

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Vitaros 300 Mikrogramm/100 mg Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 300 Mikrogramm Alprostadil in 100 mg Creme.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Vitaros ist eine weiße bis hell-beige Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Männern ≥ 18 Jahre mit erektiler Dysfunktion, der Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vitaros wird auf die Spitze des Penis aufgetragen.

Dosierung

Vitaros sollte bei Bedarf angewendet werden, um eine Erektion zu erzielen. Jedes Einzeldosisbehältnis mit Vitaros ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und ist nach Gebrauch ordnungsgemäß zu entsorgen. Die Wirkung setzt innerhalb von 5 bis 30 Minuten nach der Anwendung ein. Die Wirkungsdauer beträgt etwa 1 bis 2 Stunden. Die tatsächliche Dauer kann jedoch von Patient zu Patient unterschiedlich sein. Jeder Patient sollte von einer medizinischen Fachkraft in die korrekte Art der Anwendung eingewiesen werden, bevor er Vitaros selbst anwendet. Die maximale Anwendungsfrequenz beträgt nicht mehr als 2- bis 3-mal pro Woche und nur einmal innerhalb von 24 Stunden.

Die Patienten sollten genaue Anweisungen zur korrekten Art der Anwendung erhalten.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, vor der Anwendung des Arzneimittels zu urinieren. Nachdem Sie die Schutzkappe entfernt haben, geben Sie Vitaros unter Beachtung der folgenden Anweisungen innerhalb von 5 bis 30 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr in die Öffnung an der Spitze des Penis (Meatus):

1. Waschen Sie sich vor dem Auftragen von Vitaros die Hände. Nehmen Sie das Einzeldosisbehältnis (siehe Abbildung 1) aus dem Beutel, nachdem Sie den Beutel von der Mitte der schmalen Seite entgegen der Versiegelung vollständig aufgerissen haben. Heben Sie den Beutel auf, um das gebrauchte Einzeldosisbehältnis später darin zu entsorgen.
2. Bringen Sie den Inhalt des Einzeldosisbehältnisses auf Raumtemperatur, indem Sie das Behältnis zwischen den Händen rollen (siehe Abbildung 2). Dieser Schritt kann ausgelassen werden, wenn der Beutel vorher aus dem Kühlschranks entnommen wurde (innerhalb des in Abschnitt 6.4 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung“ angegebenen Zeitrah-

mens) und der Inhalt bereits Raumtemperatur erreicht hat.

3. Drehen Sie den Kolben mehrmals, um sicherzustellen, dass er leicht zu bewegen ist (siehe Abbildung 3). Entfernen Sie anschließend die Schutzkappe von der Spitze des Einzeldosisbehältnisses.

Siehe Abbildung 1, 2 und 3

4. Nehmen Sie die Spitze des Penis in eine Hand, und halten Sie den Penis vertikal nach oben. Drücken Sie vorsichtig, um die Öffnung an der Spitze des Penis zu erweitern (siehe Abbildung 4). (Achtung: Falls Sie nicht beschnitten sind, müssen Sie zuerst die Vorhaut zurückziehen und festhalten, bevor Sie die Öffnung an der Spitze des Penis erweitern.)
5. Nehmen Sie den Zylinder des Einzeldosisbehältnisses zwischen Ihre Finger, und halten Sie die Spitze **ohne diese in den Penis einzuführen** (siehe Abbildung 5) so nahe wie möglich über die Öffnung an der Spitze des Penis, damit die Creme in die Harnröhre gelangt. Achten Sie auf eine vollständige Entleerung des Einzeldosisbehältnisses. Drücken Sie den Kolben dazu langsam aber fest mit Ihrem Daumen oder Zeigefinger nach unten, bis die gesamte Creme in die Öffnung an der Spitze des Penis und in die Harnröhre eingebracht ist. **Achtung: Es ist wichtig, dass die gesamte Creme in die Harnröhre gelangt. Achten Sie jedoch darauf, die Spitze des Einzeldosisbehältnisses nicht in die Öffnung an der Spitze des Penis einzuführen.**
6. Halten Sie den Penis für ungefähr 30 Sekunden nach oben, damit die Creme eindringen kann. Wahrscheinlich wird etwas Creme nicht sofort in die Öffnung an der Spitze des Penis hineingelangen. Überschüssige Creme, die die Öffnung an der Spitze des Penis bedeckt, sollte mit der

