

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vitaros 2 mg/g emulsiovoide

Vitaros 3 mg/g emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annospakkaus sisältää 200 mikrogrammaa alprostadiilia 100 mg:ssa emulsiovoidetta (2 mg/g).

Yksi kerta-annospakkaus sisältää 300 mikrogrammaa alprostadiilia 100 mg:ssa emulsiovoidetta (3 mg/g).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Vitaros on valkoinen tai luonnonvalkoinen emulsiovoide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vähintään 18-vuotiaiden miesten erektiohäiriön hoito. Erektiohäiriöllä tarkoitetaan kyvyttömyyttä saavuttaa tai ylläpitää sukupuoliseen kanssa käymiseen riittävää erektiota.

4.2 Annostus ja antotapa

Vitaros annostellaan siittimen kärkeen.

Annostus

Vitaros-valmistetta on saatavilla kahtena annosvahvuutena, 200 ja 300 mikrog alprostadiilia 100 mg:ssa emulsiovoidetta. Vitaros-valmistetta on käytettävä tarpeen mukaan erektion saavuttamiseen. Jokainen Vitaros-valmisteen asetin on kertakäyttöinen, ja se on käytön jälkeen hävitettävä asianmukaisesti. Vaikutus alkaa 5–30 minuutin kuluttua lääkkeen annostelusta. Vaikutus kestää noin 1–2 tuntia. Todellinen kesto voi kuitenkin vaihdella potilaskohtaisesti. Terveystieteiden ammattilaisen on opastettava potilaalle, miten Vitaros-valmistetta käytetään, ennen kuin potilas siirtyy annostelevaan valmistetta itse. Suurin sallittu käyttömäärä on enintään 2–3 kertaa viikossa ja vain yksi annos 24 tunnin kuluessa.

Lääkärin on suositeltava aloitusannos. 300 mikrog:n aloitusannosta voidaan harkita etenkin potilaille, joilla on vaikea erektiohäiriö, komorbiditeetti tai jos PDE-5-estäjillä ei ole saavutettu vastetta. Potilaat, jotka eivät siedä 300 mikrog:n annosta paikallisten haittavaikutusten vuoksi, voivat siirtyä käyttämään pienempää 200 mikrog:n annosta.

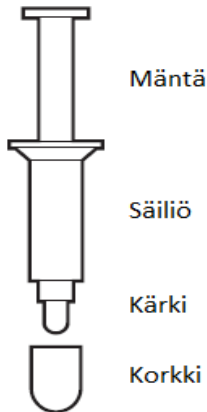
Potilaita on opetettava käyttämään valmistetta oikein.

Antotapa:

Virtsamista suositellaan ennen valmisteen annostelemista. Kun korkki on poistettu, annosteleva

Vitaros-valmisteen sisältö siittimen kärjen aukkoon seuraavien ohjeiden mukaisesti 5–30 minuuttia ennen aiottua yhdyntää:

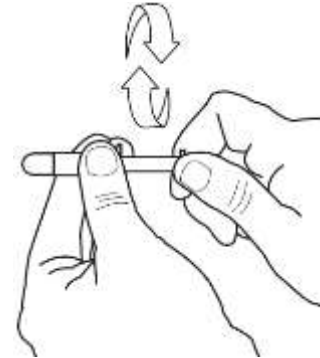
- 1) Pese kädet huolellisesti ennen Vitaros-valmisteen käyttöä. Ota kertakäyttöasetin foliopussista repimällä pussi kokonaan auki yläreunan keskeltä alkaen. Ota asetin pussista (katso kuva 1). Säilytä pussi kertakäyttöasettimen myöhempää hävittämistä varten.
- 2) Lämmitä kertakäyttöasetin huoneenlämpöiseksi pyörittämällä sitä käsiesi välissä (katso kuva 2). Tämä vaihe voidaan jättää välistä, jos foliopussi on otettu aiemmin ulos jääkaapista (kohdassa 6.4 Säilytys, mainittujen aikarajojen puitteissa) ja sisältö on jo saavuttanut huoneenlämmön.
- 3) Pyöritä mäntää edestakaisin varmistaaksesi että se liukuu helposti (katso kuva 3). Poista sitten kertakäyttöasettimen korkki.



