

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vytaros, 3 mg/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy pojemnik jednodawkowy zawiera 300 mikrogramów (μg) alprostadyłu w 100 mg kremu (3 mg/g).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

Biały lub białawy krem dostarczany w jednodawkowym pojemniku z systemem AccuDose.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vytaros wskazany jest do stosowania u mężczyzn w wieku 18 lat lub starszych z zaburzeniami wzrodu, które uniemożliwiają uzyskanie lub utrzymanie wzrodu prącia w stopniu wystarczającym do odbycia satysfakcjonującego stosunku płciowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Vytaros należy stosować do zewnętrznego ujścia cewki moczowej znajdującego się na czubku prącia.

Produkt leczniczy Vytaros należy stosować w razie potrzeby w celu uzyskania wzrodu prącia. Każdy jednodawkowy pojemnik z systemem AccuDose, zawierający pojedynczą dawkę produktu leczniczego Vytaros, przeznaczony jest do jednokrotnego wykorzystania; po zastosowaniu pojemnik z pozostałościami produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami. Początek działania produktu leczniczego obserwowany jest po 5–30 minutach po zastosowaniu. Jego działanie utrzymuje się przez około 1-2 godziny. Czas działania może różnić się u poszczególnych pacjentów. Każdy pacjent przed samodzielnym zastosowaniem produktu leczniczego Vytaros powinien być poinstruowany przez personel medyczny na temat prawidłowej techniki stosowania produktu leczniczego. Maksymalna zalecana częstość stosowania produktu leczniczego Vytaros wynosi 2–3 aplikacje w tygodniu. Produkt leczniczy nie może być stosowany w odstępach krótszych niż 24 godziny.

Dawkę początkową powinien ustalać lekarz. Należy rozważyć zalecenie dawki 300 μg jako dawki początkowej, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wzrodu, chorobami współistniejącymi lub z niepowodzeniem terapii z zastosowaniem inhibitorów PDE-5. W przypadku pacjentów wykazujących brak tolerancji na terapię dawką 300 μg , w związku z wystąpieniem u nich miejscowych działań niepożądanych, dawkę można zmniejszyć do 200 μg .

Pacjenci powinni zostać poinstruowani odnośnie do prawidłowego stosowania produktu leczniczego, a także powinni otrzymać informacje na temat możliwych działań niepożądanych związanych z leczeniem (np. zawroty głowy, omdlenia) oraz konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych do czasu ustalenia ich tolerancji na leczenie. W badaniach klinicznych w grupie

pacjentów stosujących produkt leczniczy w dawce 300 µg odnotowano wyższy odsetek wycofań z udziału w badaniu niż w grupie stosującej produkt leczniczy w dawce 200 µg (odpowiednio 30 i 20 %).

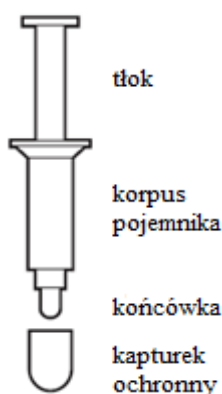
Sposób podawania

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Vytaros pacjent powinien oddać mocz. Po zdjęciu kapturka ochronnego całą zawartość pojemnika należy podać do zewnętrznego ujścia cewki moczowej, znajdującego się na czubku prącia, na 5–30 minut przed planowanym stosunkiem seksualnym zgodnie z poniższymi wskazówkami:

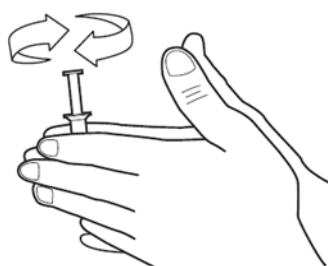
Przed zastosowaniem produktu leczniczego Vytaros należy umyć ręce. Otworzyć saszetkę ochronną poprzez rozerwanie pośrodku jej górnego brzegu, a następnie wyjąć z niej pojemnik z systemem AccuDose zawierający produkt leczniczy Vytaros (patrz Rys. 1.). Saszetkę należy zachować, aby po zastosowaniu produktu leczniczego zapakować w nią pojemnik z pozostałościami produktu leczniczego, całość usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

Toczyć pojemnik w dłoniach aby doprowadzić jego zawartość do temperatury pokojowej (patrz Rys. 2.). Ten etap można pominąć jeśli saszetka została wcześniej wyjęta z lodówki (zgodnie z wymogami czasowymi określonymi w punkcie 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania) i zawartość pojemnika zdążyła już osiągnąć temperaturę pokojową.

