

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vitaros 2 mg/g cremă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare recipient pentru o singură utilizare conține alprostadil 200 micrograme în 100 mg cremă (2 mg/g).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Cremă

Vitaros se prezintă ca o cremă de culoare albă până la aproape albă și este disponibil într-un recipient pentru o singură utilizare AccuDose.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bărbaților cu vârsta ≥ 18 ani cu disfuncție erectilă, reprezentată de incapacitatea de a obține sau a menține o erecție suficientă pentru un act sexual satisfăcător.

4.2 Doze și mod de administrare

Vitaros se aplică la nivelul glandului.

Vitaros trebuie utilizat pentru a obține erecție. Fiecare recipient de unică folosință AccuDose care conține Vitaros trebuie utilizat o singură dată și apoi eliminat în condiții corespunzătoare. Debutul efectului apare în decurs de 5 până la 30 de minute după administrare. Durata efectului este de aproximativ 1 până la 2 ore. Totuși, durata reală variază de la pacient la pacient. Fiecare pacient trebuie instruit de un profesionist în domeniul sănătății cu privire la tehnica corespunzătoare utilizării corecte a Vitaros, înainte de prima auto-administrare. Frecvența maximă de utilizare nu trebuie să fie mai mare de 2-3 ori pe săptămână și nu mai mult de o dată într-un interval de 24 ore.

Doza inițială trebuie stabilită de către medic. În special la pacienții cu disfuncție erectilă gravă, cu afecțiuni asociate sau care nu au răspuns la terapia cu inhibitori PDE-5, poate fi luată în considerare administrarea unei doze inițiale de 300 micrograme. La acei pacienți care nu tolerează doza de 300 micrograme din cauza reacțiilor adverse locale, doza poate fi ajustată până la doza mai mică de 200 micrograme.

Pacienților trebuie să li se acorde instructaj cu privire la tehnica corespunzătoare utilizării corecte, informații despre posibilele reacții adverse (de exemplu, amețeli, leșin) și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu utilizeze utilaje până când nu își cunosc modul în care tolerează medicamentul. În studiile clinice, în grupul tratat cu doza de 300 micrograme s-a raportat întreruperea tratamentului la 30% dintre pacienți, comparativ cu 20% în grupul tratat cu doza de 200 micrograme.



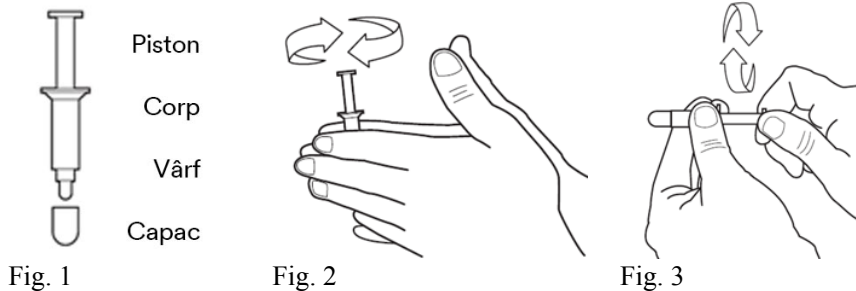
Mod de administrare:

Înainte de aplicarea medicamentului, se recomandă ca pacientul să urineze. După îndepărtarea capacului, întregul conținut al Vitaros se aplică la nivelul glandului (meatului), cu 5 până la 30 minute înainte de actul sexual, urmând instrucțiunile de mai jos:

1) Se spală mâinile înainte de aplicarea Vitaros. Se scoate recipientul AccuDose din plic, prin ruperea completă a sigiliului, începând din mijlocul marginii superioare (vezi Fig.1). Se păstrează plicul pentru a putea elimina, ulterior, recipientul AccuDose utilizat.

2) Se aduce conținutul recipientului unidoză la temperatura camerei prin rotirea recipientului între palme (vezi Fig. 2). Această etapă poate fi omisă dacă plicul este scos mai devreme din frigider (în intervalul de timp specificat la punctul 6.4 Precauții speciale pentru păstrare), caz în care conținutul a ajuns deja la temperatura camerei.

3) Se rotește pistonul de câteva ori pentru a se asigura faptul că glisează cu ușurință (vezi Fig. 3). Apoi se scoate capacul de pe vârful recipientului.



