

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vitaros 3 mg/g krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver endoseapplikator inneholder 300 mikrogram alprostadil i 100 mg krem.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem

Vitaros er en hvit til elfenbenshvitt krem.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av menn ≥ 18 år med erektil dysfunksjon, hvilket er manglende evne til å oppnå eller beholde en ereksjon som er tilstrekkelig for tilfredsstillende seksuell aktivitet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vitaros skal appliseres på penishodet.

Dosering

Vitaros bør brukes etter behov for å oppnå ereksjon. Hver applikator med Vitaros er til engangsbruk og skal kastes på forsvarlig måte etter bruk. Effekten innsetter i løpet av 5-30 minutter etter påføring. Effekten varer i ca. 1-2 timer, men kan imidlertid variere fra pasient til pasient. Før pasienter administrerer Vitaros selv, bør de få instruksjon av helsepersonell om korrekt appliseringsteknikk. Vitaros skal ikke brukes mer enn én gang per døgn eller 2-3 ganger per uke.

Startdosen tas etter anvisning fra lege. En startdose à 300 mikrogram kan særlig vurderes hos pasienter med alvorlig erektil dysfunksjon (ED), ved komorbiditet eller ved behandlingssvikt med PDE-5-hemmere. Pasienter som ikke tolererer 300 mikrogram-dosen på grunn av lokale bivirkninger, kan titreres til lavere dose à 200 mikrogram.

Pasienter bør få instruksjon om korrekt appliseringssteknikk.

Administrasjonsmåte

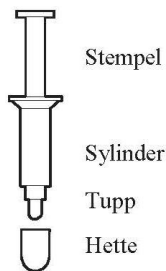
Det anbefales å urinere før påføring.

Hele innholdet av Vitaros påføres åpningen på penishodet (meatus) 5-30 minutter før samleieforsøk, som beskrevet i instruksjonene nedenfor.

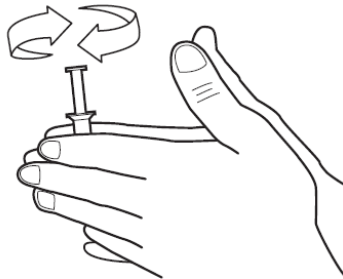
1. Vask hendene før påføring av Vitaros. Åpne folieposen ved å rive forseglingen helt av fra midten av den øverste kanten. Ta applikatoren (se figur 1) ut av folieposen. Ta vare på posen slik at brukt

applikator kan kastes i denne senere.

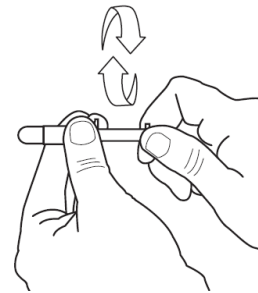
2. Rull applikatoren mellom hendene (se figur 2) for å oppnå romtemperatur på innholdet i endoseapplikatoren. Dersom folieposen tas ut av kjøleskapet på forhånd (innenfor tidsangivelsene angitt i pkt. 6.4) slik at innholdet allerede har nådd romtemperatur, kan dette utelates.
3. Vri stempelet rundt flere ganger for å sikre at det glir lett (se figur 3). Fjern deretter hetten på applikatoren.