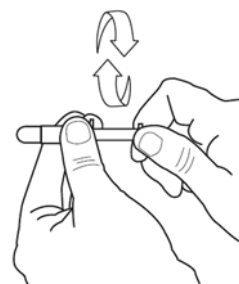
3) Przekręcić tłok kilka razy, aby upewnić się, że będzie łatwo go wsunąć (patrz Rys. 3.). Następnie zdjąć kapturek ochronny z końcówki pojemnika z systemem AccuDose.



Rys. 1.



Rys. 2.



Rys. 3.

4) Przytrzymując prącie w pozycji pionowej jedną ręką ująć i delikatnie ścisnąć czubek prącia tak aby doszło do rozszerzenia zewnętrznego ujścia cewki moczowej (patrz Rys. 4.). Uwaga: pacjenci nieobrzezani przed rozszerzeniem ujścia cewki moczowej powinni zsunąć i przytrzymać napletek.

5) Drugą ręką uchwycić korpus pojemnika pomiędzy dwa palce i **nie dotykając**, a jednocześnie utrzymując jego końcówkę jak najbliżej prącia podać krem bezpośrednio do zewnętrznego ujścia cewki moczowej (patrz Rys. 5.). Powoli, ale stanowczo, wciskać tłok kciukiem lub palcem aż do momentu gdy cała ilość kremu znajdzie się w cewce moczowej. Należy pamiętać aby pojemnik z systemem AccuDose został całkowicie opróżniony.

Uwaga: Cała zawartość pojemnika z systemem AccuDose musi znaleźć się w cewce moczowej.

Nie należy dotykać końcówką pojemnika do zewnętrznego ujścia cewki moczowej.

6) Przytrzymać prącie w pozycji pionowej przez około 30 sekund w celu umożliwienia wniknięcia kremu do tkanek. Prawdopodobnie pewna ilość kremu początkowo pozostanie poza ujściem cewki moczowej na przyległej skórze. Nadmiar kremu pozostający poza ujściem cewki moczowej powinien być wprowadzony czubkiem palca w otwór prącia (patrz Rys. 6.). Krem, który pozostał na zewnątrz cewki moczowej, można delikatnie wmasować czubkiem palca w otwór prącia i przyległą do niego skórę. Nie należy stosować drugiej dawki produktu leczniczego w celu uzupełnienia poprzedniej. Nie należy oddawać moczu natychmiast po aplikacji kremu gdyż istnieje ryzyko, że produkt leczniczy zostanie usunięty zanim pojawi się jego działanie.

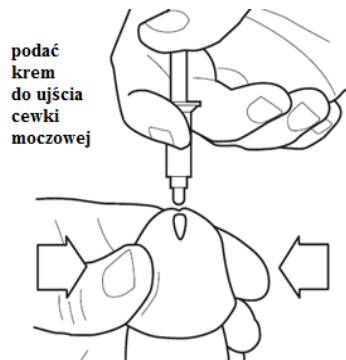
7) Należy pamiętać, że każdy pojemnik z systemem AccuDose zawiera pojedynczą dawkę produktu leczniczego Vytaros wskazaną do jednokrotnego użycia. Po zastosowaniu produktu leczniczego z powrotem

nałożyć kapturek ochronny na końcówkę pojemnika z systemem AccuDose, pojemnik z pozostałościami produktu leczniczego zapakować w saszetkę ochronną, całość usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

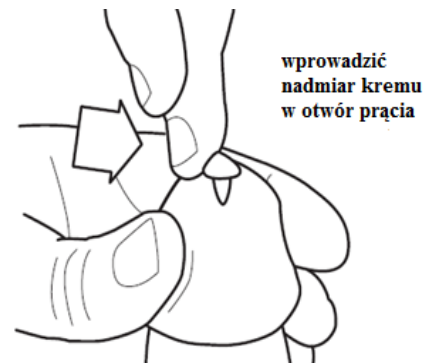
8) Produkt leczniczy Vytaros może podrażniać oczy. Po użyciu produktu leczniczego Vytaros należy umyć ręce.