Kuva 1



Kuva 2



Kuva 3

4) Tartu kädellä siittimen päästä ja laajenna siittimen kärjen aukkoa puristamalla varovasti samalla pitäen siittintä pystyasennossa (Katso kuva 4). (Huomaa, jos sinua ei ole ympärileikattu, vedä esinahka taakse ja pidä sitä taaksevedettynä ennen virtsaputken aukon laajentamista.)

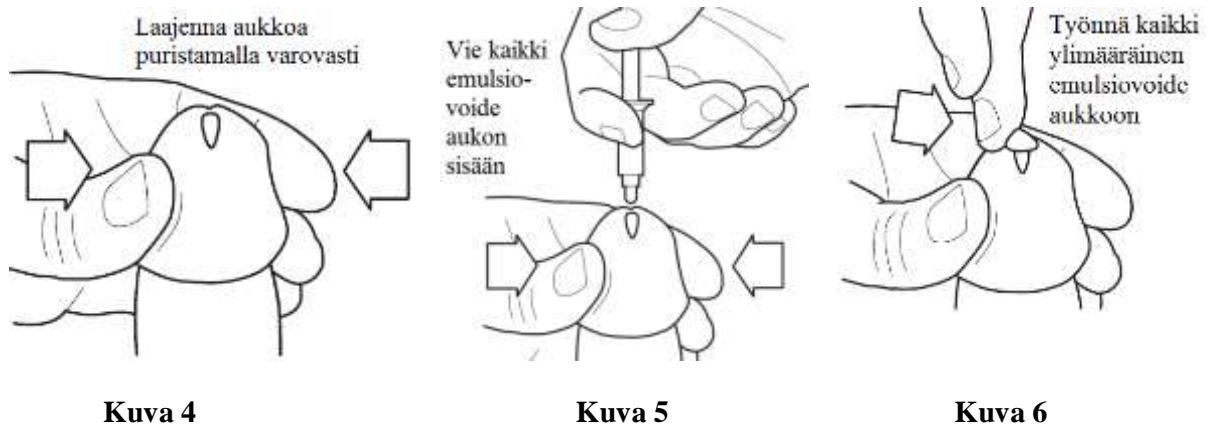
5) Pitele asettimen säiliötä sormien välissä ja aseta sen kärki niin lähelle siittimen kärjen aukkoa kuin mahdollista, jotta emulsiovoide menee virtsaputkeen sisään, **laittamatta kuitenkaan asettimen kärkeä siittimen sisään** (katso kuva 5). Paina mäntää hitaasti mutta vakaasti alas peukalolla tai sormella, kunnes kaikki emulsiovoide on mennyt siittimen kärjestä sisään virtsaputkeen.

Huomaa: Vaikka on tärkeää, että kaikki emulsiovoide menee alas virtsaputkeen, huolehdi että et **laita asettimen kärkeä sisään siittimen kärjen aukkoon**.

6) Pidä siittintä pystyasennossa noin 30 sekuntia, jotta emulsiovoide pääsee imeytymään. Kaikki emulsiovoide ei todennäköisesti aluksi mahdu siittimen kärjen aukkoon. Siittimen kärjen aukon päälle jäänyt ylimääräinen emulsiovoide tulee työntää sormenpäällä aukkoon. Älä käytä toista kertakäyttöasetintä korvataksesi emulsiovoiteen, joka ei ole mahtunut siittimen kärjen aukkoon (katso kuva 6). Älä käy virtsaamassa heti annostelun jälkeen, koska tällöin on riski että lääkevalmiste tulee ulos ennenkuin se ehtii vaikuttaa.

7) Muista, että jokainen Vitaros-annos on tarkoitettu kertakäyttöön. Laita kertakäyttöasettimen korkki takaisin paikalleen ja pakkaus avattuun pussiin. Taita pussi ja hävitä tavallisen kotitalousjätteen mukana.

6) Vitaros saattaa ärsyttää silmiä. Pese kädet huolellisesti Vitaros-valmisteen käytön jälkeen.