Figur 1

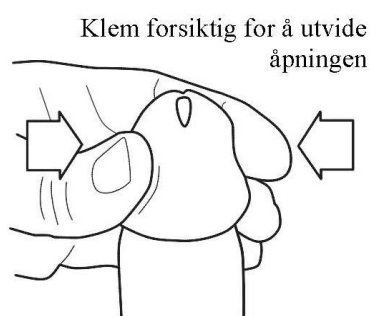


Figur 2

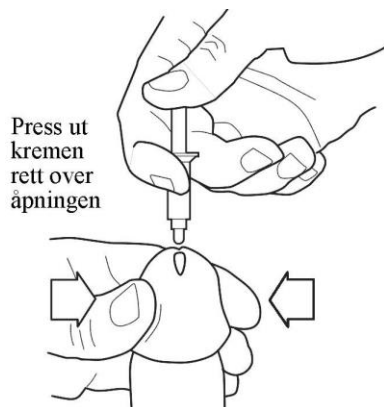


Figur 3

4. Mens penis holdes i loddrett stilling, ta tak i penis med en hånd og klem forsiktig slik at åpningen på penishodet utvider seg (se figur 4). Merk: Dersom pasienten ikke er omskåret, skal han først trekke forhuden tilbake og holde den tilbaketrukket før åpningen på penishodet utvides.
5. Hold sylindren på applikatoren mellom fingrene og – uten å føre applikatoren inn i penis (se figur 5) – plasser tuppen på applikatoren så nær åpningen på penishodet som mulig slik at kremen treffer urinrøret. Husk å presse ut all kremen fra applikatoren. Skyv stempelet sakte og stødig inn med tommelen eller en annen finger inntil all krem er overført til åpningen på penishodet og inn i urinrøret.
Merk: Selv om det er viktig at all kremen går inn i urinrøret, påse at tuppen av applikatoren ikke stikkes inn i åpningen på penishodet.
6. For at kremen skal trekke inn, holdes penis i loddrett stilling i ca. 30 sekunder. All krem vil ikke nødvendigvis umiddelbart få plass i åpningen på penishodet. Eventuell overflødig krem i åpningen på penishodet bør dyttes inn i åpningen ved hjelp av en fingertupp (se figur 6). En ny applikator skal ikke brukes for å erstatte krem som ikke er trukket inn i åpningen på penishodet. Ikke uriner umiddelbart etter påføring da det kan føre til at legemidlet vaskes ut før effekten inntreffer.
7. Husk at hver endoseapplikator med Vitaros kun skal brukes til én enkelt påføring. Sett hetten på applikatoren igjen etter bruk og legg applikatoren i den åpne folieposen. Posen brettes sammen og kastes som vanlig husholdningsavfall.
8. Vitaros kan gi irriterte øyne. Vask hendene etter påføring av Vitaros.



Figur 4



Figur 5



Figur 6

4.3 Kontraindikasjoner

Vitaros skal ikke brukes i følgende situasjoner eller ved følgende tilstander:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1.
- Underliggende sykdommer som f.eks. ortostatisk hypotensjon, myokardinfarkt og synkope.
- Tilstander som kan predisponere for priapisme, som f.eks. sigdcelleanemi eller arvelig tendens til sigdcelleanemi, trombocytemi, polycytemi, myelomatose og leukemi.
- Abnormal penisanatomi som f.eks. uttalt hypospadi, anatomisk deformasjon av penis som f.eks. sterk krumming, eller uretritt og balanitt (inflammasjon/infeksjon av glans på penis).
- Hyperviskositetssyndrom eller disposisjon for venetrombose, og derved økt risiko for priapisme (hard ereksjon som varer minst 4 timer).
- Tilstander hvor seksuell aktivitet ikke tilrådes, som f.eks. hos menn med ustabil kardiovaskulær eller ustabil cerebrovaskulær sykdom.
- Ved samleie med fertile kvinner med mindre paret bruker kondom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lokale effekter

Det ble i sjeldne tilfeller observert forlenget ereksjon som varte mer enn 4 timer (priapisme) med Vitaros (se pkt. 4.8). Hvis priapisme oppstår bør pasienten umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Dersom ikke priapisme behandles umiddelbart, kan det medføre skade på penilt vev og gi permanent tap av potens.

Symptomatisk hypotensjon (svimmelhet) og synkope forekom hos en liten prosentandel av pasientene i fase III-studier (se pkt. 4.8). Pasienter bør frarådes aktiviteter som f.eks. bilkjøring eller farlige aktiviteter hvor skade kan oppstå dersom hypotensjon eller synkope inntreffer etter administrering av Vitaros.

Årsaker til erektil dysfunksjon som kan behandles, bør utelukkes ved hensiktsmessige diagnostiske metoder før behandling med Vitaros initieres.

I tillegg bør pasienter med underliggende sykdommer som f.eks. ortostatisk hypotensjon, myokardinfarkt og synkope, ikke bruke Vitaros (se pkt. 4.3).