Rys. 4.



Rys. 5.



Rys. 6.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Vytaros jest przeciwwskazane u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na alprostadył lub nadwrażliwością na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.;
- z takimi schorzeniami podstawowymi, jak niedociśnienie ortostatyczne, zawał mięśnia sercowego, omdlenia;
- ze schorzeniami, które mogą wiązać się ze skłonnością do występowania priapizmu (patologiczny, przedłużony wzwód prącia trwający 4 godziny lub dłużej), takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa lub nosicielstwo genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, małopłytkowość, nadkrwistość, szpiczak mnogi lub białaczka;
- z nieprawidłowościami w budowie anatomicznej prącia, takimi jak ciężka postać spodziectwa, z anatomicznymi deformacjami prącia, takimi jak skrzywienie prącia, oraz u osób z zapaleniem cewki moczowej lub zapaleniem żołądździ prącia;
- podatnych na rozwój zakrzepicy żyłnej lub u chorych z zespołem nadlepkości, u których stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia priapizmu;
- którym odradza się podejmowanie aktywności seksualnej w związku z występowaniem u nich niestabilnych schorzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych;
- współżyjących seksualnie z kobietami w wieku rozrodczym, z wyjątkiem sytuacji, w których pary te stosują zabezpieczenie w postaci prezerwatywy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania miejscowe

U pacjentów stosujących produkt leczniczy Vytaros zgłaszano wystąpienie przedłużonego, trwającego ponad 4 godziny wzwodu (priapizmu), aczkolwiek przypadki takie były rzadko obserwowane. Przypadki priapizmu odnotowano w dwóch 3-miesięcznych badaniach u jednego pacjenta w każdym z nich (0,06%) oraz w badaniu trwającym ponad 6-miesiący u pięciu (0,4%) pacjentów, w tym czterech (0,3%) w ramieniu z dawką 200 µg alprostadyłu i u jednego (0,1%) w ramieniu z dawką 300 µg. W razie wystąpienia priapizmu pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania pomocy medycznej. W przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia priapizmu może dojść do uszkodzenia tkanek prącia i trwałej utraty potencji.

W badaniach fazy III objawowe niedociśnienie (zawroty głowy) oraz omdlenia odnotowano u niewielkiego odsetka pacjentów [2/459 (0,4%), 6/1591 (0,4%) oraz 6/1280 (0,5%)] odpowiednio w ramionach z dawką 100, 200 i 300 µg alprostadyłu. Pacjentów stosujących produkt leczniczy Vytaros należy poinformować o konieczności unikania prowadzenia pojazdów oraz podejmowania niebezpiecznych działań, które mogą

skutkować urazami z powodu wystąpienia niedociśnienia lub omdlenia związanych ze stosowaniem alprostadylu.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Vytaros za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych należy wykluczyć wszelkie przyczyny zaburzeń wzrodu, które poddają się leczeniu.

U pacjentów z takimi schorzeniami podstawowymi, jak niedociśnienie ortostatyczne, zawał mięśnia sercowego oraz omdlenia stosowanie produktu leczniczego Vytaros jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi lub z urazami kręgosłupa w wywiadzie.

Dotychczas formalnie nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Vytaros u pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek. W przypadku tej populacji chorych konieczne może okazać się zmniejszenie dawki produktu leczniczego w związku z zaburzeniem jego metabolizmu.

Ogólne środki ostrożności

Produkt leczniczy Vytaros należy stosować zgodnie z podanymi powyżej instrukcjami. Nieumyślna ekspozycja docewkowa może skutkować uczuciem pieczenia lub mrowienia w prąciu oraz dolegliwościami bólowymi w tym obszarze. Skutki powtarzającej się dłuższej ekspozycji docewkowej na produkt leczniczy Vytaros nie są znane.

Pacjenci powinni zostać poinformowani, że produkt leczniczy Vytaros nie chroni przed zakażeniem chorobami przenoszonymi drogą płciową. Pacjenci stosujący produkt leczniczy Vytaros powinni zostać powiadomieni o konieczności używania środków zabezpieczających przed zakażeniem chorobami przenoszonymi drogą płciową, w tym przed zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pracownicy służby zdrowia powinni zachęcać pacjentów do informowania swoich partnerów seksualnych o stosowaniu przez nich produktu leczniczego Vytaros. U partnerek seksualnych pacjentów stosujących produkt leczniczy Vytaros mogą występować działania niepożądane spowodowane ekspozycją na produkt leczniczy, w tym najczęściej podrażnienie pochwy; dlatego zaleca się równoczesne stosowanie prezerwatywy.