4.3 Vasta-aiheet

Vitaros-valmistetta ei tulisi käyttää potilailla, joita koskee jokin seuraavista:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ortostaattisen hypotension, sydäninfarktin ja pyörtymisen kaltaiset perussairaudet.
- Sairaudet, jotka voivat altistaa priapismille (erektio, joka kestää vähintään 4 tuntia), kuten sirppisoluanemia tai sirppisoluanemian kantajuus, trombosytopenia, polysytemia, multipple myelooma tai leukemia.
- Siittimen poikkeava anatomia, kuten vaikea hypospadia, siittimen anatominen deformaatio, kuten kaarevuus, virtsaputkentulehdus ja balaniitti (terskatulehdus).
- Alttius laskimotromboosin tai hyperviskositeettisyndrooma ja sen vuoksi suurentunut priapismiriski
- Potilaat, joiden kohdalla seksuaalinen kanssakäyminen ei ole suositeltavaa, kuten potilaat, joilla on epävakaa sydän- ja verisuonisairaus tai epävakaa aivoverisuonisairaus.
- Vitaros-valmistetta ei tulisi käyttää yhdynnässä hedelmällisessä iässä olevan naisen kanssa, ellei kondomia käytetä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paikalliset vaikutukset:

Vitaros-valmisteen käytön yhteydessä on esiintynyt harvoin pitkäkestoisia, > 4 tuntia kestäviä erektioita (priapismi) (katso kohta 4.8 Haittavaikutukset). Jos priapismia esiintyy, potilaan tulisi hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, siittimen kudus voi vaurioitua ja seksuaalinen kyvykyys voi kärsiä pysyvästi.

Oireellista hypotensiota (huimausta) ja pyörtymistä annostelun yhteydessä esiintyi pienellä määrällä potilaista vaiheen 3 tutkimuksissa. Potilaita on varoitettava ajamasta autolla tai tekemästä vaarallisia tehtäviä, joissa Vitaroksen annostelun jälkeen esiintyvä hypotensio tai pyörtyminen voisi aiheuttaa onnettomuuden.

Erektiohäiriön hoidettavissa olevat syyt on suljettava pois asianmukaisin diagnostisin menetelmin ennen Vitaros-hoidon aloittamista.

Lisäksi potilaiden, joilla on ortostaattisen hypotension, sydäninfarktin ja pyörtymisen kaltaisia perussairauksia, ei tulisi käyttää Vitaros-valmistetta (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet). Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on aiempi neurologinen sairaus tai selkäydinvamma.

Vitaros-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole muodollisesti tutkittu maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annosta voi olla tarpeen pienentää näissä ryhmissä heikentyneen metabolian vuoksi.

Yleiset varotoimet:

Vitaros-valmistetta on käytettävä edellä annettujen ohjeiden mukaisesti. Valmisteen joutuminen tahattomasti virtsaputken sisälle voi aiheuttaa siittimeen polttelevan tai kihelmöivän tunteen sekä kipua. Virtsaputken sisäisen toistuvan, pitkäaikaisen Vitaros-valmisteelle altistumisen vaikutuksia ei tunneta.

Potilalle on kerrottava, ettei Vitaros-valmiste suojaa sukupuolitaudeilta. Vitaros-valmistetta käyttäville potilaille ja heidän kumppaneilleen on annettava ohjeita suojatoimista, joiden avulla he voivat suojautua sukupuolitautiin, HI-virus (HIV) mukaan lukien, leviämislta.

Terveystenhoidon ammattilaisten olisi kannustettava potilaita kertomaan seksikumppaneilleen, että he käyttävät Vitaros-valmistetta. Vitaros-valmisteen käyttäjien kumppaneilla voi esiintyä haittavaikutuksia, joista yleisin on emättimen ärtyminen. Kondomin käyttö on sen vuoksi suositeltavaa.

Vitaros-valmisteen vaikutuksia suun ja peräsuolen limakalvoon ei ole tutkittu. Suu- tai anaaliseksiin aikana olisi sen vuoksi käytettävä kondomia.

Vitaros-valmisteella ei ole raskautta ehkäisevää vaikutusta. Vitaros-valmistetta käyttävien pariskuntien on suositeltavaa huolehtia riittävästä ehkäisystä, jos naispuolinen kumppani on hedelmällisessä iässä.