Det er ikke utført kliniske studier med pasienter med tidligere neurologisk sykdom eller ryggmargsskade.

Vitaros' farmakokinetikk er ikke formelt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller

leverfunksjon. Det kan være nødvendig å redusere dosen i disse pasientgruppene på grunn av svekket metabolisme.

Generelle forsiktighetsregler

Vitaros bør appliseres i henhold til instruksjonene ovenfor. Utsiktet intrauretral eksponering kan medføre brennende eller stikkende følelse og smerter i penis. Gjentatt langtidseksponering for Vitaros intrauretralt er ikke kjent.

Pasienter bør informeres om at Vitaros ikke gir noen beskyttelse mot seksuelt overførbare sykdommer. Pasienter som bruker Vitaros, og deres partnere, skal veiledes om nødvendige tiltak for å beskytte mot spredning av seksuelt overførbare sykdommer, inkludert humant immunsviktvirus (HIV).

Helsepersonell bør oppmuntre pasienter til å opplyse sine seksualpartnere om at de bruker Vitaros. Partnerne til brukere av Vitaros kan oppleve bivirkninger, vanligvis vaginal irritasjon. Derfor anbefales kondom.

Effektene av Vitaros på orale og anale slimhinner er ikke undersøkt. Det bør brukes kondom ved munnsex (fellatio) og analsex.

Vitaros har ingen svangerskapsforebyggende egenskaper. Det anbefales at par hvor mannen bruker Vitaros, anvender adekvat prevensjon dersom kvinnen er i fertil alder.

Det foreligger ingen opplysninger om effekter av alprostadil på tidlige svangerskap i de nivåene den kvinnelige partneren blir utsatt for. Det bør brukes kondom ved samleie med fertile, gravide eller ammende kvinner.

Kun lateksbaserte kondomer er undersøkt sammen med bruk av Vitaros, og det kan ikke utelukkes en mulig risiko for skade på kondomer av annet materiale.

Dette legemidlet inneholder 5 mg alkohol (etanol) i hver 100 mg dose som tilsvarer 50 mg/g (5 % w/w). Det kan forårsake en brennende følelse på skadet hud

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjonsstudier med Vitaros. Basert på typen av metabolisme (se pkt. 5.2), vurderes legemiddelinteraksjoner som usannsynlige.

Effekt av interaksjoner

Sikkerhet med og effekt av Vitaros i kombinasjon med andre behandlinger av erektil dysfunksjon, særlig behandling med fosfodiesterase-5-hemmere (PDE-5) som sildenafil, tadalafil og vardenafil, er ikke undersøkt. Vitaros skal derfor ikke brukes i kombinasjon med PDE-5-hemmere. Da både Vitaros og PDE-5-hemmere har kardiovaskulære effekter, kan en additiv økt kardiovaskulær risiko ikke utelukkes.

Det er ikke utført interaksjonsstudier med Vitaros i kombinasjon med penisimplantater eller muskelrelakserende midler for glatt muskulatur som f.eks. papaverin, eller med legemidler som brukes til induksjon av ereksjon som f.eks. alfablokkere (f.eks. intrakavernøs fentolamin, tymoksamin). Det foreligger risiko for priapisme (smertefull forlenget unormal ereksjon) dersom disse brukes i kombinasjon.

Det er ikke utført interaksjonsstudier med Vitaros i kombinasjon med sympatomimetika, rhinologika eller appetittdependerende midler. Dersom disse brukes i kombinasjon, kan effekten av alprostadil

reduseres (hemming ved legemiddelinteraksjon).

Det er ikke utført interaksjonsstudier med Vitaros i kombinasjon med antikoagulantia eller blodplatehemmere. Dersom disse brukes i kombinasjon, kan det være økt risiko for uretralblødning og hematuri.

Pasienter som samtidig behandles med antihypertensiva og vasoaktive legemidler, kan utvise økt risiko for hypotensjon, særlig eldre pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Vitaros hos gravide kvinner. Den indirekte eksponeringen for alprostadil på kvinner er sannsynligvis lav.

Dyredata på høyere doser med alprostadil viser reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Gravide kvinner bør ikke eksponeres for Vitaros.

