

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vitaros 2 mg/g krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý jednotlivý aplikátor obsahuje 200 mikrogramov alprostadilu (*alprostadilum*) v 100 mg krému (2 mg/g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Krém.

Liek Vitaros je biely až takmer biely krém dodávaný v jednorazovom aplikátore AccuDose.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba mužov starších ako 18 rokov s erektilnou dysfunkciou (ED), ktorí nie sú schopní dosiahnuť alebo udržať erekciu dostatočnú na uspokojivý sexuálny výkon.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liek Vitaros je aplikovaný na špičku penisu.

Liek Vitaros má byť aplikovaný v prípade potreby dosiahnutia erekcie. Každý aplikátor AccuDose s liekom Vitaros je určený na jednorazové použitie a po použití má byť riadne zlikvidovaný. K nástupu účinku dôjde počas 5 až 30 minút po podaní. Účinok pretrváva po dobu 1 až 2 hodín. Skutočná doba sa líši individuálne podľa pacienta. Každý pacient má byť poučený zdravotníckym pracovníkom o postupe správnej aplikácie lieku Vitaros pred jeho použitím. Frekvencia používania je maximálne dvakrát až trikrát týždenne a iba raz za 24 hodín.

Počiatočná dávka má byť odporúčaná lekárom. Počiatočná dávka 300 µg je vhodná najmä u pacientov s vážnou ED, komorbiditou alebo po zlyhaní liečby inhibítormi PDE-5. Pacienti, ktorí netolerujú dávku 300 µg v dôsledku lokálnych nežiaducich účinkov, môžu byť titrovaní na nižšiu dávku 200 µg. Pacienti majú byť informovaní o správnom použití lieku, dostať informácie o možných nežiaducich účinkoch (ako sú napr. závraty, mdloby) a majú sa vyhnúť riadeniu vozidiel a obsluhu strojov, kým nedôjde k tolerancii lieku. V klinickej štúdii ukončilo liečbu 30 % liečených pacientov, zatiaľ čo u pacientov s dávkou 200 µg došlo k ukončeniu liečby u 20 % pacientov.

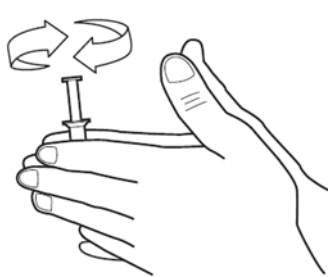
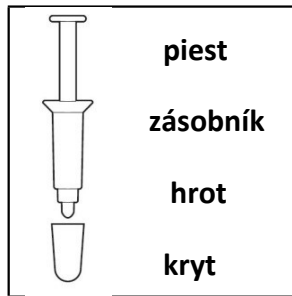
Spôsob podávania

Odporúča sa vymočiť pred aplikáciou lieku. Po odstránení uzáveru aplikujte celý obsah lieku Vitaros na

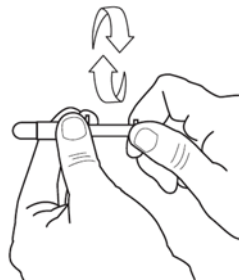
špičku penisu v mieste otvoru vyústenia močovej trubice (orificum urethrae externum) podľa nasledujúcich inštrukcií, a to 5-30 minút pred sexuálnym stykom:

1. Pred použitím lieku Vitaros si umyte ruky. Roztrhnite vrečko v hornej časti a vyberte aplikátor AccuDose (pozri obr. 1). Odložte vrečko na neskoršie uloženie použitého aplikátora AccuDose.
2. Rolovaním aplikátora AccuDose medzi oboma rukami (pozri obr. 2) dosiahneme izbovú teplotu. Tomuto kroku možno predísť, pokiaľ bolo vrečko s aplikátorom skôr vybraté z chladničky (za dodržania limitov uvedených v časti 6.4) a obsah už dosiahol izbovú teplotu.
3. Otočte niekoľkokrát piestom, aby ste sa uistili, že sa bude ľahko klzať (pozri obr. 3). Potom odstráňte kryt z hrotu aplikátora AccuDose.