Alprostadiilin vaikutuksista raskauden varhaisvaiheeseen niillä määrillä, joita naispuolinen kumppani saa, ei ole tietoa. Yhdyntäessä hedelmällisessä iässä olevien, raskaana olevien tai imettävien naisten kanssa tulisi käyttää kondomia.

Valmisteen käytön yhteydessä on tutkittu vain lateksipohjaisia kondomeja. Muiden materiaalien osalta ei voida sulkea pois kondomin mahdollisen vaurioitumisen riskiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Vitaros-valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutustutkimuksia. Valmisteen metabolisten ominaisuuksien perusteella (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka) lääkeaineiden väliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Interaktioiden vaikutus

Vitaros-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yhdessä muiden erektiohäiriön hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa, etenkin fosfodiesterasi-5-estäjien (PDE5) kuten sildenafilin, tadalafilin ja vardenafiiin kanssa, ei ole tutkittu. Vitaros-valmistetta ei sen vuoksi tulisi käyttää yhdessä PDE5-estäjien kanssa. Koska sekä Vitaros että PDE5-estäjät vaikuttavat sydän- ja verenkiertoelimistöön, kardiovaskulaaririskien lisääntymistä ei voida sulkea pois.

Vitaros-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia siitinimplanttien tai sileälihasrelaksanttien, kuten papaveriinin, tai erektion aikaansaamiseen käytettävien lääkkeiden, kuten alfalpaajien (esim. intrakavernosaalinen fentolamiini, tymoksamiini) kanssa. Yhteiskäyttöön liittyy priapismien riski (kivulias, pitkittynyt, epänormaali erektio).

Vitaros-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia sympatomimeettien, turvotusta vähentävien ja ruokahalua hillitsevien lääkeaineiden kanssa. Yhteiskäyttö voi vähentää alprostadiilin vaikutusta (yhteisvaikutuksen aiheuttama inhibiatio).

Vitaros-valmisteelle ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia antikoagulanttien ja verihiutaleiden aggregaation estäjien kanssa. Yhteiskäyttöön voi liittyä virtsaputken verenvuodon tai verivirtsaisuuden riski.

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti verenpainelääkkeitä ja vasoaktiivisia lääkkeitä, voi olla suurentunut hypotension riski. Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vitaros-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa. Naisiin kohdistuva välillinen altistus alprostadiilille on todennäköisesti pieni.

Eläimillä tehdyt tutkimukset suuremmilla alprostadiiliannoksilla ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaana olevien naisten ei tule altistua Vitaros-valmisteelle.

Imety

Ei ole tietoa, johtaako välillinen altistuminen alprostadiilille Vitaros-valmisteen kautta merkittävään erittymiseen rintamaitoon. Vitaros-valmisteen käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa.

Hedelmällisyys

Uroskaniineilla todettiin toistuvan annostuksen jälkeen kivesten siementiehyiden atrofiaa. Ei ole tiedossa, vaikuttaako Vitaros-valmiste miesten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Koska Vitaros-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu harvoin huimausta ja pyörtymistä, potilaiden tulee välttää autolla ajoa tai muita tehtäviä, joissa 1–2 tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta esiintyvä mahdollinen huimaus tai pyörtyminen voisi aiheuttaa onnettomuuden.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisin lääkeaineeseen liittyvä kliinisten tutkimusten aikana ilmoitettu haittavaikutus oli ohimenevä paikallinen reaktio annostelu kohdassa tai sen läheisyydessä, kuten polttelu, kipu, kutina, kihelmöinti ja peniksen eryteema. Oireet olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita ja menivät ohi 1-2 tunnin kuluessa. Nämä paikalliset haittavaikutukset olivat hyvin siedettyjä useimmilla potilailla ja verrattavissa alprostadiilin annokseen.

Epätavallisia mutta mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa olivat huimaus, pyörtyminen ja hypotensio (2/459 (0,4 %), 6/1591 (0,4 %), ja 6/1280 (0,5 %) 100, 200 ja 300 mikrogramman alprostadiiliannoksilla. Priapismia havaittiin kahdessa 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa vain 1 potilaalla (0,06 %) ja > 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa vain 5 potilaalla (0,4 %), joista 4 (0,3 %) oli 200 mikrogramman ja 1 (0,1 %) 300 mikrogramman ryhmässä.

Yleisin naispuolisten kumppaneiden ilmoittama lääkeaineeseen liittyvä haittavaikutus plasebokontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa moniannostutkimuksessa (kesto 3 kuukautta ja > 6 kuukautta) oli ohimenevä lievä tai keskivaikea polttelu emättimessä tai kutina. Oireet lievittyvät 1-2 tunnin kuluessa. Ei tiedetä liittyvätkö oireet Vitaros lääkitykseen vai yhdyntöihin, joita oli tiheämmin lääkitystä käyttävillä.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Seuraavassa taulukossa on esitetty yleisimmien raportoidut Vitaros-valmisteen käyttöön liittyvät haittavaikutukset. (Hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$, melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$)

Priapismi (yli 4 tuntia kestävä erektio) on vakava tila, joka vaatii pikaista lääkärinhoitoa.

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Hermosto	Melko harvinainen	Herkkätuntoisuus
Verisuonisto*	Melko harvinainen	Huimaus Pyörtyminen

		Hypotensio
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsaputken kipu
	Melko harvinainen	Virtsaputken ahtauma Virtsatietulehdus
Sukuelimet ja rinnat	Yleinen	Poltteleva tunne siittämissä Siittimen kipu Siittimen punoitus Sukuelinten kipu Epämukavuuden tunne sukuelimissä Sukuelinten punoitus Lisääntynyt erektio Sukuelinten kutina Siittimen edeema Terskatulehdus Kihelmöivä tunne siittämissä Sykkivä tunne siittämissä Siittimen tunnottomuus <u>Naispuolisilla kumppaneilla:</u> Poltteleva tunne ulkosynnyttimissä ja emättimessä Emätintulehdus
	Melko harvinainen	Siittimen kutina Sukuelinten ihottuma Kivespussikipu Sukuelinten täysinäisyyden tunne Liiallinen jäykkyys Siittimen tunnottomuus Pidentynyt erektio/priapismi <u>Naispuolisilla kumppaneilla:</u> Ulkosynnyttimien ja emättimen kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Annostelukohdan kipu

Erityisryhmät

* Ei ole selkeää näyttöä siitä, että alprostadiili lisää sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä verisuonia laajentavaa vaikutusta lukuun ottamatta. Ei kuitenkaan voida sulkea pois mahdollisuutta, että potilailla, joilla on perussairaus tai riskitekijöitä, olisi suurentunut riski, kun lisäksi otetaan huomioon alprostadiilin käyttöön liittyvä lisääntynyt seksuaalinen/fyysinen aktiivisuus (ks. 4.3 ja 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Vitaros-valmisteen yhteydessä ei ole raportoitu hoitoa vaativaa yliannostusta. Vitaros-valmisteen yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota, pyörtymistä, huimausta, siitinkipua ja mahdollisesti priapismia (erektio, joka kestää >4 tuntia). Priapismi voi heikentää erektiokykyä pysyvästi. Mahdollisesti yliannoksen saaneita potilaita, joilla on näitä oireita, on tarkkailtava lääkärin valvonnassa, kunnes systeemiset tai paikalliset oireet ovat hävinneet.

Jos potilaalla on pitkittynyt, yli 4 tuntia kestävä erektio, potilasta on neuvottava hakeutumaan lääkäriin. Seuraavat toimenpiteet ovat mahdollisia:

- Potilaan tulisi maata selällään tai kyljellään. Jäpussi laitetaan vuorotellen kummankin reiden sisäpinnalle pariaksi minuutiksi (tämä saattaa laukaista laskimon läpän aukeamaan). Jos vastetta ei saavuteta 10 minuutin kuluessa, tulee hoito keskeyttää.
- Jos tämä hoito on tehotonta ja erektio on kestänyt yli 6 tuntia, on tehtävä siittimen aspiraatio. Aseptista tekniikkaa käyttäen viedään perhosneula (koko 19–21) paisuvaiseen ja vedetään 20–50 ml verta ruiskuun. Tämä saattaa vähentää turvotusta siittimessä. Toimenpide voidaan tarvittaessa toistaa siittimen toisella puolella.
- Jos hoito ei edelleenkään auta, suositellaan intrakavernaalista injeksiota α -adrenergisella lääkkeellä. Vaikka vasokonstriktorin tavallinen vasta-aihe, siittimensisäinen anto, ei koskekaan priapismia hoitoa, on varovaisuutta silti noudatettava, jos tähän vaihtoehtoon turvaudutaan. Verenpainetta ja pulssia on seurattava jatkuvasti toimenpiteen aikana. Äärimmäinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on sepelvaltimotauti, hallitsematon hypertensio tai aivoiskemia, sekä potilailla, jotka käyttävät monoamiinioksidaasin estäjiä. Jälkimmäisessä tapauksessa täytyy olla käytettävissä keinot hypertensiivisen kriisin hoitamiseen.
- Valmistetaan 200 mikrog/ml fenyyliefriiniliuos, jota annetaan injektiona 0,5–1,0 ml 5–10 minuutin välein. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 20 mikrog/ml adrenaliiniliuosta. Tarvittaessa tämän jälkeen voidaan toistaa veren aspiraatio saman perhosneulan kautta. Fenyyliefriinin enimmäisannoksen tulisi olla 1 mg tai adrenaliinin 100 mikrog (5 ml liuosta).
- Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää metaraminolia, mutta on syytä huomata, että sen käytön yhteydessä on raportoitu kuolemaan johtavia hypertensiivisiä kriisejä. Jos priapismi jatkuu edelleen, potilas on siirrettävä välittömästi kirurgiseen hoitoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet

ATC-koodi: G04BE01

Vaikutusmekanismi:

Alprostadiili on kemiallisesti identtinen prostaglandiini E₁:n kanssa, jonka vaikutuksiin kuuluvat muun muassa siittimen paisuvaisen erektion aiheuttavien kudosten verisuonten vasodilaatio ja paisuvaisen valtimoverenkierron lisääntyminen, jolloin seurauksena on siittimen jäykkyys.

Erektiovaikutus alkaa 5–30 minuutin kuluttua Vitaros-valmisteen annosta. Alprostadiilin puoliintumisaika ihmisillä on lyhyt, ja erektion paraneminen voi kestää 1–2 tuntia valmisteen ottamisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus: Kahdessa vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa arvioitiin Vitaros-valmisteen (100, 200 ja 300 mikrog) tehoa erektiohäiriöstä kärsivillä potilailla 12 viikon ajan. Tutkimuksessa havaittiin ensisijaisten päätetapahtumien keskimääräisessä muutoksessa tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,001$) eroja lumelääkkeeseen nähden. Päätetapahtumia olivat IIEF:n erektiotoimintaa koskeva pistemäärä (IIEF-EF), emätinpenetraation onnistumisen keskimääräinen prosenttiosuus (SEP-

3) ja ejakulaation onnistumisen keskimääräinen prosenttiosuus (SEP-4). IIEF-EF-pistemäärän keskimääräiset muutokset olivat 1,6 (100 mikrog annos), 2,5 (200 mikrog annos) ja 2,4 (300 mikrog annos). Paranemista havaittiin myös muissa ensisijaisissa päätetapahtumissa, sillä emätinpenetraation onnistuminen lisääntyi (100 mikrog [2,9 %], 200 mikrog [5,1 %], 300 mikrog [7,2 %]), samoin ejakulaation onnistuminen (100 mikrog [7,0 %], 200 mikrog [13,8 %], 300 mikrog [9,1 %]). Samankaltaisia tuloksia saavutettiin niiden miesten potilasjoukoissa, jotka olivat aiemmin saaneet fosfodiesteri-5-inhibiittorihoidon, joilla oli diabetes, sydämen toimintahäiriöitä tai kohonnut verenpaine tai joilta oli poistettu eturauhanen. Tulokset olivat samankaltaisia ≤ 65 ja > 65 vuoden ikäisillä miehillä. Post-hoc -vastaaja-analyysin mukaan niiden miesten osuudet, jotka ilmoittivat tilastollisesti merkitsevää ($p < 0,001$) IIEF-EF-pistemäärän paranemisesta (≥ 4), olivat 35 % (100 mikrog annos), 39 % (200 mikrog) ja 38 % (300 mikrog), kun lumelääkkeellä vastaava tulos oli 21 %. Pidempikestoisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että 300 mikrog annos paransi tuloksia edelleen. IIEF-EF-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 6,67.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen: Absoluuttista biologista hyötyosuutta topikaalisesti annettuna ei ole määritetty. Farmakokineetikkatutkimuksessa hoidettiin erektiohäiriöstä kärsiviä potilaita 100 mg:lla Vitaros-emulsioidetta, jolloin potilaat saivat 100, 200 tai 300 mikrogramman annoksen alprostadiilia. PGE1:n ja sen metaboliitin, PGE0:n, pitoisuudet plasmassa olivat useimmilla potilailla alhaiset tai niitä ei voitu havaita useimmissa antamisen jälkeen otetuissa verikokeissa, eikä farmakokineettisiä parametreja voitu arvioida. 15-keto-PGE0:n Cmax-arvot ja AUC-arvot olivat alhaisia ja kasvoivat vähemmän kuin suhteessa annokseen 100–300 mikrogramman annosalueella. 15-keto-PGE0:n enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin tunnin kuluessa valmisteen annosta.

Taulukko 2
15-keto-PGE₀:n keskimääräiset (SD) farmakokineettiset parametrit

Parametri	Lumelääke (N = 5)	Vitaros 100 mikrog (N = 5)	Vitaros 200 mikrog (N = 5)	Vitaros 300 mikrog (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 on plasmapitoisuuskäyrän alapuolinen aika nolлахetkestä tuntiin 24 asti ^b Tiedot riittivät puoliintumisaajan arviointiin vain 1 tutkittavan kohdalla. ^c Tiedot riittivät puoliintumisaajan arviointiin vain 3 tutkittavan kohdalla. SD = keskihajonta				

Jakautuminen: Kun alprostadiili annetaan siittimen päähän ja terskaan, se imeytyy rinnakkaisuonten kautta nopeasti virtsaputken ja siittimen paisuvaisten kudoksiin. Loppu lääke kulkeutuu lantion laskimoverenkiertoon virtsaputken paisuvaista tyhjentävien laskimoiden kautta.

Biotransformaatio: PGE1 metaboloituu paikallisen annon jälkeen nopeasti paikallisesti 15-hydroksyyliiryhmän hapettuessa entsyymaattisesti 15-keto-PGE1:ksi. 15-keto-PGE1:n biologinen aktiivisuus on vain 1–2 % PGE1:n aktiivisuudesta, ja se pelkistyy nopeasti vallitsevaksi epäaktiiviseksi metaboliitiksi, 13, 14-dihydro, 15-keto-PGE:ksi, joka poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisten ja maksan kautta.

Eliminaatio: Sen jälkeen, kun tritiumilla merkittyä alprostadiilia annetaan miehelle laskimonsisäisesti, merkitty lääke häviää verenkierrosta nopeasti ensimmäisten 10 minuutin kuluessa, ja 1 tunnin kuluttua veressä on jäljellä enää vain vähäinen määrä radioaktiivisuutta. Alprostadiilin metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Noin 90 % laskimoon annetusta annoksesta erittyi virtsaan 24 tunnin kuluessa lääkkeen antamisesta. Loppu lääke erittyy ulosteeseen. Näyttää laskimonsisäisesti annetun alprostadiilin tai sen metaboliittien kudosretentiosta ei ole.

Farmakokineetiikka erityisryhmissä:

Keuhkosairaudet: Keuhkosairauksia sairastavien potilaiden kyky poistaa lääkettä elimistöstä saattaa olla heikentynyt. Potilailla, jotka sairastivat aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää, laskimoon annetun PGE1:n erittyminen keuhkojen kautta väheni noin 15 % verrokkiryhmään nähden, joka koostui potilaista, joiden hengitys toimi normaalisti.

Sukupuoli: Sukupuolen vaikutusta Vitaros-valmisteen farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, eikä farmakokinetiikkatutkimuksia ole tehty naispuolisilla kumppaneilla.

Iäkkäät potilaat, pediatriiset potilaat: Iän vaikutusta topikaalisesti annetun alprostadiilin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Vitaros-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Alprostadiililla, DDAIP:lla ja Vitaros-valmisteella (joka sisältää DDAIP:ta) ei ole havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Alprostadiililla tai Vitaros-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. DDAIP-apuaineen karsinogeenisuusarvioinneissa ei havaittu kasvainten muodostumista, kun ainetta annettiin paikallisesti hiirille ja subkutaanisesti rotille. Tg.AC-transgeenisessä hiirimallissa DDAIP:n antaminen aiheutti papilloomia 1,0 %:lle naarashiiristä ja 2,5 %:lle uroshiiristä. Tämä vaikutus ei todennäköisesti ole olennainen ihmisille, koska se johtuu todennäköisesti ärsytyksestä.

Alprostadiili ei vaikuta siittiöiden määrään tai morfologiaan. Apuaine DDAIP kuitenkin aiheutti kivesten siementiehyiden atrofiaa kaniineilla, joille ainetta annettiin paikallisesti 5 %:n pitoisuutena. DDAIP:n suoraa toksisuutta siemennesteelle ei voitu testata, minkä vuoksi havainnon merkitystä miehen mahdollisen hedelmällisyyden laskemisen kannalta ei tunneta. DDAIP ei vaikuttanut hedelmällisyyteen annettuna subkutaanisesti rotille.

Alprostadiilin on todettu aiheuttavan embryotoksisuutta (sikiön tavanomaista alhaisempi paino), kun sitä annetaan subkutaanisena boluksena kantavana oleville rotille. Suuremmat annokset lisäsivät resorptiota, vähensivät eloon jääneiden sikiöiden määrää, lisäsivät sisäelinten ja luuston muutoksia ja epämuodostumia sekä toksisuutta emolle. PGE1:n intravaginaalinen anto kantavana oleville kaniineille ei aiheuttanut vahinkoa sikiölle.

DDAIP:lla tehtiin lisääntymistoksisuustutkimuksia, kun ainetta oli annettu rotille ja kaniineille subkutaanisesti. Vaikutuksia ei havaittu rotilla, mutta kaniineilla todettiin suurilla annoksilla sikiötoksisuutta, muun muassa epämuodostumien lisääntymistä. Syynä oli luultavasti emoon kohdistunut toksisuus. Rotilla ei havaittu ilmeisiä vaikutuksia syntymän jälkeiseen kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi
Etanoli, vedetön
Etyylilauraatti
Hydroksipropyyliguarkumi
Dodekyyli-2-N,N-dimetyyliaminopropionaattihydrokloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Natriumhydroksidi, pH:n säätöön
Fosforihappo, pH:n säätöön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Vitaros 2 mg/g emulsiovoide: 9 kuukautta
Vitaros 3 mg/g emulsiovoide: 12 kuukautta
Käytettävä heti avaamisen jälkeen. Hävitä käyttämättä jäänyt lääke.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.

Avaamatonta foliopussia voi säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C ennen käyttöä korkeintaan 3 päivää. Tämän jälkeen käyttämätön valmiste on hävitettävä.
Säilytettävä alkuperäispussissa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Vitaros -valmiste toimitetaan yksittäispakattuna pusseihin, jotka sisältävät kukin yhden (1) kerta-annospakkauksen. Kerta-annospakkaus koostuu männästä, säiliöstä ja suojakorkista pakattuna suojaavaan pussiin. Kukin kerta-annospakkaus sisältää 100 mg emulsiovoidetta. Vitaros on pakattu pahvisiin laatikoihin, jotka sisältävät neljä (4) kerta-annospakkausta. Pussit ovat alumiinikalvoa/laminaattia. Kerta-annospakkauksen osat on valmistettu polypropeenista ja polyeteenistä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kerta-annospakkaukset ovat kertakäyttöisiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy, PL 23, 02241 Espoo, Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Vitaros 2 mg/g: 32128
Vitaros 3 mg/g: 32129

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.08.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2017