Amming

Det er ikke kjent om indirekte eksponering for alprostadil fra Vitaros vil gi noen signifikant utskillelse i morsmelk. Det er ikke anbefalt å bruke Vitaros under amming.

Fertilitet

Det ble observert atrofi av seminiferøse tubuli i testiklene hos hannkaniner ved gjentatt dosering. Det er ikke kjent om Vitaros har effekt på mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da svimmelhet og synkope (besvimelse) er rapportert med sjelden frekvens i kliniske studier med Vitaros, bør pasienter unngå aktiviteter som f.eks. bilkjøring eller farlige aktiviteter hvor skade kan oppstå dersom synkope inntreffer i løpet av 1-2 timer etter administrering av Vitaros.

4.8 Bivirkninger

De vanligste legemiddelrelaterte bivirkningene rapportert av pasienter i kliniske studier var forbigående lokale urogenitale reaksjoner på eller i nærheten av påføringsstedet, inkludert brennende følelse, smerte, kløe, kribling og rødme i penis etter applisering. Disse var milde til moderate og forbigående, med en varighet på 1-2 timer. Disse lokale bivirkningene ble godt tolerert av de fleste pasientene og var sammenlignbare mellom doser av alprostadil.

Sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger i fase-III kliniske studier inkluderte svimmelhet, besvimelse (synkope) og hypotensjon (2/459 (0,4%), 6/1591 (0,4%) og 6/1280 (0,5%) ved doser à henholdsvis 100, 200 og 300 mikrogram alprostadil). Selv om priapisme er sjelden, ble tilstanden observert i de to 3-måneders studiene, men bare hos én pasient (0,06%), og i >6-måneders studien bare hos fem pasienter (0,4%), hvorav fire pasienter (0,3%) var i gruppen som fikk 200 mikrogram, og én pasient (0,1%) var i gruppen som fikk 300 mikrogram.

De vanligste legemiddelrelaterte bivirkninger rapportert av kvinnelige partnere i løpet av de placebokontrollerte, dobbeltblinde, multipel-bruk (3-måneders og >6-måneders) kliniske studiene var

mild til moderat forbigående vaginal brennende følelse eller kløe som forsvant i løpet av 1-2 timer etter utbrudd. Det er ikke kjent om disse bivirkningene var relatert til Vitaros eller til gjenopptak av samleie, som var mer vanlig hos partnere på aktiv medisinerings.

Bivirkningsliste i tabellform

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling med Vitaros er presentert i tabellen nedenfor. (Svært vanlige $\geq 1/10$; vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$; mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$; sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$; svært sjeldne $< 1/10\ 000$).

Priapisme (ereksjon som varer lenger enn 4 timer) er en alvorlig tilstand som krever rask behandling av lege.

Tabell 1 Bivirkninger

Organklasser (MedDRA)	Hyppighet	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Hyperestesi
Karsykdommer*	Mindre vanlige	Svimmelhet Synkope Hypotensjon
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Smerter i ekstremiteter
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Uretral smerte
	Mindre vanlige	Uretral stenose Inflammasjon i urinveiene
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Brennende følelse i penis Smerter i penis Erytem i penis Smerter i kjønnsorganene Ubehag i kjønnsorganene Erytem i kjønnsorganene Økt ereksjon Kløe i kjønnsorganene Ødem i penis Balanitt Kribling i penis Bankende følelse i penis Nummenhet i penis <u>Hos kvinnelige partnere:</u> Vulvovaginal brennende følelse Vaginitt
	Mindre vanlige	Kløende penis Utslett på kjønnsorganene Smerter i skrotum Fullhetsfølelse i kjønnsorganene Overdreven rigiditet Manglende følelse i penis Forlenget ereksjon/priapisme <u>Hos kvinnelige partnere:</u> Vulvovaginal kløe

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Smerte på påføringsstedet
---	----------------	---------------------------