Fingerspitze in die Öffnung geschoben werden (siehe Abbildung 6). Verwenden Sie kein zweites Einzeldosisbehältnis, um die Creme zu ersetzen, die nicht in die Öffnung an der Spitze des Penis eingebracht ist. Urinieren Sie nicht unmittelbar nach der Anwendung, da das Risiko besteht, dass das Arzneimittel herausgespült wird, bevor die Wirkung einsetzt.

7. Beachten Sie, dass jedes Behältnis mit Vitaros nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist. Setzen Sie die Schutzkappe wieder auf die Spitze des Einzeldosisbehältnisses, legen Sie es in den geöffneten Beutel, falten Sie diesen zusammen und beseitigen Sie ihn entsprechend den örtlichen Anforderungen.
8. Vitaros kann die Augen reizen. Waschen Sie sich nach der Anwendung von Vitaros die Hände.

Siehe Abbildung 4, 5 und 6

4.3 Gegenanzeigen

Vitaros darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- zugrunde liegenden Erkrankungen wie orthostatische Hypotonie, Myokardinfarkt und Ohnmachtsanfällen.
- Krankheitsbildern, die für Priapismus prädisponieren können, wie Sichelzellanämie oder Sichelzellanlage, Thrombozythämie, Polyzythämie, multiples Myelom oder Leukämie.
- anormaler Pisanatomie wie schwere Hypospadie, bei Patienten mit einer anatomischen Peniskrümmung und bei Patienten mit einer Urethritis oder Balanitis (Entzündung/Infektion der Eichel des Penis).

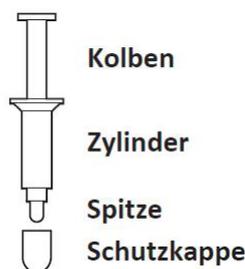


Abbildung 1

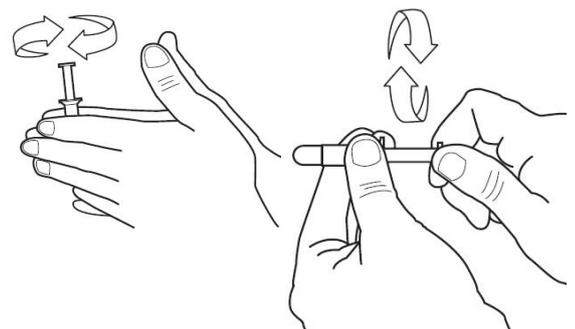


Abbildung 2

Abbildung 3



Abbildung 4



Abbildung 5



Abbildung 6

- Neigung zu Venenthrombosen oder einem Hyperviskositätssyndrom wegen des erhöhten Risikos für Priapismus (4 oder mehr Stunden anhaltende starke Peniserektion).
- instabilem kardiovaskulärem oder zerebrovaskulärem Zustand, bei denen eine sexuelle Aktivität nicht ratsam ist.
- Vitaros darf nicht angewendet werden bei Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, außer bei Verwendung eines Kondoms.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lokale Wirkungen

Bei der Anwendung von Vitaros wurden, wenn auch selten, mehr als 4 Stunden anhaltende Erektionen (Priapismus) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Falls ein Priapismus auftritt, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Wird der Priapismus nicht sofort behandelt, kann es zur Schädigung von Penistgewebe und zu permanentem Potenzverlust kommen.