Działanie produktu leczniczego Vytaros na błonę śluzową jamy ustnej lub odbytu nie było badane. Zaleca się stosowanie prezerwatywy podczas seksu oralnego lub analnego.

Produkt leczniczy Vytaros nie ma właściwości antykoncepcyjnych. W okresie stosowania produktu leczniczego Vytaros parom, w których partnerka seksualna jest w wieku rozrodczym, zaleca się stosowanie odpowiednich środków zapobiegających ciąży.

Brak informacji dotyczących wpływu alprostadylu we wczesnej fazie ciąży zgłaszanych ze strony partnerek seksualnych pacjentów stosujących ten produkt leczniczy. Zaleca się stosowanie prezerwatywy podczas stosunków seksualnych z kobietami w wieku rozrodczym, będących w ciąży lub karmiących piersią.

Dotychczas badano jedynie jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Vytaros i prezerwatyw lateksowych. Używanie prezerwatyw wykonanych z innych materiałów podczas stosowania produktu leczniczego Vytaros może wiązać się z ryzykiem uszkodzenia prezerwatywy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych produktu leczniczego Vytaros z innymi substancjami leczniczymi. W związku z właściwościami metabolizmu produktu leczniczego (patrz punkt 5.2) wystąpienie interakcji lek-lek uważa się za mało prawdopodobne.

Interakcje

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Vytaros w połączeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu zaburzeń wzrodu, szczególnie z inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), takimi jak sildenafil, tadalafil oraz wardenafil. Z tego względu zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania

produktu leczniczego Vytaros z inhibitorami PDE-5. Ponieważ zarówno produkt leczniczy Vytaros, jak i inhibitory PDE-5 wykazują wpływ na układ sercowo-naczyniowy, dlatego nie można wykluczyć addytywnego wzrostu ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji w zakresie stosowania produktu leczniczego Vytaros u pacjentów z implantami prącia ani jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Vytaros ze środkami działającymi rozkurczowo na mięśnie gładkie, takimi jak papaweryna lub z produktami leczniczymi indukującymi wzwód, takimi jak alfa-adrenolityki (np. fentolamina, tymoksamina w postaci iniekcji do ciał jamistych). Jednoczesne stosowanie tych substancji i produktu leczniczego Vytaros może skutkować wystąpieniem priapizmu (bolesnego długotrwałego wzwodu niebędącego skutkiem podniecenia seksualnego).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Vytaros jednocześnie z produktami leczniczymi sympatykomimetycznymi, środkami obkurczającymi naczynia krwionośne lub z produktami leczniczymi obniżającymi łaknienie. Jednoczesne stosowanie tych produktów i produktu leczniczego Vytaros może zmniejszać działanie alprostadylu.

Nie przeprowadzono badań w zakresie jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Vytaros oraz produktów leczniczych przeciwzakrzepowych i hamujących agregację płytek krwi. Łączne stosowanie tych substancji z produktem leczniczym Vytaros może zwiększać ryzyko krwawienia z cewki moczowej oraz występowania krwiomoczu.

Jednoczesne przyjmowanie przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych oraz naczyniowoaktywnych i produktu leczniczego Vytaros może zwiększać ryzyko rozwoju niedociśnienia, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Vytaros na kobiety w ciąży. Wydaje się, że bezpośrednia ekspozycja na alprostadyl w przypadku kobiet jest niewielka. Dane uzyskane w badaniach z udziałem zwierząt wykazały toksyczność reprodukcyjną alprostadylu po zastosowaniu wyższych dawek (patrz punkt 5.3). Zaleca się unikanie narażania kobiet w ciąży na kontakt z produktem leczniczym Vytaros.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy w przypadku kobiet karmiących piersią miejscowa ekspozycja na alprostadyl w wyniku zastosowania przez partnera produktu leczniczego Vytaros wiąże się z ryzykiem znaczącego przenikania produktu leczniczego do mleka kobiecego. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vytaros przez partnerów seksualnych kobiet karmiących piersią.

Płodność

U dorosłych królików po podaniu dawek wielokrotnych produktu leczniczego Vytaros zawierającego substancję pomocniczą DDAIP HCl (patrz punkt 5.3) obserwowano zanik kanalików nasiennych w jądrach. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Vytaros ma wpływ na płodność mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Vytaros na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z występowaniem w badaniach klinicznych nielicznych przypadków zawrotów głowy i omdleń po zastosowaniu produktu leczniczego Vytaros, pacjenci powinni unikać prowadzenia pojazdów oraz podejmowania niebezpiecznych działań, które mogą skutkować urazami wskutek wystąpienia omdlenia, w ciągu 1–2 godzin po użyciu produktu leczniczego Vytaros.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w trakcie stosowania produktu leczniczego Vytaros. Działania niepożądane pogrupowano według częstości ich występowania w następujący sposób: bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$. W przypadku wystąpienia priapizmu (patologicznego, przedłużonego wzwodu prącia trwającego 4 godziny lub dłużej) pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania szybkiej pomocy medycznej.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Przeczulica
Zaburzenia naczyniowe*	Niezbyt często	Zawroty głowy Omdlenie Niedociśnienie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Ból cewki moczowej
	Niezbyt często	Zwężenie cewki moczowej Zapalenie dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Pieczenie prącia Ból prącia Rumień prącia Ból narządów płciowych Dyskomfort w obrębie narządów płciowych Rumień narządów płciowych Nasilony wzwód prącia Świąd narządów płciowych Obrzęk prącia Zapalenie żołądki Uczucie mrowienia w prąciu Uczucie pulsowania w prąciu Uczucie drętwienia prącia <u>U partnerek seksualnych:</u> Uczucie pieczenia w obrębie sromu i pochwy Zapalenie pochwy
	Niezbyt często	Świąd prącia Wysypka w obrębie narządów płciowych Ból moszny Uczucie pełności i (lub) ciężkości w obszarze narządów płciowych Nasilona sztywność Brak czucia w obrębie prącia Przetrwwały wzwód prącia (priapizm) <u>U partnerek seksualnych:</u> Świąd sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Ból w miejscu podania

Szczególne populacje pacjentów

*Brak dowodów, które wyraźnie wskazywałyby, że stosowanie alprostadylu, poza działaniem rozszerzającym naczynia, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania innych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie można jednak wykluczyć, że u pacjentów z chorobą podstawową i (lub) czynnikami ryzyka, którzy jednocześnie podejmują wzmoczoną aktywność seksualną i (lub) fizyczną alprostadyl może zwiększać ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Vytaros wymagających wdrożenia postępowania leczniczego. Przedawkowanie produktu leczniczego Vytaros może skutkować takimi objawami, jak niedociśnienie, omdlenie, zawroty głowy, ból w obrębie prącia oraz możliwym wystąpieniem priapizmu (patologiczny, przedłużony wzwód prącia trwający 4 godziny lub dłużej). Priapizm może powodować postępujące zaburzenia mechanizmu wzwodu. Pacjenci z podejrzeniem przedawkowania, u których wystąpiły opisane powyżej objawy, powinni przebywać pod opieką lekarską do momentu ustąpienia reakcji ogólnoustrojowych lub miejscowych.

Pacjentów należy poinformować, że w przypadku wystąpienia wzwodu prącia, który nieprzerwanie utrzymuje się przez 4 godziny lub dłużej, powinni oni skontaktować się z lekarzem w celu otrzymania odpowiedniej pomocy medycznej. W przypadku wystąpienia priapizmu należy wdrożyć następujące działania:

- Pacjentowi należy polecić przyjęcie pozycji leżącej na wznak lub na boku. Przykładać okłady z lodu na wewnętrzną górną część uda, naprzemiennie przez 2 minuty na każdą nogę (działanie to może spowodować odruchowe otwarcie zastawek żylnych). Jeśli po upływie 10 minut postępowanie to nie przyniesie spodziewanych efektów, należy je przerwać.
- Jeśli wdrożone wcześniej postępowanie jest nieskuteczne i pełny wzwód utrzymuje się przez ponad 6 godzin, należy wykonać aspirację krwi z ciał jamistych. Przy użyciu jałowych narzędzi i stosując technikę aseptyczną należy za pomocą igły motylkowej w rozmiarze 19–21 G wykonać wkłucie do ciał jamistych i aspirować 20–50 ml krwi. Postępowanie to może skutkować ustąpieniem wzwodu. W razie konieczności procedurę tę można powtórzyć, wykonując ją po przeciwległej stronie prącia.
- Jeśli nadal brak efektów terapeutycznych, zalecane jest wykonanie dojamistej iniekcji produktu leczniczego z grupy agonistów receptorów alfa-adrenergicznych. Chociaż przeciwwskazania w zakresie doprąciowego podawania środków powodujących zwężenie naczyń nie odnoszą się do leczenia priapizmu, zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania tej opcji terapeutycznej. W trakcie wykonywania procedury należy stale monitorować ciśnienie krwi i tętno pacjenta. Zachowanie szczególnej ostrożności jest wymagane w przypadku pacjentów z chorobą wieńcową, niekontrolowanym nadciśnieniem, niedokrwieniem mózgu oraz u chorych przyjmujących inhibitory oksydazy monoaminowej; w ostatnim przypadku dostępne powinny być narzędzia umożliwiające interwencję w razie wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.
- Należy przygotować roztwór fenylefryny 200 µg/ml, a następnie roztwór ten wstrzykiwać do ciał jamistych w dawce 0,5–1,0 ml co 5–10 minut. Ewentualnie można zastosować roztwór adrenaliny w dawce 20 µg/ml. W razie potrzeby po wstrzyknięciu środków farmakologicznych można za pomocą tej samej igły motylkowej wykonać aspirację krwi. Maksymalna dawka fenylefryny wynosi 1 mg, a adrenaliny – 100 µg (roztwór 5 ml).

- Alternatywnie można zastosować dojamiste iniekcje metaraminolu; należy jednak pamiętać, że w odniesieniu do tej procedury istnieją doniesienia o przypadkach wystąpienia przełomu nadciśnieniowego zakończonym zgonem. Jeśli opisane metody nie przyniosą oczekiwanego skutku, pacjenta należy w trybie pilnym poddać leczeniu chirurgicznemu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w zaburzeniach wzrodu, kod ATC: G04BE01.

Mechanizm działania

Alprostadyl jest substancją identyczną pod względem chemicznym z prostaglandyną E₁ (PGE₁), której mechanizm działania polega na rozszerzaniu naczyń krwionośnych w tkance ciał jamistych oraz zwiększaniu przepływu krwi do tętnicy jamistej, co skutkuje wzrodem prącia.

Wzród następuje w ciągu 5–30 minut po aplikacji produktu leczniczego Vytaros. Alprostadyl ma krótki okres półtrwania i wpływa na poprawę wzrodu przez 1–2 godziny po jego zastosowaniu.

Skuteczność

Skuteczność produktu leczniczego Vytaros oceniano w dwóch głównych badaniach fazy III u pacjentów z zaburzeniami wzrodu. W porównaniu z placebo stwierdzono znaczącą statystycznie ogólną poprawę w grupach stosujących alprostadyl w dawce 100, 200 i 300 µg w zakresie wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych, które obejmowały przywrócenie spontanicznego wzrodu, oceniane na podstawie wyniku uzyskanego w kwestionariuszu oceny życia płciowego mężczyzn (*International Index of Erectile Function*, IIFE), oraz poprawę w zakresie penetracji waginalnej i ejakulacji. Ponadto w porównaniu z placebo we wszystkich grupach terapeutycznych odnotowano ogólną poprawę oraz istotność statystyczną w odniesieniu do szeregu drugorzędowych zmiennych dotyczących skuteczności, w tym w zakresie innych parametrów zawartych w kwestionariuszu IIFE (osiąganie orgazmu, poziom satysfakcji ze współżycia seksualnego oraz ogólnej satysfakcji), wyników samooceny pacjenta dotyczącej zdolności do wzrodu (*Patient Self-Assessment of Erection*, PSAE) oraz kwestionariusza oceny globalnej (*Global Assessment Questionnaire*, GAQ).

Skuteczność w badanych subpopulacjach

Zbliżoną poprawę do tej osiągniętej w ogólnej populacji badanych w zakresie przywrócenia spontanicznego wzrodu wg IIFE obserwowano w badanych subpopulacjach (cukrzyca, pacjenci kardiologiczni, chorzy po prostatektomii, z nadciśnieniem i badani, u których stwierdzono niepowodzenie uprzedniej terapii z zastosowaniem Viagry) oraz w dwóch grupach wiekowych (<65 i >65 r.ż.).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Całkowita biodostępność po podaniu miejscowym nie została ustalona. W badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z zaburzeniami wzrodu stosowano produkt leczniczy Vytaros 100 mg w postaci kremu (alprostadyl w dawce 100, 200 i 300 µg). U większości badanych stężenie PGE₁ oraz jej metabolitu – PGE₀ w próbkach krwi pobieranych po zastosowaniu dawki było niskie lub niewykrywalne, co uniemożliwiało przeprowadzenie oceny parametrów farmakokinetycznych. Wartości C_{max} i AUC 15-keto-PGE₀ utrzymywały się na niskim poziomie i wykazywały wzrost mniejszy od proporcjonalnego do dawek w zakresie 100–300 µg. Maksymalne stężenie 15-keto-PGE₀ w osoczu obserwowano w ciągu godziny po zastosowaniu produktu leczniczego Vytaros.

Tabela 2.Średnie wartości parametrów farmakokinetycznych (średnia± SD) dla 15-keto-PGE₀

Parametry	Placebo (n=5)	Vytaros 100 µg (n=5)	Vytaros 200 µg (n=5)	Vytaros 300 µg (n=5)
AUC ^a (pg*godz./ml)	388 (256)	439 (107)	504 (247)	960 (544)
C _{max} (pg/ml)	23 (19)	202 (229)	120 (103)	332 (224)
T _{max} (godz.)	6 (8)	0,6 (0,4)	1 (0,7)	0,7 (0,3)
T _{1/2} (godz.)	4 (--) ^b	5 (3)	3 (1) ^c	6 (6)
^a AUC = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od 0 do 24 godz. po podaniu dawki produktu leczniczego ^b Jedynie u 1 pacjenta zgromadzone dane pozwalały na ustalenie okresu półtrwania. ^c Jedynie u 3 pacjentów zgromadzone dane pozwalały na ustalenie okresu półtrwania. SD = odchylenie standardowe				

Dystrybucja

Po aplikacji alprostadyłu do ujścia cewki moczowej i w obrębie żołądki produkt leczniczy szybko przenika poprzez naczynia krążenia obocznego do ciała gąbczastego i ciał jamistych. Pozostała część produktu leczniczego przedostaje się do krążenia żylnego w obszarze miednicy za pośrednictwem żył zlokalizowanych w ciele gąbczastym.

Metabolizm

Po podaniu miejscowym PGE₁ jest szybko metabolizowana lokalnie w wyniku enzymatycznego utlenienia grupy hydroksylowej przy C15 do 15-keto-PGE₁. 15-keto-PGE₁ wykazuje bardzo nieznaczną aktywność farmakologiczną w porównaniu ze związkiem macierzystym (jedynie 1–2% aktywności farmakologicznej PGE₁) i ulega szybkiej redukcji przede wszystkim do nieaktywnego metabolitu – 15-keto-13,14-dihydro-PGE₁, który jest usuwany z osocza głównie przez nerki i wątrobę.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym pacjentom płci męskiej alprostadyłu znakowanego trytem, wyznakowany produkt leczniczy szybko, w ciągu 10 minut, znika z krwiobiegu; po upływie 1 godziny we krwi stwierdza się jedynie nieznaczny poziom radioaktywności. Metabolity alprostadyłu eliminowane są z organizmu głównie przez nerki, przy czym około 90 % produktu leczniczego po podaniu dożylnym usuwane jest z moczem w ciągu 24 godzin od momentu podania dawki. Pozostała ilość produktu leczniczego usuwana jest z kałem. Po podaniu dożylnym nie stwierdzono odkładania się alprostadyłu lub jego metabolitów w tkankach.

Farmakokinetyka produktu leczniczego w populacjach szczególnych

Choroby płuc

U pacjentów ze schorzeniami płuc może wystąpić obniżona zdolność do metabolizowania produktu leczniczego. W porównaniu z grupą kontrolną złożoną z pacjentów z prawidłową czynnością płuc u chorych z zespołem niewydolności oddechowej dorosłych po dożylnym podaniu PGE₁ obserwowano około 15 % zmniejszenie metabolizmu tej substancji w płucach.

Płeć

Nie badano wpływu płci na farmakokinetykę produktu leczniczego Vytaros ani nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u partnerek seksualnych pacjentów stosujących ten produkt leczniczy.

Pacjenci w podeszłym wieku, dzieci i młodzież

Nie badano wpływu wieku na farmakokinetykę alprostadyłu po podaniu miejscowym. Produkt leczniczy Vytaros nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Alprostadyl, DDAIP oraz produkt leczniczy Vytaros (w tym DDAIP) nie wykazują potencjału genotoksycznego.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości z zastosowaniem alprostadylu ani produktu leczniczego Vytaros. Wyniki długoterminowej oceny rakotwórczego działania substancji pomocniczej DDAIP wykazały brak tworzenia się guza nowotworowego po miejscowej aplikacji u myszy i podskórnym podaniu u szczurów. U transgenicznych myszy o genotypie Tg.AC zastosowanie DDAIP w stężeniu 1,0 i 2,5% (50 i 125 mg/kg mc./dobę) odpowiednio u samic i samców powodowało rozwój brodawczaków. Występowanie takiego objawu u ludzi jest mało prawdopodobne, ponieważ przypuszczalnie jest ono skutkiem działania drażniącego.

Alprostadyl nie wpływa na liczbę plemników ani na ich morfologię. Jednak aplikacja miejscowa substancji pomocniczej DDAIP w stężeniu 5% w dawce 2,5, 5 i 10 mg/kg mc./dobę na żołądź prącia u królików powodowała u nich zanik kanalików nasiennych w jądrach. Bezpośrednie toksyczne działanie DDAIP na spermatogenezę nie mogło zostać zbadane, dlatego jego potencjalny wpływ na zmniejszenie płodności u mężczyzn nie jest znany. DDAIP w podaniu podskórnym nie wpływał na płodność u szczurów.

U ciężarnych samic szczurów po podaniu podskórnym w bolusie alprostadyl w małych dawkach wykazywał działanie embriotoksyczne (obniżenie przyrostu masy ciała płodów). Większe dawki skutkowały zwiększoną resorpcją płodów, spadkiem liczby żywych płodów, zwiększoną częstotliwością występowania trzewnych i szkieletowych wad rozwojowych oraz toksycznym działaniem na matkę. Dopochwowe stosowanie PGE₁ u ciężarnych królików nie powodowało uszkodzeń płodu.

Badania toksycznego wpływu DDAIP na reprodukcję zostały przeprowadzone u szczurów i królików po podaniu podskórnym. U szczurów nie odnotowano toksycznego wpływu na reprodukcję, natomiast u królików stwierdzono działanie fetotoksyczne, w tym w przypadku stosowania wysokich dawek powodowało wzrost częstości występowania wad rozwojowych, które prawdopodobnie były spowodowane toksycznym działaniem na matkę. Nie odnotowano wpływu DDAIP na rozwój poporodowy szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny
Dodecylo-2-N, N-dimetylamino-2-propanoianu chlorowodorek (DDAIP HCl)
Etylu laurynian
Guma guar hydroksypropylowa
Potasu diwodorofosforan
Sodu wodorotlenek
Kwas fosforowy stężony
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

1 rok

Stosować natychmiast po otwarciu; wyrzucić wszelkie niezużyte pozostałości.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Nieotwarte saszetki mogą być przetrzymywane poza lodówką w temperaturze poniżej 25°C przez okres nieprzekraczający 3 dni przed użyciem produktu leczniczego.

Po upływie tego czasu nieużyty produkt leczniczy należy wyrzucić.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Vytaros jest pakowany w pojedyncze saszetki zawierające jeden (1) pojemnik z systemem AccuDose. Każdy pojedynczy pojemnik zawiera 100 mg kremu. Produkt leczniczy Vytaros jest dostępny w opakowaniu tekturowym zawierającym cztery (4) pojemniki. Saszetki wykonane są z laminowanej folii aluminiowej. Elementy pojemnika wykonane są z polipropylenu i polietylenu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdy pojemnik jest przeznaczony do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22737

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO