereist, is bij gebruik van 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 een blijvende verslechtering van de erectiele werking. Patiënten van wie vermoed wordt dat ze een overdosering hebben gehad en die deze symptomen ontwikkelen, dienen onder medisch toezicht te blijven tot de systemische of lokale symptomen verdwenen zijn.

Mocht zich een langdurige erectie voordoen die 4 of meer uur duurt, dan dient de patiënt geadviseerd te worden om medische hulp in te roepen. 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 veneuze kleppen veroorzaken). Als er na 10 minuten nog geen respons is, staak dan de behandeling.
- Als deze behandeling niet werkzaam is, en een stijve erectie al meer dan 6 uur duurt, dient aspiratie van de penis te worden uitgevoerd. Breng met gebruikmaking van een aseptische techniek een vlindernaald gauge 19-21 in het corpus cavernosum in en zuig 20-50 ml bloed op. Dit kan de zwelling van de penis verminderen. Indien nodig kan de procedure aan de andere zijde van de penis worden herhaald.
- Als dit nog steeds zonder succes is, wordt intracavernosale 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 hartslag voortdurend te worden gecontroleerd. Extreme voorzichtigheid is vereist bij patiënten met coronaire hartziekte, hypertensie die niet onder controle is, 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 microgram/ml te worden bereid en elke 5-10 minuten dient 0,5-1,0 ml van de oplossing te worden geïnjecteerd. Als alternatief moet een oplossing van adrenaline van 20 microgram/ml worden gebruikt. Indien nodig kan dit worden gevolgd door verdere aspiratie van bloed via dezelfde vlindernaald. De maximale dosis van fenylefrine is 1 mg, 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 van de bloedstroom van de cavernosale 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 1-2 uur na toediening aanhouden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee centrale fase III-onderzoeken hebben over een periode van 12 weken de werkzaamheid geëvalueerd van Vitaros (100, 200 en 300 microgram) bij patiënten met erectiele disfunctie (n=1651). Statistisch significante ($p < 0,001$) veranderingen ten opzichte van placebo zijn voor de co-primaire eindpunten waargenomen, nl. de score van het erectiele functie (EF)-domein van de IIEF (International Index of Erectile Function), gemiddeld percentage succes in vaginale penetratie (SEP-3) en gemiddeld percentage ejaculatiesucces (SEP-4). De gemiddelde verandering in IIEF-EF-score was respectievelijk 1,6, 2,5 en 2,4 voor de dosisgroepen 100, 200 en 300 microgram. Verbetering van de co-primaire eindpunten toegenomen succes in vaginale penetratie (100 microgram [2,9%], 200 microgram [5,1%], 300 microgram [7,2%]) en ejaculatiesucces (100 microgram [7,0%], 200 microgram [13,8%], 300 microgram [9,1%]) werd ook gezien. Vergelijkbare resultaten werden gezien bij de subpopulatie van mannen die eerder behandeld waren met een fosfodiesterase-5-remmer (PDE-5-remmer) en bij mannen met diabetes, hartafwijkingen, post-prostatectomie of hypertensie. Vergelijkbare resultaten werden gezien bij mannen van ≤ 65 en > 65 jaar oud. Post-hoc responder analyse liet zien dat het percentage mannen dat een statistisch significante ($p < 0,001$) verbetering in IIEF-EF-score (≥ 4) meldde, respectievelijk 35%, 39% en 38% was, vergeleken met placebo 21%, in de dosisgroepen 100, 200 en 300 microgram. In een open-label klinisch onderzoek van langere duur gaf de dosis van 300 microgram een aanhoudende verbetering te zien, met een gemiddelde verandering van de IIEF-EF-score van 6,67 vergeleken met de uitgangswaarde.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid via de topische route is niet bepaald. In een farmacokinetisch onderzoek werden patiënten met erectiele disfunctie behandeld met 100 mg Vitaros crème in doses van 100, 200 en 300 microgram alprostadil. Plasmaspiegels van PGE1 en de metabooliet PGE0, waren bij de meeste patiënten op de meeste postdoseringbloedbemonsteringstijden laag of niet detecteerbaar en farmacokinetische parameters konden niet worden geschat. De C_{max} -waarden en AUC-waarden van 15-keto-PGE0 waren laag en vertoonden een minder dan dosisevenredige toename over het dosisbereik van 100-300 microgram. 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 microgram (n=5)	Vitaros 200 microgram (n=5)	Vitaros 300 microgram (n=5)
AUC ^a (pg*u/ml)	388 (256)	439 (107)	504 (247)	960 (544)
C_{max} (pg/ml)	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 24 uur.			
^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 op 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-hydroxylgroep. 15-keto-PGE1 behoudt slechts 1-2% van de biologische activiteit van PGE1 en wordt snel gereduceerd waardoor de meest 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 aan de mens verdwijnt dit gelabelde geneesmiddel in de eerste 10 minuten snel uit het bloed en na 1 uur is slechts een laag niveau van radioactiviteit in het bloed over. De metabolieten van alprostadil worden voornamelijk door de nieren 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 voor weefselretentie van alprostadil of zijn metabolieten.

Farmacokinetiek bij bijzondere patiëntenpopulaties

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 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. Vitaros is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen of personen 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 gevonden met topische toediening aan muizen en subcutane toediening bij ratten. 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 aantalspermacellen of de morfologie van de spermacellen. De hulpstof DDAIP veroorzaakte echter bij lokale toediening in 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 mogelijk verminderde mannelijke vruchtbaarheid bij mensen is daarom niet bekend. DDAIP subcutaan toegediend aan ratten had geen effect op de vruchtbaarheid.

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

Reproductietoxiciteitsonderzoek is uitgevoerd voor DDAIP na subcutane toediening aan ratten en konijnen. Bij ratten werden geen effecten gezien, maar bij konijnen werd bij hoge doses fetotoxiciteit gezien, waaronder een gestegen aantal misvormingen, wat waarschijnlijk was toe te schrijven aan maternale toxiciteit. Bij ratten waren effecten op de postnatale ontwikkeling niet evident.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gezuiverd water
Ethanol, watervrij
Ethyllauraat
Hydroxypropylguargom
Dodecyl-2-N,N-dimethylaminopropionaathydrochloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumhydroxide, voor pH-aanpassing
Fosforzuur, voor pH-aanpassing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

9 maanden voor Vitaros, 200 microgram, crème
12 maanden voor Vitaros 300 microgram, crème
Na opening direct gebruiken, ongebruikte gedeelte weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Ongeopende sachets 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 is gebruikt, te worden weggegooid.
Bewaren in het oorspronkelijke sachet ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vitaros wordt geleverd in afzonderlijke sachets die één (1) verpakking voor eenmalig gebruik bevatten. De verpakking voor eenmalig gebruik is een container die bestaat uit een plunjer, een cilinder en een beschermdop in een beschermend sachet. Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 100 mg crème en is ook een applicator. Vitaros is verkrijgbaar in dozen die vier (4) verpakkingen voor eenmalig gebruik bevatten. De sachets zijn gemaakt van aluminiumfolie/laminaat. De containercomponenten zijn gemaakt van polypropyleen en polyethyleen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke verpakking 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

Ferring B.V.
Polarisavenue 130
2132 JX Hoofddorp
Nederland

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

Vitaros 200 microgram, crème: RVG 115130
Vitaros 300 microgram, crème: RVG 115134

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juli 2015
Datum van laatste verlenging: 31 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 27 mei 2018