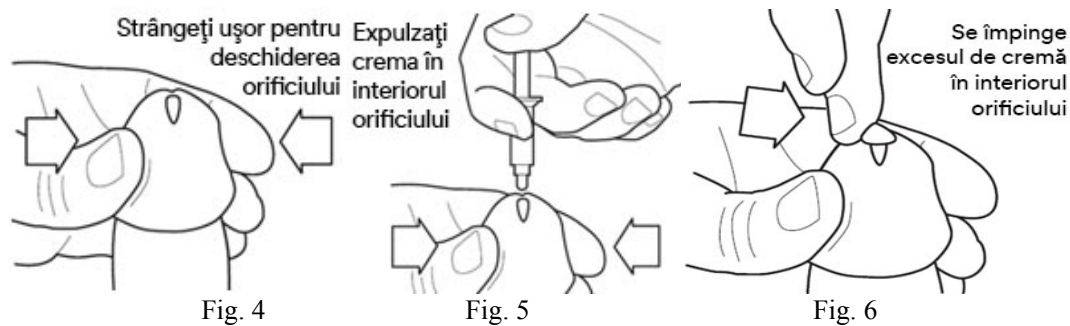
4) Se ține capul penisului cu o mână și prin mișcări blânde se comprimă glandul pentru a lărgi deschiderea de la vârful penisului, penisul fiind poziționat vertical (vezi Fig 4) (Notă – în cazul în care pacientul nu este circumcis, în primul rând se va efectua decalotarea penisului).

5) Se ține corpul recipientului AccuDose între degete și **fără a fi introdus vârful recipientului în penis** (vezi Fig. 5), se poziționează vârful recipientului cât mai aproape de meat, pentru a permite cremei să pătrundă de-a lungul uretrei. A se reține faptul că trebuie aplicat tot conținutul recipientului AccuDose. Lent, dar ferm, se împinge pistonul cu policele, până când crema este evacuată din recipient la nivelul meatului și în interiorul uretrei. **Notă:** deși este important ca toată cantitatea de cremă să pătrundă de-a lungul uretrei, **se vor lua măsuri de precauție să nu se insere vârful recipientului AccuDose în meat.**

6) Se ține penisul în poziție verticală timp de aproximativ 30 de secunde, pentru a permite cremei să pătrundă. Este de așteptat ca o cantitate de cremă să nu ajungă la nivelul meatului. Orice cantitate în exces de cremă rămasă la nivelul glandului trebuie introdusă în meat prin apăsare cu vârful degetului (vezi Fig. 6). A nu se utiliza un al doilea recipient AccuDose pentru a compensa cantitatea de cremă care nu a pătruns la nivelul meatului. Pacientul nu trebuie să urineze imediat după aplicare, din cauza riscului ca medicamentul să fie eliminat înainte de instalarea efectului

7) A nu se uita, fiecare doză Vitaros este destinată unei singure administrări. Se pune la loc capacul și se introduce recipientul AccuDose utilizat în plicul deschis, se închide plicul și se elimină în concordanță cu reglementările locale.

8) Vitaros poate provoca iritații la nivelul ochilor. Mâinile trebuie spălate după aplicarea Vitaros.



4.3 Contraindicații

Vitaros nu trebuie utilizat la pacienții cu oricare dintre următoarele:

- ☐ Afecțiuni preexistente cum sunt hipotensiune arterială ortostatică, infarct miocardic și sincopă.
- ☐ Hipersensibilitate cunoscută la alprostadil sau la oricare dintre excipienții Vitaros.
- ☐ Afecțiuni care pot predispuce pacienții la priapism, cum sunt anemia cu celule în seceră sau sicilemia, trombocitemia, policitemia sau mielomul multiplu ori leucemia.
- ☐ Deformări anatomice ale țesutului penian, cum este hipospadias sever, pacienți cu deformări anatomice ale penisului, cum este curbura exagerată și pacienți cu uretrite și balanite (inflamație/infecție la nivelul glandului).
- ☐ Predispoziție pentru tromboze venoase sau pacienți cu sindrom de hipervâscozitate, deoarece aceștia prezintă un risc crescut de priapism (erecție rigidă care durează 4 ore sau mai mult).
- ☐ Vitaros nu trebuie utilizat la pacienții cărora nu le este permisă activitatea sexuală, cum sunt bărbații cu boli cardiovasculare sau cerebrovasculare nestabilizate terapeutic.
- ☐ Vitaros nu trebuie utilizat pentru un act sexual cu o femeie aflată la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care se folosește prezervativ.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte locale:

Erecția prelungită cu durată > 4 ore (priapism), deși rară, a fost observată în cazul utilizării Vitaros. Priapismul a fost raportat în studiile cu durată de 3 luni la 1 pacient (0,06%) și în studiul cu durată > 6 luni la 5 pacienți (0,4%), incluzând 4 pacienți din grupul tratat cu doza de 200 micrograme (0,3%) și 1 pacient din grupul tratat cu doza de 300 micrograme (0,1%). Dacă apare priapism, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, pot rezulta leziuni ale țesutului penian și pierderea permanentă a potenței.

În cursul studiilor de fază 3 pentru stabilirea dozelor, la un procent mic de pacienți (2/459 (0,4%), 6/1591 (0,4%) și 6/1280 (0,5%) tratați cu doze de alprostadil de 100, 200 și respectiv 300 micrograme au apărut hipotensiune arterială simptomatică (amețeli) și sincopă. Pacienții trebuie atenționați să evite activități cum sunt conducerea vehiculelor și manipularea utilajelor cu risc, deoarece din cauza hipotensiunii arteriale simptomatice și sincopei induse de administrarea Vitaros pot să se producă accidente.

Înainte de inițierea tratamentului cu Vitaros, cauzele tratabile de disfuncție erectilă trebuie excluse prin metode adecvate de diagnosticare.

În plus, pacienții cu boli preexistente, cum sunt hipotensiune arterială ortostatică, infarct miocardic și sincopă nu trebuie să utilizeze Vitaros (vezi CONTRAINDICAȚII, punctul 4.3).

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu antecedente de boli neurologice sau leziuni la nivelul măduvei spinării.

Farmacocinetica Vitaros nu a fost studiată specific la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală. Din cauza afectării metabolizării, pot fi necesare doze mai mici la aceste grupe de pacienți.

Precauții generale:

Vitaros trebuie aplicat conform instrucțiunilor de mai sus. Pătrunderea necorespunzătoare la nivelul uretrei poate provoca senzații de arsură sau furnicăături și durere la nivelul țesutului penian. Nu se cunoaște efectul unor expuneri intrauretrale repetate și prelungite.

Pacienții trebuie atenționați că Vitaros nu asigură protecție pentru bolile cu transmitere sexuală. Pacienții care utilizează Vitaros și partenerii acestora trebuie consiliați cu privire la măsurile de protecție necesare în prevenirea transmiterii sexuale a microorganismelor patogene, incluzând virusul imunodeficienței umane (HIV).

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să le recomande pacienților să își informeze partenerii cu privire la faptul că utilizează Vitaros. Partenerii pacienților care utilizează Vitaros pot prezenta reacții adverse, cel mai frecvent iritație vaginală. Ca urmare, se recomandă utilizarea prezervativului.

Nu au fost studiate efectele Vitaros asupra mucoaselor orală sau anală. Trebuie utilizat prezervativul în caz de sex oral sau sex anal.

Vitaros nu are proprietăți contraceptive. Se recomandă folosirea metodelor de contracepție în cazul în care partenera se află la vârsta fertilă.

Nu există informații cu privire la efectele asupra sarcinii incipiente în condițiile expunerii la cantitățile de alprostadil preluate de la partener. Se recomandă folosirea prezervativului în cazul în care partenera se află la vârsta fertilă, este gravidă sau alăptează.

S-au efectuat studii doar cu prezervative din latex în cazul utilizării Vitaros, ca urmare nu se poate exclude riscul unor posibile deteriorări ale prezervativelor confecționate din alte materiale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii cu privire la interacțiunile farmacocinetice sau farmacodinamice cu Vitaros. Pe baza caracteristicilor metabolizării (vezi “Proprietăți farmacocinetice”) interacțiunile cu alte medicamente sunt considerate improbabile.

Efecte induse de interacțiuni

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Vitaros utilizat în asociere cu alte terapii pentru disfuncția erectilă, în special în asociere cu tratamentul cu inhibitori de 5-fosfodiesterază (PDE-5), sildenafil, tadalafil și vardenafil, nu au fost studiate. Ca urmare, Vitaros nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitori de 5-fosfodiesterază (PDE-5). Deoarece atât Vitaros cât și inhibitorii PDE5 au efecte cardiovasculare, nu poate fi exclus un risc cardiovascular crescut, prin acțiune aditivă.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu Vitaros utilizat în asociere cu implantele peniene sau cu substanțele cu efect de relaxare a musculaturii netede, cum este papaverina ori medicamentele utilizate pentru a induce erecțiile, cum sunt substanțele cu acțiune alfa blocantă (de exemplu administrarea intracavernosă de fentolamină, timoxamină). Atunci când sunt utilizate în asociere există un risc de priapism (erecție anormal de prelungită și dureroasă).

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu Vitaros utilizat concomitant cu medicamente simpatomimetice, decongestionante și substanțe cu efect de supresie a apetitului alimentar. Atunci când sunt utilizate concomitent poate să apară reducerea efectului alprostadilului (interacțiune medicamentoasă - inhibare).

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu Vitaros utilizat concomitent cu anticoagulante și inhibitori ai agregării plachetare. Atunci când sunt utilizate concomitent poate să apară un risc crescut de sângerare uretrală, hematurie.

Pacienții tratați concomitent cu medicamente antihipertensive și cu efect vasoactiv pot prezenta un risc crescut de hipotensiune arterială, mai ales pacienții vârstnici.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină



Nu există date cu privire la utilizarea Vitaros la gravide. Expunerea indirectă la alprostadil a femeilor este de așteptat să fie redusă.

Datele din studiile efectuate la animalele expuse la doze mari de alprostadil au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi punctul 5.3).

Gravidele nu trebuie expuse la Vitaros.

Alăptare

Nu se cunoaște în ce măsură expunerea indirectă la alprostadil, prin utilizarea Vitaros, determină excreția unor cantități semnificative în lapte. Nu se recomandă utilizarea Vitaros în cazul în care partenera alăptează.

Fertilitate

La iepurii masculi, a fost observată atrofie a tubilor seminiferi în cazul utilizării de doze repetate de Vitaros în forma farmaceutică care conține excipientul DDAIP HCl (vezi punctul 5.3 “Date preclinice de siguranță”). Nu se cunoaște în ce măsură Vitaros afectează fertilitatea la bărbați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deoarece amețelile și sincopa (leșin) au fost raportate rar în studiile clinice cu Vitaros, pacienții trebuie să evite activitățile cum sunt condusul vehiculelor sau folosirea utilajelor periculoase, care pot să ducă la accidente în cazul în care apare sincopa, timp de 1 până la 2 ore de la administrarea Vitaros.

4.8 Reacții adverse

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate cel mai adesea în studiile clinice la pacienții tratați cu Vitaros sunt prezentate în tabelul de mai jos. (Foarte frecvente $\geq 1/10$; Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$; Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; Foarte rare $< 1/10000$)

Priapismul (erecție care durează mai mult de 4 ore) este o afecțiune gravă care necesită tratament medical de urgență.

Tabel 1 Reacții adverse

| Aparate, sisteme și organe (MedDRA) | Frecvență | Reacție adversă |
|---|---------------------|--|
| Tulburări ale sistemului nervos | Mai puțin frecvente | Hiperestezie |
| Tulburări vasculare* | Mai puțin frecvente | Amețeli Sincopă Hipotensiune arterială |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Frecvente | Erupție cutanată tranzitorie |
| Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv | Mai puțin frecvente | Dureri la nivelul extremităților |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Frecvente | Dureri uretrale |
| | Mai puțin frecvente | Stenoză uretrală Inflamație a tractului urinar |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | Frecvente | Senzație de arsură la nivelul penisului Durere la nivelul penisului Eritem la nivelul penisului Durere în zona genitală Disconfort în zona genitală Eritem în zona genitală Erecție accentuată |

| | | |
|--|---------------------|---|
| | | Prurit genital Edem la nivelul penisului Balanite Parestezii la nivelul penisului Senzație de vibrație la nivelul penisului Amorțeli la nivelul penisului <u>La partenerere:</u> Senzație de arsură la nivel vulvovaginal Vaginite |
| | Mai puțin frecvente | Prurit la nivelul penisului Erupție la nivelul zonei genitale Durere la nivelul scrotului Senzație de apăsare la nivelul zonei genitale Rigiditate accentuată a penisului Lipsa sensibilității la nivelul penisului Ereecție prelungită/priapism <u>La partenerere:</u> Prurit vulvovaginal |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Mai puțin frecvente | Durere la nivelul locului de administrare |

Grupe speciale de pacienți

* Nu există o dovadă deplină cu privire la faptul că alprostadil crește riscul de evenimente cardiovasculare, altele decât efectele vasodilatatoare, dar la pacienții cu boli preexistente/factori de risc nu se poate exclude un risc crescut, legat de intensificarea activităților sexuale/fizice asociată cu utilizarea de alprostadil (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat supradozaj cu Vitaros care să necesite abordare terapeutică. Supradozajul cu Vitaros poate determina hipotensiune arterială, sincopă, amețeli, durere la nivelul penisului și posibil priapism (erecție rigidă care durează > 4 ore). Priapismul poate duce la agravarea permanentă a disfuncției erectile. Pacienții în cazul cărora se suspectează supradozaj și care prezintă aceste simptome trebuie ținuti sub supraveghere medicală până când dispar simptomele locale și sistemice.

Dacă apare o erecție cu durata mai mare de 4 ore, pacientul trebuie să solicite consult medical de urgență. Trebuie luate următoarele măsuri:

- Pacientul trebuie așezat în poziție supină, pe o parte. Se aplică pungi cu gheață timp de două minute, alternativ, la nivelul superior al coapselor (aceasta poate cauza reflex de deschidere a valvelor venoase). Dacă nu se obține răspuns după 10 minute, se întrerupe procedura.
- Dacă tratamentul este inefficient și erecția rigidă durează mai mult de 6 ore, trebuie efectuată procedura de aspirație sanguină la nivelul penisului. Utilizând o tehnică aseptică, se inseră un ac tip fluture cu dimensiuni de 19-21 gauge în corpul cavernos și se aspiră 20-50 ml de sânge. Aceasta poate duce la detumescenta penisului. Dacă este necesar, procedura poate fi repetată pe partea controlaterală a penisului.
- Dacă tot nu s-a obținut efectul dorit, se recomandă administrarea injectabilă intracavernoasă de medicamente α -adrenergice. Cu toate că obișnuitele contraindicații cu privire la administrarea intravenoasă de substanțe vasoconstrictoare nu sunt valabile în tratamentul priapismului, se recomandă precauție în cursul procedurii. Tensiunea arterială și pulsul trebuie monitorizate continuu în timpul procedurii. Se recomandă prudență deosebită la pacienții cu boli coronariene, hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, ischemie cerebrală și la cei care utilizează inhibitori demonoamino - oxidază. În cele din urmă, trebuie să fie disponibile facilități de abordare terapeutică a crizei hipertensive.
- Trebuie preparată o soluție defenilefrină 200 micrograme/ml și se injectează 0,5 până la 1,0 ml la interval de 5-10 minute. Alternativ, se poate utiliza o soluție de adrenalină 20 micrograme/ml. Dacă este necesar, această procedură poate fi urmată de aspirația ulterioară de sânge prin același ac tip fluture. Doza maximă de fenilefrină trebuie să fie de 1 mg, iar cea de adrenalină de 100 micrograme (5ml soluție).
- Ca alternativă poate fi utilizat metaraminol, dar s-au raportat crize hipertensive letale. Dacă simptomatologia de priapism nu s-a remis, pacientul trebuie transferat imediat într-o secție de chirurgie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în disfuncția erectilă, codul ATC: G04BE01

Mecanism de acțiune:

Alprostadil este identic din punct de vedere chimic cu prostaglandina E₁, acțiunile sale incluzând vasodilatația vaselor de sânge de la nivelul țesutului erectil din corpul cavernos și creșterea fluxului sanguin în artera cavernoasă, ceea ce determină rigiditatea peniană.

După aplicarea Vitaros, erecția se obține în decurs de 5 până la 30 de minute. Alprostadil are un timp de înjumătățire plasmatică redus la bărbați și îmbunătățirea erecțiilor poate dura 1 până la 2 ore după administrare.

Eficacitate: două studii clinice pivot de fază 3 au evaluat eficacitatea Vitaros la pacienți cu disfuncție erectilă. Comparativ cu placebo, în toate grupurile de tratament cu doze de alprostadil de 100, 200 și 300 micrograme a fost observată o îmbunătățire generală, semnificativă statistic, cu privire la fiecare dintre criteriile principale de evaluare, adică funcția erectilă (FE), protocolul scorului IIEF (International Index of Erectile Function), precum și penetrarea vaginală reușită și ejacularea. Suplimentar, a existat o îmbunătățire general semnificativă statistic în grupurile de tratament, comparativ cu placebo, cu privire la câteva dintre criteriile secundare de evaluare a eficacității, incluzând alte caracteristici din cadrul protocolului scorurilor IIEF (obținerea orgasmului, satisfacție ca urmare a actului sexual și satisfacție generală), Autoevaluarea erecției de către pacient (PSAE) și Chestionarul de evaluare generală (GAQ).

Eficacitate la subgrupuri de pacienți: la subgrupurile de pacienți (cu diabet zaharat, cardiaci, cu prostatectomie, pacienți hipertensivi și cei la care terapia cu Viagra nu a dat rezultate) și în două grupuri de vârstă (≤ 65 și > 65 ani) s-au obținut îmbunătățiri similare cu cele observate la populația generală, cu privire la scorurile IIEF și funcția erectilă EF.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: biodisponibilitatea absolute după administrarea topică nu a fost determinată. Într-un studiu de farmacocinetică, pacienții cu disfuncție erectilă au fost tratați cu Vitaros 100 mg cremă, administrându-se doze de alprostadil de 100, 200 și 300 micrograme. Concentrațiile plasmatice ale PGE1 și metabolitului său PGE0 au fost mici sau nedetectabile la majoritatea subiecților într-o mostră de sânge recoltată după administrarea dozelor și parametrii farmacocinetici nu au putut fi determinați. Valorile C_{max} și ASC ale 15-ceto-PGE0 au fost mici și au prezentat o creștere mai puțin proporțională cu doza în intervalul de doze cuprinse între 100 – 300 micrograme. Concentrația plasmatică maximă a 15-ceto-PGE0 a fost obținută în decurs de o oră de la administrare.

Tabel 2

Parametrii farmacocinetici medii (DS) pentru 15-ceto-PGE₀

| Parametru | Placebo (N=5) | Vitaros 100 micrograme (N=5) | Vitaros200 micrograme (N=5) | Vitaros300 micrograme (N=5) |
|---|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| ASC ^a (pg*oră/ml) | 388 (256) | 439 (107) | 504 (247) | 960 (544) |
| C_{max} (pg/ml) | 23 (19) | 202 (229) | 120 (103) | 332 (224) |
| T_{max} (ore) | 6 (8) | 0.6 (0.4) | 1 (0.7) | 0.7 (0.3) |
| $T_{1/2}$ (ore) | 4 (--) ^b | 5 (3) | 3 (1) ^c | 6 (6) |
| ^a ASC este aria de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp de la ora zero până la ora 24 ^b Doar de la 1 subiect s-au obținut date pentru a putea stabili timpul de înjumătățire plasmatică. ^c Doar de la 3 subiecți s-au obținut date pentru a putea stabili timpul de înjumătățire plasmatică. . DS = deviația standard | | | | |

Distribuție: după administrarea de alprostadil la nivelul meatusului și glandului, alprostadil este rapid absorbit în corpul spongios și corpul cavernos, prin intermediul vascularizației colaterale. Cantitatea rămasă trece în circulația venoasă pelvină, prin intermediul venelor ce deservesc corpul spongios.

Metabolizare: după administrarea topică, PGE1 este rapid metabolizată local prin oxidarea enzimatică a grupării 15-hidroxil la 15-ceto-PGE1. 15-ceto-PGE1 asigură doar 1-2% din acțiunea biologică a PGE1 și este redusă rapid, având ca rezultat majoritatea metabolizilor inactivi din categoria 13, 14-dihidro-15-ceto-PGE, care sunt eliminați în principal prin ficat și rinichi.

Excreție: după administrarea intravenoasă alprostadil marcat cu tritium la bărbați, substanța marcată dispăre rapid din sânge în primele 10 minute, iar după 1 oră rămâne în sânge doar o cantitate redusă de substanță marcată radioactiv. Metabolizii alprostadilului sunt excretați în principal prin rinichi, aproximativ 90% din doza administrată intravenos fiind excretată în urină în decurs de 24 ore după utilizare. Cantitatea rămasă este eliminată prin materiile fecale. Nu există evidențe cu privire la retenția la nivelul țesuturilor a alprostadilului sau metabolizilor săi, după administrarea intravenoasă.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți:

Boli pulmonare: pacienții cu boli pulmonare pot avea o capacitate redusă de eliminare a medicamentului. La pacienții cu sindrom de deprimare respiratorie al adultului, utilizarea pulmonară de PGE1 administrată intravenos a fost redusă cu aproximativ 15%, comparativ cu grupul de control în care au fost incluși pacienți cu funcție respiratorie normală.

Sex: efectele tipologiei sexuale asupra farmacocineticii Vitaros nu au fost studiate și nu s-au efectuat studii la partenerii pacienților care utilizează medicamentul.

Vârstnici, adolescenți, copii: efectele vârstei asupra farmacocineticii alprostadilului în cazul utilizării topice nu au fost studiate. Vitaros nu este indicat pentru utilizare la adolescenți și copii cu vârsta sub 18 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Alprostadilul, excipientul DDAIP (clorhidrat de dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionat) și Vitaros (care conține DDAIP) nu au demonstrat potențial genotoxic.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu alprostadil sau Vitaros. Evaluările de lungă durată cu privire la carcinogenitatea excipientului DDAIP, nu au demonstrat formare de tumori după administrarea topică la șoarece și administrarea subcutanată la șobolan. În cadrul studiilor efectuate la tipul de șoarece Tg. AC transgenic, administrarea de DDAIP la concentrații de 1,0% la femele și de 2,5% la masculi (50 și 125 mg/kg și zi) a indus apariția de papiloame. Acest efect nu pare a fi relevant la om, deoarece este produs probabil de iritație.

Alprostadilul nu are efect asupra numărului și motilității spermatozoizilor. Totuși, excipientul DDAIP a determinat atrofia tubilor seminiferi în testele efectuate la iepuri cărora li s-a administrat local la nivelul glandului medicamentul la concentrația de 5% și în doze de 2,5, 5 și 10 mg/kg și zi. Nu a putut fi testat un efect spermatotoxic direct al DDAIP și, ca urmare, relevanța cu privire la posibila reducere a fertilității masculine la om nu este cunoscută. DDAIP administrat subcutanat la șobolan nu a avut efect asupra fertilității.

Alprostadilul a prezentat efect embriotoxic (reducere a greutății fetușilor) când a fost administrat subcutanat în bolus la femelele gestante de șobolan. Dozele mai mari au indus o creștere a resorbțiilor, reducerea numărului de feteși viabili, creșterea incidențelor variațiilor și malformațiilor viscerale și scheletale și toxicitate maternă. Administrarea intravaginală de PGE1 la femelele de iepure gestante nu a avut efecte nocive la feteși.

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere au fost efectuate cu DDAIP, după administrarea subcutanată la șobolan și iepure. Nu s-au observat efecte la șobolan, dar la iepure, la doze mari, a fost observată fetotoxicitate, incluzând o incidență crescută a malformațiilor, efecte determinate probabil de toxicitatea maternă. La șobolan nu s-au observat efecte cu privire la dezvoltarea postnatală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă purificată
Etanol anhidru
Etil laurat
Gumă guar modificată
Clorhidrat de dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionat
Dihidrogenofosfat de potasiu
Hidroxid de sodiu, pentru ajustarea pH-ului
Acid fosforic, pentru ajustarea pH-ului

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

9 luni

După desigilare, a se utiliza imediat; a se elimina orice cantitate neutilizată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Plicurile sigilate pot fi păstrate de către pacient în afara frigiderului, la o temperatură sub 25 °C, timp de până la 3 zile înainte de utilizare.

La sfârșitul acestei perioade, dacă nu a fost utilizat, medicamentul trebuie eliminat.

A se păstra în plicul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Vitaros este disponibil în plicuri individuale care conțin un (1) recipient AccuDose. Fiecare recipient pentru o singură utilizare conține 100 mg cremă. Vitaros este disponibil în cutii care conțin patru (4) recipiente. Plicurile sunt fabricate din folie laminată din aluminiu. Componentele recipientului sunt fabricate din polipropilenă și polietilenă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fiecare recipient este pentru o singură utilizare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Recordati Ireland Limited
Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork
Irlanda
Tel +353 (0) 21 4379 400
Fax +353 (0) 21 4379 280

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12797/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019