Spesielle populasjoner

* Bortsett fra de vasodilaterende effektene er det ingen klare indikasjoner på at alprostadil øker risikoen for kardiovaskulære hendelser. Det kan imidlertid ikke utelukkes at pasienter med underliggende sykdom/risikofaktorer har forhøyet risiko i forbindelse med økt seksuell/fysisk aktivitet forbundet med bruk av alprostadil (se pkt. 4.3 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert om behandlingstrengende overdosering ved bruk av Vitaros. Overdosering med Vitaros kan medføre hypotensjon, synkope, svimmelhet, smerter i penis og mulig priapisme (hard ereksjon som varer >4 timer). Priapisme kan medføre permanent forverring av erektile funksjon. Pasienter som utvikler slike symptomer og hvor overdosering mistenkes, skal holdes under medisinsk overvåking inntil systemiske eller lokale symptomer forsvinner.

Hvis en forlenget ereksjon som varer i mer enn 4 timer oppstår, skal pasienten rådes til å ta kontakt med lege. Følgende tiltak kan gjennomføres:

- Pasienten bør ligge på ryggen eller på siden. Legg en ispakning vekselvis på innsiden av lårene i 2 minutter (dette kan utløse en refleks som åpner veneklaffene). Avbryt behandlingen dersom det ikke ses noen respons i løpet av 10 minutter.
- Hvis denne behandlingen ikke er effektiv og den rigide ereksjonen har vart i mer enn 6 timer skal det utføres penil aspirasjon. Ved bruk av aseptisk teknikk, sett inn en 19-21 gauge butterfly-kanylen i corpus cavernosum og aspirer 20-50 ml blod. Dette kan avsvelle penis. Hvis nødvendig kan prosedyren gjentas på motsatt side av penis.
- Hvis dette ikke lykkes, anbefales intrakavernøs injeksjon av α -adrenergt legemiddel. Selv om den vanlige kontraindikasjonen mot intrapenil administrering av et karsammentrekkende middel ikke gjelder ved behandling av priapisme, skal forsiktighet utvises hvis man velger dette behandlingsalternativet. Blodtrykk og puls må måles kontinuerlig under prosedyren. Ekstrem forsiktighet må utvises hos pasienter med koronar hjertesykdom, ukontrollert hypertensjon, cerebral iskemi samt hos personer som tar monoaminoksidasehemmere. I slike tilfeller bør man ha fasiliteter tilgjengelig for å behandle en hypertensiv krise.
- En fenylefrinoppløsning på 200 mikrogram/ml bør tilberedes, og 0,5-1,0 ml av denne oppløsningen injiseres med 5-10 minutters mellomrom. Alternativt kan en adrenalinoppløsning à 20 mikrogram/ml benyttes. Ved behov kan denne behandlingen etterfølges av ytterligere aspirasjon av blod via den samme butterfly-kanylen. Maksimal dose bør være 1 mg fenylefrin eller 100 mikrogram adrenalin (5 ml av respektive oppløsninger).
- Som et alternativ kan man bruke metaraminol, men det bør observeres at fatal hypertensiv krise er rapportert. Dersom priapismen vedvarer skal pasienten hurtig henvises til kirurgisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot erektile dysfunksjon; ATC-kode: G04B E01.

Virkningsmekanisme

Alprostadil er kjemisk identisk med prostaglandin E₁, hvis virkning inkluderer vasodilatasjon av blodårer i de erektile vevene i corpora cavernosa og økning av kavernøs arteriell blodtilførsel som resulterer i penisrigiditet.

Etter påføring av Vitaros inntreffer ereksjon i løpet av 5-30 minutter. Alprostadil har kort halveringstid hos menneske, og forbedring av ereksjoner kan vare i 1-2 timer etter påføring.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Vitaros (100, 200 og 300 mikrogram) er undersøkt hos menn (n = 1651) med erektil dysfunksjon over en 12 ukers periode i to fase III pivotale studier. Sammenlignet med placebo ble det observert en statistisk signifikant ($p < 0,001$) endring i gjennomsnittlig endring i de koprime endepunktene, dvs. skår i domenet erektil funksjon (EF) i IIEF (International Index of Erectile Function) samt gjennomsnittlig prosent av vaginal penetrasjon (SEP-3) og gjennomsnittlig prosent av ejakulasjon (SEP-4). Gjennomsnittlig endring av IIEF-EF-skår var henholdsvis 1,6, 2,5 og 2,4 for dosene 100, 200 og 300 mikrogram. Det ble også observert en forbedring i de koprime endepunktene for økt prestasjon i vaginal penetrasjon (100 mikrogram [2,9%], 200 mikrogram [5,1%], 300 mikrogram [7,2%]) og ejakulasjon (100 mikrogram [7,0%], 200 mikrogram [13,8%], 300 mikrogram [9,1%]). Lignende resultater ble observert i undergruppen av menn som tidligere hadde blitt behandlet med en fosfodiesterase type 5-hemmer (PDE-5i) eller menn med diabetes, hjerteanomali, post-prostatektomi eller hypertensjon. Sammenlignbare resultater ble observert hos menn ≤ 65 år og > 65 år.

En post hoc-subgruppeanalyse viste at andelen menn som rapporterte statistisk signifikant ($p < 0,001$) forbedring i IIEF-EF-skår (≥ 4), var henholdsvis 35%, 39% og 38% sammenlignet med placebo (21%) for dosene 100 mikrogram, 200 mikrogram og 300 mikrogram. I en åpen klinisk studie av lengre varighet induserte dosen 300 mikrogram fortsatt forbedring med en gjennomsnittlig endring på 6,67 i IIEF-EF fra baseline.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet ved topikal applikasjon er ikke fastslått. I en farmakokinetisk studie ble pasienter med erektil dysfunksjon behandlet med 100 mg Vitaros krem 100, 200 og 300 mikrogram alprostadil. Plasmanivåene av PGE₁ og dens metabolitt PGE₀ var lave eller ikke påvisbare hos de fleste personene i de fleste blodprøvene etter dosering, og farmakokinetiske parametre kunne ikke beregnes. C_{max}- og AUC-verdiene av 15-keto-PGE₀ var lave og viste en mindre enn doseproporsjonal økning i doseområdet 100-300 mikrogram. Maksimal plasmakonsentrasjon av 15-keto-PGE₀ ble oppnådd i løpet av én time etter administrering.

Tabell 2 Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametre for 15-keto-PGE₀

Parameter	Placebo (N=5)	Vitaros 100 mikrogram (N=5)	Vitaros 200 mikrogram (N=5)	Vitaros 300 mikrogram (N=5)
AUC ^a (pg*time/ml)	388 (256)	439 (107)	504 (247)	960 (544)
C _{max} (pg/ml)	23 (19)	202 (229)	120 (103)	332 (224)
T _{max} (time)	6 (8)	0,6 (0,4)	1 (0,7)	0,7 (0,3)
T _{1/2} (time)	4 (--) ^b	5 (3)	3 (1) ^c	6 (6)

- ^a AUC er arealet under plasmakonsentrasjonskurven fra tidspunkt null til time 24
^b Bare én person hadde tilstrekkelige data for beregning av halveringstid.
^c Bare tre personer hadde tilstrekkelige data for beregning av halveringstid.
SD = standardavvik

Distribusjon

Etter administrering av alprostadil på meatus og glans penis blir alprostadil hurtig absorbert inn i corpus spongiosum og corpora cavernosa via kollaterale blodkar. Resterende passerer inn i den venøse sirkulasjonen i bekkenet via vener som drenerer corpus spongiosum.

Biotransformasjon

Etter topikal administrering metaboliseres PGE₁ hurtig lokalt ved enzymatisk oksidering av 15-hydroksylgruppen til 15-keto-PGE₁. 15-keto-PGE₁ beholder bare 1-2% av den biologiske aktiviteten til PGE₁ og reduseres hurtig og danner den største inaktive metabolitten 13,14-dihydro-15-keto-PGE som primært utskilles av nyrer og lever.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrering av tritiummerket alprostadil hos menneske forsvinner radiomerket legemiddel hurtig fra blodet i løpet av de første 10 minuttene, og kun lave nivåer radioaktivitet gjenfinnes i blodet etter 1 time. Alprostadils metabolitter utskilles primært via nyrene, og ca. 90% av intravenøs dose utskilles i urinen i løpet av 24 timer etter administrering. Resterende mengde utskilles i feces. Det er ikke sett tegn til opphoping av alprostadil eller dets metabolitter i vev etter intravenøs administrering.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Lungesykdom

Pasienter med lungesykdom kan ha redusert kapasitet for å skille ut legemidlet. Hos voksne pasienter med lungesviktsyndrom ble pulmonal utskillelse av intravenøst administrert PGE₁ redusert med ca. 15%, sammenlignet med en kontrollgruppe av pasienter med normal respirasjonsfunksjon.

Kjønn

Effektene av kjønn på Vitaros' farmakokinetikk er ikke undersøkt, og farmakokinetiske studier er ikke utført hos kvinnelige partnere.

Geriatrisk, pediatrik

Effekten av alder på farmakokinetikken av topikalt administrert alprostadil er ikke undersøkt. Vitaros er ikke indisert til barn eller ungdom under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Alprostadil, DDAIP og Vitaros (inkludert DDAIP) har ikke vist gentoksisk potensial.

Karsinogenisitetstudier med alprostadil eller Vitaros er ikke utført. Karsinogenisitetsvurderinger av hjelpestoffet DDAIP viste ikke tumordannelse ved topikal administrering på mus og subkutan administrering på rotte. I en Tg.AC-transgenetisk musmodell induserte administrering av DDAIP i en konsentrasjon à 1,0% og 2,5% papillomer hos henholdsvis hunnmus og hannmus. Denne effekten er sannsynligvis ikke relevant for menneske da den trolig skyldes irritasjon.

Alprostadil har ingen effekt på antall spermier eller morfologi. Hjelpestoffet DDAIP forårsaket imidlertid atrofi av seminiferøse tubuli i testiklene hos kaniner når det ble administrert lokalt i en

konsentrasjon på 5%. En direkte spermatotoksisk effekt av DDAIP kunne ikke bli testet, og relevansen for mulig redusert mannlig fertilitet hos menneske er derfor ukjent. Subkutan administrert DDAIP hos rotte hadde ingen effekt på fertilitet.

Det er vist at alprostadil er embryotoksisk (redusert fostervekt) når det administreres som en subkutan bolus til drektige rotter i lave doser. Høyere doser medførte økte resorpsjoner, redusert antall levende fostre, økt insidens av viscerale endringer og skjelettvariasjoner og misdannelser samt økt maternal toksisitet. Intravaginal administrering av PGE₁ til drektige kaniner skadet ikke fosteret.

Studier av reproduksjonstoksitet med DDAIP ble utført etter subkutan administrering til rotte og kanin. Det ble ikke sett effekter hos rotte, men hos kanin ble det observert føtotoksitet, inkludert økning av misdannelser, ved høye doser, hvilket antagelig skyldtes maternal toksitet. Det ble ikke sett effekter på postnatal utvikling hos rotte.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Vann, rensed
Etanol, vannfri
Etyllaurat
Hydroksypropylguarummi
Dodekyl-2-N,N-dimetylaminopropionathydroklorid (DDAIP)
Kaliumdihydrogenfosfat
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Fosforsyre (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

12 måneder
Skal brukes umiddelbart etter åpning. Ubrukt legemiddel skal kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Uåpnede poser kan oppbevares utenfor kjøleskapet ved høyst 25 °C i opptil tre dager før bruk. Etter dette kasseres legemidlet.
Oppbevares i originalposen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Vitaros leveres i enkeltposer inneholdende én (1) endoseapplikator. Endoseapplikatoren er en beholder som består av et stempel, en sylinder og en beskyttelseshette, levert i en beskyttende pose. Hver endoseapplikator inneholder 100 mg krem. Vitaros leveres i pakninger inneholdende fire (4) endoseapplikatorer. Posene er av aluminiumsfolie/laminat. Komponentene i applikatoren er av polypropylen og polyetylen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Hver applikator er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

The Simple Pharma Company Limited

Ground Floor

71 Lower Baggot Street

Dublin D02 P593

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.06.2015

Dato for siste fornyelse: 31.05.2018

10. OPPDATERINGSDATO

07.06.2023