Obr.1



Obr. 2



Obr. 3

4. Držte penis vo vzpriamenej zvislej polohe, uchopte špičku penisu jednou rukou tak, aby ste dosiahli roztvorenie vyústenia močovej trubice na jeho špičke (pozri obr. 4).

(Poznámka: ak nie je penis obrezaný, je potrebné pred aplikáciou – rozšírením otvoru na špičke penisu stiahnuť predkožku.)

5. Pridržte aplikátor AccuDose medzi prstami umiestnite jeho hrot čo najbližšie k ústiu močovej trubice na penise a bez toho, aby ste zasunuli jeho hrot do ústia močovej trubice penisu, nechajte stiecť krém do močovej trubice (pozri obr.5). Nezabudnite vytlačiť všetok krém zo zásobníka AccuDose. Pomaly, ale pevne zatlačte na piest palcom alebo prstom, kým nie je krém vytlačený z aplikátora do otvoru na špičke penisu. (**Poznámka:** Aj keď je dôležité, aby všetok krém stekal do močovej trubice, dávajte pozor, aby ste nevkladali **hrot aplikátora AccuDose** do otvoru na špičke penisu).

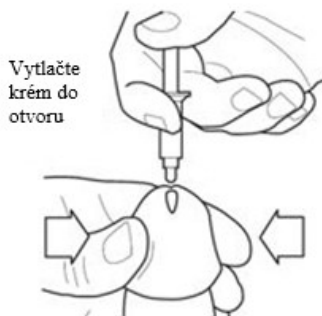
6. Držte penis vo vzpriamenej polohe po dobu asi 30 sekúnd, aby sa umožnilo krému preniknúť. Pravdepodobne zostane na penise časť krému, ktorý sa nezmestil do ústia uretry v penise. Prípadný prebytok krému na špičke penisu má byť zasunutý do otvoru – ústia močovej trubice pomocou špičky prsta (pozri obr. 6). Nepoužívajte ďalší aplikátor AccuDose na doplnenie krému, ktorý nebol vtlačený do ústia uretry na penise. Nemožte okamžite po aplikácii, vzhľadom na riziko, že krém takto môže byť odstránený predtým, ako sa prejaví jeho účinok.

7. Pamätajte si, že každá dávka lieku Vitaros je určená iba na jednorazové použitie. Nasad'te kryt na špičku aplikátora AccuDose, vložte do otvoreného vrečka a zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

8. Liek Vitaros môže dráždiť oči. Umyte si ruky po použití lieku Vitaros.



Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6

4.3 Kontraindikácie

Vitaros sa nesmie používať u pacientov v niektorých z nasledujúcich prípadov:

- pri známej precitlivenosti na liečivo alebo niektorú zo zložiek obsiahnutú v lieku Vitaros,
- pri stavoch ako ortostatická hypotenzia, infarkt myokardu a synkopa,
- pri ochoreniach, ktoré by mohli viesť k predispozícii priapizmu, ako sú napr. kosáčikovitá anémia, trombocytémia, polycytémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia,
- u pacientov s abnormálnou anatóniou penisu, ako je závažná hypospádia,
- u pacientov s anatomicou deformáciou penisu, ako je zakrivenie,
- u pacientov s uretritídou a balanitídou (zápal/infekcia žaludef penisu),
- u pacientov so sklónom k žilovej trombóze alebo
- u pacientov so syndrómom hyperviskozity, a preto sú vystavení zvýšenému riziku priapizmu (rigidná erekcia trvajúca 4 alebo viac hodín),
- Vitaros nemajú používať pacienti, pre ktorých nie je sexuálna aktivita vhodná, ako sú muži s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením,
- Vitaros sa nemá používať bez použitia kondómu pri pohlavnom styku so ženou vo fertilnom veku.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lokálne účinky:

Predĺžené erekcie trvajúce dlhšie ako 4 hodiny (priapizmus), aj keď sú zriedkavé, boli pozorované pri použití lieku Vitaros. Priapizmus bol pozorovaný v dvoch 3-mesačných štúdiách u 1 pacienta (0,06 %), v štúdiu dlhšej než 6 mesiacov u 5 pacientov (0,4 %), a to u 4 (0,3 %) s dávkou 200 mikrogramov a u 1 (0,1 %) s dávkou 300 mikrogramov. Pokiaľ dôjde k priapizmu, pacient má okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Ak nie je liečba priapizmu začatá včas, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a trvalej strate potencie.

Symptomatická hypotenzia (závrat) a synkopy sa vyskytli v 3. fáze štúdie u malého percenta pacientov: u 2/459 (0,4 %), u 6/1591 (0,4 %), u 6/1280 (0,5 %) pri dávkovaní 100, 200 a 300 mikrogramov alprostadilu. Pacienti majú byť upozornení na riziko vzniku hypotenzie, synkopy po podaní lieku Vitaros pri činnostiach ako je riadenie vozidiel či obsluhovanie strojov, ktoré by mohli

viest' k poraneniu. Pred začatím liečby liekom Vitaros majú byť vhodnými diagnostickými metódami vylúčené iné príčiny erektilnej dysfunkcie.

Okrem toho, pacienti s ochorením ako je ortostatická hypotenzia, infarkt myokardu, synkopa, nesmú liek Vitaros používať (pozri časť 4.3).

Klinické štúdie neboli vykonané u pacientov s anamnézou neurologického ochorenia alebo poranéním miechy.

Farmakokinetika lieku Vitaros nebola formálne študovaná u pacientov s poruchou alebo insuficienciou obličiek. U týchto pacientov môže byť potrebné dávku znížiť v dôsledku zhoršeného metabolizmu.

Všeobecné bezpečnostné opatrenie:

Aplikácia lieku Vitaros má byť vykonávaná v súlade s vyššie uvedenými pokynmi. Neúmyselná intrauretrálna expozícia môže viesť k páleniu, brneniu alebo bolesti penisu. Údaje k opakovanej dlhodobej intrauretrálnej expozícii lieku Vitaros nie sú známe.

Pacienti majú byť informovaní, že liek Vitaros neposkytuje ochranu pred sexuálne prenosnými chorobami. Pacienti a ich sexuálne partnerky, ktorí používajú liek Vitaros, majú byť poučení o ochranných opatreniach, ktoré sú potrebné na zabránenie šírenia pohlavne prenosných ochorení, vrátane vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Zdravotnícki pracovníci majú vyzvať svojich pacientov, aby informovali sexuálne partnerky o používaní lieku Vitaros. U partneriek používateľov lieku Vitaros sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, medzi najčastejšie patri vaginálne dráždenie. Preto sa odporúča použitie kondómu.

Neboli skúmané účinky lieku Vitaros na orálne alebo análne sliznice. Kondóm má byť použitý pri orálnom (felácia) alebo análnom sexe.

Liek Vitaros nemá antikoncepčné účinky. Odporúča sa, aby páry, v ktorých partner používa liek VITAROS, používali vhodné kontraceptíva, ak je partnerka vo fertilnom veku.

Nie sú dostupné žiadne informácie od partneriek pacientov o účinkoch lieku Vitaros na počiatočnú fázu tehotenstva. Kondómová bariéra sa má používať pri pohlavnom styku so ženami vo fertilnom veku, tehotnými alebo dojčiacimi ženami.

Štúdie boli vykonávané len s latexovými kondómami. Nie je známe, či môže dôjsť k poškodeniu kondómov vyrobených z iných materiálov.

Tento liek obsahuje 5 mg etanolu (alkohol) v každej 100 mg dávke čo zodpovedá 50 mg/g (5% w/w). Môže vyvolať pocit pálenia na poškodenej koži.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické alebo farmakodynamické štúdie interakcií s liekom Vitaros neboli vykonané. Vzhľadom na povahu metabolizmu (pozri časť 5.2) sú liekové interakcie považované za nepravdepodobné.

Účinok interakcie

Bezpečnosť a účinnosť lieku Vitaros v kombinácii s ďalšími liekmi používanými na liečbu erektilnej dysfunkcie, predovšetkým inhibítormi fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5) ako sú sildenafil, tadalafil a vardenafil, nebola skúmaná. Z tohto dôvodu nemá byť liek Vitaros používaný v kombinácii s inhibítormi PDE-5. Liek Vitaros ako aj inhibítory PDE-5 majú vplyv na kardiovaskulárny systém, a nie je možné vylúčiť zvýšenie kardiovaskulárneho rizika.

Neboli vykonané štúdie interakcií lieku Vitaros v kombinácii s penilnými implantátmi, relaxanciami hladkej svaloviny ako je papaverín; liekmi používanými na navodenie erekcie ako sú alfa-blokátory (intrakavernózne fentolamín, thymoxamín). Hrozí tu riziko vzniku priapizmu (bolestivá, abnormálne dlhá erekcia), ak je liek Vitaros použitý vo vyššie uvedenej kombinácii.

Neboli vykonané štúdie interakcií lieku Vitaros v kombinácii so sympatomimetikami, dekonjestantmi a prípravkami na potlačenie chuti do jedla. Pri použití v tejto kombinácii môže byť znížený účinok alprostadilu (lieková interakčná inhibícia).

Neboli vykonané štúdie interakcií lieku Vitaros v kombinácii s antikoagulanciami a inhibítormi agregácie krvných doštičiek. Pri použití v hore uvedenej kombinácii môže byť zvýšené riziko uretrálneho krvácania, hematurie.

Pacienti (najmä starší pacienti) liečení súčasne antihypertenzívami a vazoaktívnymi liekmi môžu mať zvýšené riziko hypotenzie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú žiadne údaje o použití lieku Vitaros u tehotných žien. Nepriama expozícia alprostadilom u žien je nízka.

Štúdie na zvieratách pri vyšších dávkach alprostadilu ukazujú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tehotné ženy nemajú byť vystavené lieku Vitaros.

Dojčenie

Nie je známe, či nepriama expozícia alprostadilu prostredníctvom lieku Vitaros povedie k výraznému vylučovaniu do materského mlieka. Preto sa neodporúča používať liek Vitaros pri dojčení.

Fertilita

U samcov králikov bola pozorovaná atrofia semenných kanálikov semenníkov po opakovanom podávaní lieku Vitaros obsahujúceho pomocnú látku chlorid dodecyldimetylaminopropionátu - DDAIP HCl (pozri časť 5.3). Nie je známe, či liek Vitaros ovplyvňuje fertilitu u mužov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť riadiť vozidlá a obsluhovať stroje. V klinických štúdiách boli hlásené zriedkavo nežiaduce účinky súvisiace s liekom Vitaros ako sú závraty, synkopa (mdloby). Pri používaní lieku Vitaros sa pacienti 1 až 2 hodiny po podaní lieku majú vyvarovať činnostiam ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov, pretože by v prípade synkopy mohlo dôjsť k zraneniu.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby liekom Vitaros sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

veľmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, až $< 1/1\,000$)

veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Priapizmus (erekcia trvajúca dlhšie ako 4 hodiny) je závažný stav, ktorý vyžaduje urgentnú liečbu lekárom.

Tab. 1 Nežiaduce účinky

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy nervového systému	menej časté	hyperestézia
Poruchy ciev*	menej časté	závrat synkopa hypotenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	bolestivosť končatín

Poruchy obličiek a močových ciest	časté	bolesť močovej trubice
	menej časté	uretrálna stenóza zápal močových ciest
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	časté	pálenie penisu bolesť penisu erytém penisu bolesť genitálií genitálny diskomfort erytém genitálií zvýšená erekcia pruritus genitálií edém penisu balantitída brnenie penisu pulzovanie v penise necitlivosť penisu <u>u partneriek:</u> pocity vulvovaginálneho pálenia vaginitída
	menej časté	pruritus penisu genitálna vyrážka bolesť mieška napätie v genitáliách nadmerná tuhosť nedostatočná citlivosť penisu predĺžená doba erekcie/priapizmus <u>u partneriek:</u> vulvovaginálny pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	menej časté	bolesť v mieste aplikácie

Osobitné populácie

* Nie je jasné, či alprostadil zvyšuje riziko kardiovaskulárnych príhod, iných než sú vazodilatačné účinky, a nie je možné vylúčiť, že zvýšená sexuálna/fyzická aktivita v kombinácii s používaním alprostadilu nemôže zvýšiť riziko srdcového infarktu alebo mŕtvice u pacientov s ochorením/rizikovými faktormi. (pozri 4.3 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie liekom Vitaros vyžadujúce liečbu nebolo hlásené.

Predávkovanie liekom Vitaros môže viesť k hypotenzii, synkope, závratu, bolesti penisu a prípadnému priapizmu (rigidná erekcia trvajúca viac ako 4 hodiny). Priapizmus môže mať za následok zhoršenie trvalej erektilnej funkcie. Pacienti s podozrením na predávkovanie, u ktorých sa tieto symptómy rozvinú, musia byť pod lekárskej dozom do vyriešenia systémových alebo lokálnych príznakov.

Pacient má byť poučený, že v prípadoch, keď dôjde k predĺženiu erekcie trvajúcej dlhšie ako 4 hodiny, je nutné vyhľadať lekársku pomoc. Majú prijať nasledovné opatrenia:

Pacient má ležať na chrbte alebo na boku. Použite ľadový obklad striedavo po dobu dvoch minút v hornej oblasti vnútornej strany stehien (čo môže spôsobiť reflexné otvorenie žilových chlopní). Pokiaľ nedôjde po 10 minútach k pozitívnej reakcii, je potrebné prerušiť ľadovanie.

Ak je táto liečba neefektívna a rigidná erekcia pretrváva dlhšie ako 6 hodín, má byť vykonaná penilná aspirácia. Asepticky sa zavedie motýliková ihla veľkosti 19-21 do *corpus cavernosum* a odsaje sa 20-50 ml krvi. To môže viesť k ochabnutiu penisu. Ak je to nutné, môže byť postup opakovaný na opačnej strane penisu.

Ak je liečba stále neúspešná, je odporúčaná intrakavernózna injekcia α –adrenergných liekov. Hoci zvyčajne nie sú kontraindikácie na intrapenilné podanie vazokonstrikčných látok pri liečbe priapizmu, opatrnosť je potrebná, ak je táto metóda použitá ako liečebná. Krvný tlak a pulz musí byť v priebehu medikácie kontinuálne sledovaný. Extrémna opatrnosť je potrebná u pacientov s ischemickou chorobou srdca, nekontrolovanou hypertenziou, mozgovou ischemiou a u pacientov užívajúcich inhibitory monoaminoxidázy. V poslednom uvedenom prípade má byť k dispozícii zariadenie na zvládnutie hypertenznej krízy.

Má sa pripraviť roztok 200 mikrogramov/ml fenylefrínu a injekčne podať 0,5-1,0 ml roztoku každých 5-10 minút. Alternatívne môže byť použitý roztok 20 μ g /ml adrenalínu. Ak je to nutné, môže nasledovať ďalšie odobranie krvi motýlikovou ihlou z *corpus cavernosum*. Maximálna dávka fenylefrínu je 1 mg. Maximálna dávka adrenalínu je 100 mikrogramov (5 ml roztoku). Ako alternatívu je možné použiť metaraminol, hoci je známe, že boli zaznamenané fatálne prípady hypertenznej krízy. Ak sa stále nedarí vyriešiť priapizmus, pacient má byť okamžite odoslaný na operačnú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá používané pri poruchách erekcie.
ATC kód: G04BE01

Mechanizmus účinku

Alprostadil je chemicky totožný s prostaglandínom E1, spôsobujúci vazodilatáciu krvných ciev erektilného tkaniva v *corpus cavernosum* a zvýšenie prietoku krvi kavernóznou artériou, čo spôsobuje rigiditu - penilnú tuhosť.

Po aplikácii lieku Vitaros dochádza k nástupu erekcie v priebehu 5 až 30 minút. Alprostadil má krátky biologický polčas u mužov a zlepšenie erekcie môže trvať 1 až 2 hodiny po podaní.

Účinnosť

Dve pivotné štúdie tretej fázy klinického hodnotenia účinnosti lieku Vitaros u pacientov s erektilnou dysfunkciou. V porovnaní s placebom dochádzalo ku štatisticky významnému celkovému zlepšeniu pozorovanému v skupinách liečených alprostadilom v dávkach 100, 200 a 300 mikrogramov v každom z primárnych parametrov účinnosti erektilnej funkcie (EF), t.j. IIEF skóre (International Index of Erectile Function), zvýšeniu schopnosti vaginálnej penetrácie a ejakulácie. Navyše došlo k štatisticky významnému celkovému zlepšeniu v niekoľkých sekundárnych parametroch účinnosti vrátane ďalších parametrov IIEF skóre (priebehu orgazmu, spokojnosti s pohlavným stykom a celkovej spokojnosti), Patient Self-Assessment of Erection (PSAE) a Global Assessment Questionnaire (GAQ) u pacientov liečených alprostadilom v porovnaní s placebom.

Účinnosť u osobitných populácií: porovnateľné zlepšenie v parametroch EF IIEF skóre u všetkých pacientov bolo pozorované aj v rámci subpopulácie (diabetickej, kardiologickej, po prostatektómii, u

hypertenzných pacientov a pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba Viagrou) a vo dvoch vekových skupinách (do 65 rokov a nad 65 rokov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť pri topickom podaní nebola stanovená. U pacientov s erektilnou dysfunkciou liečených 100 mg lieku Vitaros v dávkach 100, 200 a 300 mikrogramov alprostadilu prebehla farmakokinetická štúdia. Hodnoty farmakokinetických parametrov plazmatické hladiny PGE1 a jeho metabolitu PGE0 boli u väčšiny odobratých vzoriek krvi po aplikácii uvedených dávok nemerateľné alebo nedetegovateľné u väčšiny pacientov. Hodnoty C_{max} a AUC 15-keto-PGE0 boli nízke a vykazovali nižší nárast v porovnaní s nárastom úmerným dávkovému rozmedziu 100-300 mikrogramov. Maximálne plazmatické koncentrácie 15-keto-PGE0 boli dosiahnuté v priebehu jednej hodiny po podaní.

Tab. 2 Smerodajné odchýlky farmakokinetických parametrov pre 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.h/ml]	388 (256)	439 (107)	504 (247)	960 (544)
C_{max} [pg/ml]	23 (19)	202 (229)	120 (103)	332 (224)
t_{max} [h]	6 (8)	0,6 (0,4)	1 (0,7)	0,7 (0,3)
$t_{1/2}$ [h]	4 (--) ^b	5 (3)	3 (1) ^c	6 (6)
^a AUC je plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie od času nula do 24 hodín ^b iba 1 subjekt mal dostatočné údaje pre odhad polčasu ^c iba 3 subjekty mali dostatočné údaje pre odhad polčasu SD = smerodajná odchýlka				

Distribúcia

Alprostadil je po aplikácii na ústie močovej trubice a na žalud' penisu rýchlo vstrebávaný do *corpus spongiosum* a *corpora cavernae* cez kolaterálne cievy. Zvyšná časť prechádza do panvovej venóznej cirkulácie prostredníctvom vén drénujúcich *corpus spongiosum*.

Biotransformácia

Po topickom podaní sa PGE1 rýchlo metabolizuje enzymatickou oxidáciou 15-hydroxylovej skupiny na 15-keto-PGE1. 15-keto-PGE1 si uchováva iba 1-2 % z biologickej aktivity PGE1, rýchlo sa redukuje na najviac zastúpené neaktívne metabolity 13, 14-dihydro, 15-keto-PGE, ktoré sa vylučujú primárne cez obličky a pečeň.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní alprostadilu značeného trícium u mužov je liečivo rýchlo eliminované z krvi v prvých 10 minútach po podaní, po 1 hodine je merateľná iba nízka hladina rádioaktivity v krvi. Metabolity alprostadilu sa vylučujú hlavne obličkami (cca 90 %). Podaná intravenózna dávka sa vylúči močom počas 24 hodín po podaní. Zostávajúca časť sa vylúči stolicou. Neexistujú žiadne dôkazy o retencii alprostadilu alebo jeho metabolitov v tkanive po intravenóznom podaní.

Farmakokinetika u osobitných skupín

Plúcne ochorenia: pacient s pľúcnym ochorením môže mať zníženú schopnosť vylučovať liečivo. Plúcna extrakcia vnútrožilovo podaného PGE1 pacientom so syndrómom respiračnej tiesne dospelých bola znížená približne o 15 % v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov s normálnou funkciou dýchania.

Pohlavie: farmakokinetický vplyv lieku Vitaros na pohlavie sa neskúmal, farmakokinetické štúdie u partneriek neboli vykonané.

Starší pacienti, pediatrická populácia

Neboli skúmané farmakokinetické účinky lokálnej aplikácie alprostadilu v súvislosti s vekom. Liek Vitaros nie je indikovaný na použitie u detí alebo u osôb mladších ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Alprostadil, DDAIP HCl a liek Vitaros (vrátane DDAIP HCl) nepreukázali genotoxický potenciál. Testy karcinogenity alprostadilu alebo lieku Vitaros neboli vykonané. Dlhodobé testy karcinogenity pomocnej látky DDAIP HCl pri lokálnom podaní myšiam a podkožnej aplikácii u potkanov tvorbu nádorov nepotvrdili. Aplikácia DDAIP HCl TgAC transgénym myšiam o koncentrácii 1,0%; 2,5% (50 a 125 mg/kg/deň), vyvolávala vznik tvorbu papilómov u samíc a samcov. Nie je pravdepodobné, že tento efekt bude relevantný pre človeka, ide o reakciu na podráždenie.

Alprostadil nemá vplyv na počet spermií alebo ich morfológiu. Pomocná látka DDAIP HCl v koncentrácii 5 % pri dávkovaní 2,5; 5 a 10 mg/kg/deň však spôsobuje atrofiu semenných kanálikov semenníkov u králikov pri lokálnom podaní na žalud' penisu. Priamy spermatotoxický účinok DDAIP HCl nebol testovaný a prípadný dopad na mužskú plodnosť nie je známy. DDAIP HCl podkožne aplikovaná potkanom nemala vplyv na ich fertilitu.

Alprostadil vykazoval embryotoxicitu (zníženie hmotnosti plodu) pri podávaní formou podkožného bolusu u gravidných potkanov pri nízkych dávkach. Vyššie dávky viedli k zvýšeniu resorpcie, zníženiu počtu živých plodov, zvýšeniu počtu viscerálnych kostrových zmien, malformácii a materskej toxicite. Pri intravaginálnom podaní PGE1 gravidným králikom nedochádza k poškodeniu plodu.

U DDAIP HCl po podkožnom podaní u potkanov a králikov boli vykonané testy reprodukčnej toxicity. U potkanov sa nepozorovali žiadne účinky; u králikov bola pozorovaná fetotoxicita vrátane zvýšeného počtu malformácii pri vysokých dávkach, čo bolo pravdepodobne spôsobené materskou toxicitou. Účinky na postnatálny vývoj u potkanov neboli pozorované.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

čistená voda
bezvodý etanol
etylaurát
guaraprolóza
chlorid dodecyldimetylaminopropionátu (DDAIP HCl)
dihydrogenfosforečnan draselný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina fosforečná (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

9 mesiacov

Po otvorení okamžite spotrebujte, nespotrebované množstvo lieku zlikvidujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Neotvorené obaly pred použitím môžu byť bez uchovávania v chladničke až 3 dni a počas toho uchovávané pri teplote do 25 °C. Ak nie je liek použitý do konca tohto obdobia, má byť zlikvidovaný.

Uchovávajúte v pôvodnom vrecku na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Liek Vitaros sa dodáva v jednotlivých vrecúškach, ktoré obsahujú jeden (1) aplikátor AccuDose.

Každý jednotlivý aplikátor obsahuje 100 mg krému. Liek Vitaros je k dispozícii v škatuľke obsahujúcej štyri (4) jednotlivo balené aplikátory. Vrecká sú zložené z laminovanej hliníkovej fólie.

Aplikátor je vyrobený z polypropylénu a polyetylénu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Každý aplikátor je určený iba na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Ireland Limited

Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Írsko

Tel +353 (0) 21 4379 400

Fax +353 (0) 21 4379 2800

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0446/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. februára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023