Symptomatische Hypotonie (Schwindel) und Ohnmacht traten in den Phase-3-Studien nach Anwendung von Alprostadil bei einem geringen Prozentsatz der Patienten auf. Die Patienten sollten angewiesen werden, Aktivitäten wie Autofahren oder gefährliche Tätigkeiten, bei denen es durch Hypotonie oder Ohnmacht zu Verletzungen kommen könnte, nach der Anwendung von Vitaros zu vermeiden.

Vor Einleitung der Behandlung mit Vitaros sollten behandelbare Ursachen der erektilen Dysfunktion durch geeignete diagnostische Maßnahmen ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus sollten Patienten mit zugrunde liegenden Erkrankungen wie orthostatische Hypotonie, Myokardinfarkt und Ohnmachtsanfälle Vitaros nicht anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit neurologischer Erkrankung oder Rückenmarkverletzung in der Anamnese wurden keine klinischen Studien durchgeführt.

Die Pharmakokinetik von Vitaros bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz wurde nicht ausdrücklich untersucht. Die Dosis muss bei diesen Populationen wegen des eingeschränkten Metabolismus möglicherweise verringert werden.

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Vitaros sollte entsprechend den oben beschriebenen Anweisungen angewendet werden. Eine versehentliche intraurethrale Verabreichung kann zu Brennen oder Kribbeln und Schmerzen im Penis führen. Über eine wiederholte langfristige intraurethrale Exposition von Vitaros ist nichts bekannt.

Die Patienten sollten informiert werden, dass Vitaros keinen Schutz vor der Übertragung sexuell übertragbarer Krankheiten bietet. Patienten, die Vitaros anwenden, und ihre Partnerinnen müssen in den Schutzmaßnahmen beraten werden, die erforderlich sind, um sich vor der Ausbreitung sexuell übertragbarer Krankheitserreger einschließ-

lich des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) zu schützen.

Die Ärzte sollten ihre Patienten dazu ermutigen, ihren Geschlechtspartner darüber zu informieren, dass sie Vitaros anwenden. Bei den Partnerinnen der Anwender von Vitaros kann es zu Nebenwirkungen kommen, am häufigsten zu einer Reizung der Vagina. Deshalb wird die Verwendung eines Kondoms empfohlen.

Die Wirkungen von Vitaros auf die orale oder anale Schleimhaut wurden nicht untersucht. Bei Oralverkehr (Fellatio) oder Analverkehr sollte ein Kondom verwendet werden.

Vitaros hat keine kontrazeptiven Eigenschaften. Paaren, die Vitaros anwenden, wird eine angemessene Kontrazeption empfohlen, wenn die Partnerin im gebärfähigen Alter ist.

Es liegen keine Informationen zu den Wirkungen von Alprostadil in den Konzentrationen, die von der Partnerin aufgenommen werden, auf die frühe Schwangerschaft vor. Bei Geschlechtsverkehr mit Frauen im gebärfähigen Alter sowie schwangeren oder stillenden Frauen muss ein Kondom verwendet werden.

Es wurden nur Kondome aus Latexmaterial bei gemeinsamer Anwendung mit Vitaros untersucht. Bei anderen Materialien kann das Risiko einer Beschädigung des Kondoms nicht ausgeschlossen werden. Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Alkohol (Ethanol) pro 100-mg-Dosis, was 50 mg/g (5 % w/w) entspricht. Es kann ein brennendes Gefühl auf geschädigter Haut verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Vitaros durchgeführt. Auf Basis der Art des Metabolismus (siehe Abschnitt 5.2) sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich.

Einfluss von Wechselwirkungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vitaros in Kombination mit anderen Behandlungen der erektilen Dysfunktion, insbesondere mit Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Hemmern wie Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil, wurden nicht untersucht. Deshalb sollte Vitaros nicht in Kombination mit PDE-5-Hemmern angewendet werden. Da sowohl Vitaros als auch PDE-5-Hemmer kardiovaskuläre Wirkungen haben, kann ein additives erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Wechselwirkungsstudien mit Vitaros in Kombination mit Penisimplantaten oder Relaxanzien der glatten Muskulatur wie Papaverin sowie mit Arzneimitteln zur Auslösung von Erektionen wie Alpha Rezeptorenblocker (z. B. intrakavernöses Phentolamin, Thymoxamin) wurden nicht durchgeführt. Bei kombinierter Anwendung besteht das Risiko für Priapismus (schmerzhafte, verlängerte, abnormale Erektion).

Mit Vitaros in Kombination mit Sympathomimetika, Dekongestiva und Appetitzüglern

wurden ebenfalls keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Bei kombinierter Anwendung kann die Wirkung von Alprostadil abgeschwächt sein.

Wechselwirkungsstudien mit Vitaros in Kombination mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern wurden nicht durchgeführt, aber bei kombinierter Anwendung kann das Risiko für urethrale Blutungen und Hämaturie erhöht sein.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Antihypertonika und vasoaktiven Arzneimitteln behandelt werden, kann, insbesondere bei älteren Patienten, das Hypotonierisiko erhöht sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Vitaros bei Schwangeren vor. Die indirekte Exposition gegenüber Alprostadil ist bei Frauen wahrscheinlich gering.

Tierexperimentelle Studien mit höheren Dosen von Alprostadil haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangere dürfen Vitaros nicht ausgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob indirekte Exposition gegenüber Alprostadil durch Vitaros zu signifikanter Ausscheidung in die Muttermilch führt. Die Anwendung von Vitaros während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

Nach wiederholter Anwendung von Alprostadil bei männlichen Kaninchen wurde eine Atrophie der Hodenkanälchen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Vitaros eine Wirkung auf die Fertilität beim Mann ausübt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Da in klinischen Studien mit Vitaros in seltenen Fällen über Schwindel und Ohnmacht berichtet wurde, sollten die Patienten während der ersten 1 bis 2 Stunden nach Anwendung von Vitaros Aktivitäten wie Autofahren oder gefährliche Tätigkeiten, bei denen es durch Ohnmacht zu Verletzungen kommen könnte, vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten arzneimittelbedingten unerwünschten Nebenwirkungen, über die Patienten während der klinischen Studien berichteten, waren vorübergehende lokale urogenitale Reaktionen an oder nahe der Verabreichungsstelle, einschließlich Brennen, Schmerz, Jucken, Kribbeln und Penis-Erythem nach der Verabreichung, welche von leichter bis mäßig schwerer Intensität und vorübergehend waren (Dauer 1 bis 2 Stunden). Diese lokalen unerwünschten Ereignisse wurden von den meisten Patienten gut

toleriert und waren zwischen den verschiedenen Alprostadil-Dosen vergleichbar.

Gelegentliche, jedoch potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen in klinischen Phase-3-Studien umfassten Schwindelgefühl, Bewusstlosigkeit (Synkope) und Hypotonie (2/459 (0,4 %), 6/1591 (0,4 %) und 6/1280 (0,5 %) unter den Dosierungen 100, 200 und 300 µg Alprostadil). Priapismus war zwar selten, wurde jedoch bei 1 Patienten (0,06 %) in den zwei 3-monatigen Studien beobachtet und bei 5 Patienten (0,4 %) in der > 6-monatigen Studie, davon 4 (0,3 %) in der 200 µg und 1 (0,1 %) in der 300 µg Alprostadil-Gruppe.

Die häufigsten arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse, über die von Partnerinnen während der placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien mit multipler Anwendung (3 Monate und > 6 Monate) berichtet wurde, waren leichtes bis mäßig starkes vorübergehendes vaginales Brennen oder Jucken, das sich innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach Einsetzen wieder zurückbildete. Es ist unbekannt, ob diese unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Vitaros oder mit der Wiederaufnahme des Geschlechtsverkehrs verbunden gewesen waren, welcher öfter stattfand bei Partnern unter aktiver Medikation.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die während der Anwendung von Vitaros am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind in **Tabelle 1** aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Priapismus (eine länger als 4 Stunden anhaltende Erektion) ist ein schwerwiegender Zustand, der umgehend von einem Arzt behandelt werden muss.

Siehe Tabelle 1

Spezielle Populationen

* Es gibt keine eindeutigen Hinweise, dass Alprostadil, abgesehen von seinen gefäßerweiternden Wirkungen, das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erhöht. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten mit zugrunde liegenden Erkrankungen/Risikofaktoren in Verbindung mit erhöhter sexueller/körperlicher Aktivität, die mit der Anwendung von Alprostadil in Zusammenhang steht, ein erhöhtes Risiko besteht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Hyperästhesie
Gefäßerkrankungen*	Gelegentlich	Schwindel Ohnmacht Hypotonie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Schmerzen in der Harnröhre
	Gelegentlich	Harnröhrenstenose Harnwegsentzündung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Brennen im Penis Penisschmerzen Peniserythem Schmerzen im Genitalbereich Beschwerden im Genitalbereich Erythem im Genitalbereich Verstärkte Erektion Pruritus im Genitalbereich Penisödem Balanitis Kribbeln im Penis Pochen im Penis Taubheit des Penis Bei Partnerinnen: Brennendes Gefühl im Vulvovaginalbereich Vaginitis
	Gelegentlich	Juckender Penis Ausschlag im Genitalbereich Skrotalschmerz Völlegefühl im Genitalbereich Übermäßige Steifheit Mangelnde Empfindsamkeit des Penis Anhaltende Erektion/Priapismus Bei Partnerinnen: Vulvovaginaler Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Schmerzen am Verabreichungsort

D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über eine behandlungsbedürftige Überdosierung von Vitaros wurde nicht berichtet. Eine Überdosierung von Vitaros führt möglicherweise zu Hypotonie, Ohnmacht, Schwindel, Penisschmerz und Priapismus, der eine permanente Verschlimmerung der erektilen Dysfunktion zur Folge haben kann. Patienten mit Verdacht auf Überdosierung, die derartige Symptome entwickeln, sollten ärztlich überwacht werden, bis die systemischen oder lokalen Symptome abgeklungen sind.

Sollte eine 4 oder mehr Stunden anhaltende Erektion auftreten, muss der Patient angewiesen werden, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Folgende Maßnahmen können ergriffen werden:

- Der Patient sollte auf dem Rücken oder auf der Seite liegen. Legen Sie für 2 Minuten einen Eisbeutel abwechselnd auf

die beiden oberen inneren Oberschenkel (dies kann einen Reflex zur Öffnung der Venenklappen auslösen). Falls der Patient darauf nach 10 Minuten nicht anspricht, ist diese Maßnahme abzubrechen.

- Falls diese Maßnahme unwirksam ist und die starke Erektion seit mehr als 6 Stunden anhält, sollte eine Penisaspiration durchgeführt werden. Unter aseptischen Bedingungen wird eine Butterflynadel (19–21 Gauge) in den Schwellkörper eingeführt und 20 bis 50 ml Blut abgesaugt. Das kann zu einer Abschwellung des Penis führen. Falls erforderlich, kann diese Maßnahme auf der anderen Penisseite wiederholt werden.
- Wenn diese Maßnahme auch nicht erfolgreich ist, wird die Injektion eines alpha-adrenergen Arzneimittels in den Schwellkörper empfohlen. Obwohl die übliche Kontraindikation bei intrapeniler Verabreichung eines Vasokonstriktors auf die Behandlung des Priapismus nicht zutrifft, ist bei Anwendung dieser Option Vorsicht

geboten. Während der Maßnahme sind Blutdruck und Puls kontinuierlich zu überwachen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, unkontrollierter Hypertonie, zerebraler Ischämie und bei Patienten geboten, die mit Monoaminoxidasehemmern behandelt werden. In letzterem Fall sollte eine Notfallausrüstung zur Beherrschung einer hypertensiven Krise vorhanden sein.

- Für die Injektion sollten eine Phenylephrin-Lösung mit 200 Mikrogramm/ml vorbereitet und 0,5 bis 1 ml dieser Lösung alle 5 bis 10 Minuten injiziert werden. Alternativ kann eine Adrenalin-Lösung mit 20 Mikrogramm/ml verwendet werden. Falls erforderlich, kann anschließend eine weitere Aspiration von Blut über dieselbe Butterflynadel erfolgen. Die maximale Dosis von Phenylephrin beträgt 1 mg bzw. von Adrenalin 100 Mikrogramm (5 ml der Lösung).
- Alternativ kann Metaminol verwendet werden, wobei zu bedenken ist, dass dabei über tödliche hypertensive Krisen berichtet wurde. Wenn das noch immer nicht zu einer Lösung des Priapismus führt, sollte der Patient umgehend einer chirurgischen Behandlung unterzogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei erektiler Dysfunktion
ATC Code: G04BE01

Wirkmechanismus

Alprostadil ist chemisch identisch mit Prostaglandin E₁, dessen Wirkungen eine Vasodilatation der Blutgefäße im erektilen Gewebe des Corpus cavernosum und einen Anstieg des arteriellen Blutflusses umfassen, wodurch eine Steifheit des Penis hervorgerufen wird.

Nach Anwendung von Vitaros kommt es innerhalb von 5 bis 30 Minuten zur Erektion. Alprostadil hat bei Männern eine kurze Halbwertszeit. Die Verbesserung der Erektion kann nach der Anwendung für 1 bis 2 Stunden anhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Vitaros wurde in zwei 12-wöchigen pivotalen Phase-3-Studien (100, 200 und 300 µg) bei Männern (n = 1651) mit erektiler Dysfunktion untersucht. In Bezug auf die mittlere Veränderung der ko-primären Endpunkte, d. h. der Domäne in Bezug auf die erektile Dysfunktion des IIEF-Scores (IIEF-EF), den mittleren prozentualen Erfolg bei der vaginalen Penetration (SEP-3) und den mittleren prozentualen Ejakulations-Erfolg (SEP-4), wurden statistisch signifikante (p < 0,001) Veränderungen im Vergleich zu Placebo beobachtet. Die mittlere Veränderung des IIEF-EF-Scores betrug für die Dosisstufen 100, 200 und 300 µg jeweils 1,6; 2,5 bzw. 2,4. Ebenso wurden Verbesserungen in Bezug auf die ko-primären Endpunkte des verbesserten Erfolgs bei der vaginalen Penetration (100 µg [2,9 %], 200 µg [5,1 %], 300 µg [7,2 %]) und beim Ejakulations-Erfolg (100 µg [7,0 %],

200 µg [13,8 %], 300 µg [9,1 %]) beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden in den Subpopulationen der Männer, die zuvor mit Phosphodiesterase-V-Hemmern (PDE-5) behandelt wurden, oder der Männer mit Diabetes, kardiologischen Anomalien, Zustand nach Prostektomie oder Hypertonie beobachtet. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Männern im Alter von ≤ 65 und > 65 Jahren beobachtet. Eine Post-hoc-Analyse zur Ansprechrate ergab, dass der prozentuale Anteil von Männern, die eine statistisch signifikante (p < 0,001) Verbesserung des IIEF-EF-Scores (≥ 4) berichteten, in den Dosisstufen 100, 200 und 300 µg 35 %, 39 % bzw. 38 %, im Vergleich zu 21 % unter Placebo betrug. In einer offenen klinischen Studie mit längerer Studiendauer führte die 300 µg-Dosis zu einer anhaltenden Verbesserung mit einer durchschnittlichen Veränderung des IIEF-EF-Scores von 6,67 im Vergleich zum Ausgangswert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit nach topischer Applikation wurde nicht ermittelt. In einer pharmakokinetischen Studie wurden Patienten mit erektiler Dysfunktion mit 100 mg Vitaros-Creme in Dosen von 100, 200 und 300 Mikrogramm Alprostadil behandelt. Die Plasmakonzentrationen von PGE₁ und seinem Metaboliten PGE₀ waren bei den meisten Probanden zu den meisten Zeitpunkten der Blutentnahme nach der Anwendung niedrig oder nicht nachweisbar und die pharmakokinetischen Parameter konnten nicht beziffert werden. Die C_{max}- und AUC-Werte von 15-Keto-PGE₀ waren niedrig und zeigten einen geringeren als den dosisproportionalen Anstieg über den Dosisbereich von 100 bis 300 Mikrogramm. Die maximalen Plasmakonzentrationen von 15-Keto-PGE₀ wurden innerhalb von 1 Stunde nach der Anwendung erreicht.

Siehe Tabelle 2

Verteilung

Nach dem Auftragen der Creme auf Meatus und Glans penis wird Alprostadil über Kolateralgefäße rasch vom Corpus spongiosum und Corpus cavernosum aufgenommen. Der Rest dringt über Venen des Corpus spongiosum in den venösen Beckenkreislauf.

Biotransformation

Nach topischer Applikation wird PGE₁ lokal rasch durch enzymatische Oxidation der 15-Hydroxylgruppe zu 15-Keto-PGE₁ meta-

bolisiert. 15-Keto-PGE₁ besitzt nur 1–2 % der biologischen Aktivität von PGE₁ und wird rasch zu dem häufigsten inaktiven Metaboliten 13,14-Dihydro-15-Keto-PGE₁ abgebaut, der primär über die Nieren und die Leber eliminiert wird.

Elimination

Nach intravenöser Applikation von Tritium-markiertem Alprostadil beim Mann verschwindet die markierte Substanz bereits in den ersten 10 Minuten aus dem Blut und nach 1 Stunde wird nur ein geringer Prozentsatz der Radioaktivität im Blut wiedergefunden. Die Metaboliten von Alprostadil werden primär über die Nieren ausgeschieden, wobei etwa 90 % der intravenös verabreichten Dosis innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe mit dem Urin eliminiert werden. Der Rest wird mit den Fäzes ausgeschieden. Es gibt keine Hinweise auf eine Gewebere-tention von Alprostadil oder seinen Metaboliten nach intravenöser Gabe.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen

Patienten mit Lungenkrankheiten

Bei Patienten mit Lungenkrankheiten kann die Fähigkeit zur Ausscheidung des Arzneimittels reduziert sein. Bei Patienten mit Schocklunge (Adult Respiratory Distress Syndrome; ARDS) war die pulmonale Ex-traktion von venös verabreichtem PGE₁ im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit normaler Lungenfunktion um etwa 15 % vermindert.

Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Vitaros wurde nicht untersucht. Pharmakokinetische Studien an Partnerinnen wurden nicht durchgeführt.

Ältere Patienten sowie Kinder und Jugendliche

Der Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von topisch verabreichtem Alprostadil wurde nicht untersucht. Vitaros ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren indiziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alprostadil, Dodecyl(N,N-dimethyl-DL-alaninat)-hydrochlorid (DDAIP) und Vitaros (mit-samt DDAIP) haben kein genotoxisches Potenzial gezeigt.

Studien zum kanzerogenen Potenzial von Alprostadil oder Vitaros wurden nicht durchgeführt. Beurteilungen der Kanzerogenität des Hilfsstoffs DDAIP ergaben nach topischer Verabreichung an Mäuse und sub-

Tabelle 2: Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von 15 Keto-PGE₀

Parameter	Placebo (n = 5)	Vitaros 100 Mikrogramm (n = 5)	Vitaros 200 Mikrogramm (n = 5)	Vitaros 300 Mikrogramm (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 ist die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve von Zeitpunkt 0 bis Stunde 24.
^b Nur von 1 Probanden waren Daten zur Schätzung der Halbwertszeit verfügbar.
^c Nur 3 Probanden hatten ausreichende Daten zur Schätzung der Halbwertszeit.
SD = Standardabweichung

kutaner Verabreichung an Ratten keine Tumorbildung. In dem transgenen Tg.AC-Mausmodell induzierte die Gabe von DDAIP in einer Konzentration von 1,0 % und 2,5 % bei weiblichen bzw. männlichen Tieren Papillome. Dieser Effekt ist wahrscheinlich für den Menschen nicht relevant, da er vermutlich durch Reizung hervorgerufen wurde.

Alprostadil hat keinen Einfluss auf die Anzahl oder Morphologie der Spermien. Der Hilfsstoff DDAIP verursachte jedoch bei lokaler Verabreichung an Kaninchen in einer Konzentration von 5 % eine Atrophie der Hodenkanälchen. Eine direkte spermatotoxische Wirkung von DDAIP konnte nicht getestet werden. Deshalb ist die Relevanz für eine möglicherweise verminderte männliche Fertilität beim Menschen nicht bekannt. Bei Ratten hatte subkutan verabreichtes DDAIP keinen Einfluss auf die Fertilität.

Alprostadil hat sich als embryotoxisch (vermindertes fetales Gewicht) erwiesen, wenn es trächtigen Ratten als subkutaner Bolus in niedrigen Dosen verabreicht wurde. Höhere Dosen führten zu vermehrten Resorptionen, verminderter Anzahl lebender Feten, erhöhter Inzidenz von viszeralen und skelettalen Veränderungen und Missbildungen sowie zu maternaler Toxizität. Die intravaginale Verabreichung von PGE₂ an trächtige Kaninchen hatte keine schädlichen Auswirkungen auf den Feten.

Studien zur Reproduktionstoxizität von DDAIP wurden nach subkutaner Verabreichung an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Bei Ratten wurden keine Auswirkungen beobachtet, aber bei Kaninchen wurde in hohen Dosen Fetotoxizität einschließlich vermehrter Missbildungen festgestellt, die wahrscheinlich Folge maternaler Toxizität war. Bei Ratten zeigte sich kein Einfluss auf die postnatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gereinigtes Wasser
Ethanol
Ethylododecanoat
Guar (Ph. Eur.)
Dodecyl(N,N-dimethyl-DL-alanin)-hydrochlorid
Kaliumdihydrogenphosphat (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Phosphorsäure 85 % (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

12 Monate

Nach dem Öffnen sofort verwenden und nicht verbrauchte Reste entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.

Ungeöffnete Beutel können vom Patienten bis zu 3 Tage vor der Anwendung außerhalb

des Kühlschranks bei einer Temperatur unter 25 °C gelagert werden. Falls das Arzneimittel bis zum Ablauf dieser Zeit nicht verwendet wurde, muss es entsorgt werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vitaros wird in einzelnen Beuteln bereitgestellt, die je 1 Einzeldosisbehältnis enthalten. Das Einzeldosisbehältnis ist ein Behältnis, das aus einem Kolben, einem Zylinder und einer Schutzkappe besteht. Jedes Einzeldosisbehältnis befindet sich in einem Schutzbeutel.

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 100 mg Creme und dient zum Auftragen der Creme.

Vitaros ist in Packungen mit 4 Einzeldosisbehältnissen erhältlich. Die Beutel bestehen aus Aluminiumfolie/Laminat.

Die Bestandteile des Einzeldosisbehältnisses sind Polypropylen und Polyethylen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Jedes Behältnis ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

The Simple Pharma Company Limited
Ground Floor, 71 Lower Baggot St
Dublin D02 P593
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

91865.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

09. März 2016/29. Juni 2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende E-Mail-Adresse: contact@simplepharma.company

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt