

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vytaros 3 mg/g crème

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke container met enkelvoudige dosis bevat 300 microgram alprostadil in 100 mg crème.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Crème.

Vytaros is een witte tot gebroken witte crème.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van mannen  $\geq 18$  jaar met erectiele disfunctie. Dit is het onvermogen een adequate erectie te krijgen of te handhaven die voldoende is voor geslachtsgemeenschap.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Vytaros wordt aangebracht op de top van de penis.

#### **Dosering**

Vytaros dient indien nodig te worden gebruikt om een erectie te krijgen. Elke container met enkelvoudige dosis Vytaros is uitsluitend voor eenmalig gebruik en moet na gebruik op juiste wijze worden weggegooid. Het effect is binnen 5 tot 30 minuten na aanbrengen merkbaar. Het effect houdt ongeveer 1 tot 2 uur aan. De daadwerkelijke duur varieert echter per patiënt. Voorafgaand aan het zelf aanbrengen dient elke patiënt door een professionele zorgverlener te worden geïnstrueerd over de juiste wijze van aanbrengen van Vytaros. De maximale gebruiksfrequentie is niet vaker dan 2-3 maal per week en slechts eenmaal per 24 uur.

De aanvangsdosis dient te worden aanbevolen door een arts. Met name voor patiënten met ernstige erectiele disfunctie, comorbiditeit of falen van PDE-5-remmers kan een aanvangsdosis van 300 mcg worden overwogen. De patiënten die de 300mcg-dosis niet verdragen vanwege de lokale bijwerkingen, kunnen naar de lagere 200mcg-dosis worden getitreerd.

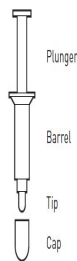
Patiënten dienen te worden geïnstrueerd over de juiste wijze van aanbrengen.

#### **Wijze van toediening**

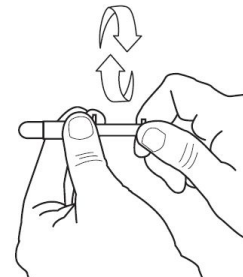
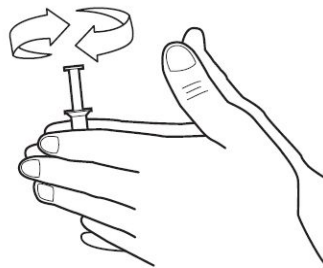
Het wordt aanbevolen om te urineren voordat u het geneesmiddel aanbrengt. Nadat u de dop verwijderd hebt, brengt u binnen de 5 tot 30 minuten vóór de poging tot geslachtsgemeenschap de volledige inhoud van Vytaros aan in de opening op de top van de penis (meatus) volgens onderstaande instructies:

- 1) Was de handen alvorens Vytaros aan te brengen. Neem de container met enkelvoudige dosis uit het zakje door de verzegeling vanaf het midden van de bovenrand helemaal naar beneden open te scheuren. Neem de container met enkelvoudige dosis (zie figuur 1) uit het zakje. Bewaar het zakje om later de container met enkelvoudige dosis weg te gooien.

- 2) Breng de inhoud van de container met enkelvoudige dosis op kamertemperatuur door de container tussen uw handen heen en weer te rollen (zie figuur 2). U kunt deze stap vermijden als u het zakje vooraf uit de koelkast genomen hebt (binnen de tijdslimieten zoals vermeld in rubriek 6.4 “Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren”) en de inhoud al op kamertemperatuur is.
- 3) Draai de plunjer enkele keren om er zeker van te zijn dat deze gemakkelijk glijdt (zie figuur 3). Verwijder vervolgens de dop van de punt van de container met enkelvoudige dosis.



plunjer  
cilinder  
punt  
dop



**Figuur 1**

**Figuur 2**

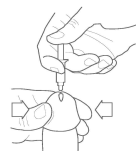
**Figuur 3**

- 4) Neem de top van de penis met één hand vast, en knijp voorzichtig om de opening op de top van de penis wijder te maken terwijl u de penis verticaal houdt (zie figuur 4). (Opgelet: Als u niet besneden bent, trek dan eerst de voorhuid terug en houd deze vast alvorens de opening op de top van de penis wijder te maken.)
- 5) Houd de cilinder van de container met enkelvoudige dosis tussen uw vingers en, **zonder deze in de penis te plaatsen** (zie figuur 5), plaatst u de punt van de container zo dicht mogelijk bij de opening op de top van de penis om de crème in de urinebuis te laten binnendringen. Denk eraan om alle crème uit de container met enkelvoudige dosis te duwen. Druk de plunjer met uw duim of vinger langzaam maar stevig naar beneden tot alle crème in de opening op de top van de penis en in de urinebuis ingebracht is.  
**Opgelet:** Hoewel het belangrijk is dat alle crème in de urinebuis binnendringt, **mag de punt van de container met enkelvoudige dosis niet in de opening op de top van de penis worden geplaatst.**
- 6) Houd de penis ongeveer 30 seconden verticaal om de crème te laten binnendringen. Waarschijnlijk past aanvankelijk niet alle crème in de opening op de top van de penis. Overtollige crème die rond de opening op de top van de penis achterblijft, moet met de vingertop in de opening worden geduwd (zie figuur 6). Gebruik geen tweede container met enkelvoudige dosis als compensatie voor crème die niet in de opening op de top van de penis ingebracht is. Urineer niet meteen na aanbrenging omdat het geneesmiddel er vóór zijn werking riskeert uit te komen.
- 7) Denk eraan dat elke dosis Vytaros voldoende is voor slechts eenmalig gebruik. Plaats de dop terug op de punt van de container met enkelvoudige dosis en stop het in het geopende zakje. Vouw het zakje dicht en gooi het weg in overeenstemming met de lokale vereisten.
- 8) Vytaros kan irriterend voor de ogen zijn. Was de handen na aanbrenging van Vytaros.



Knijp voorzichtig om de opening wijder te maken.

**Figuur 4**



Breng crème in de opening in.

**Figuur 5**



Duw overtollige crème in de opening.

**Figuur 6**

### 4.3 Contra-indicaties

Vytoros mag niet worden gebruikt bij patiënten:

- met een overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- met onderliggende aandoeningen zoals orthostatische hypotensie, myocardinfarct en syncope;
- met aandoeningen die hen vatbaar maken voor priapisme, zoals sikkelcelanemie of aanleg voor sikkelcelziekte, trombocytemie, polycytemie, multipel myeloom of leukemie;
- met een abnormale anatomie van de penis zoals ernstige hypospadie, met een anatomische misvorming van de penis zoals curvatuur, en met urethritis en balanitis (ontsteking/infectie van de glans van de penis);
- die gevoelig zijn voor veneuze trombose of patiënten met een hyperviscositeitssyndroom en dus met een verhoogd risico van priapisme (stijve erectie van 4 uur of langer);
- voor wie seksuele activiteit wordt afgeraden, bijvoorbeeld mannen met een instabiele cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening;
- Vytoros mag niet worden gebruikt voor geslachtsgemeenschap met een vrouw die zwanger kan worden, tenzij een condoom wordt gebruikt.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Lokale effecten

Bij gebruik van Vytoros werden soms aanhoudende erecties van > 4 uur (priapisme) gezien (zie rubriek 4.8). Als er sprake is van priapisme, dient de patiënt onmiddellijk een arts te raadplegen. Als priapisme niet direct wordt behandeld, kan dit resulteren in beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van de potentie.

Bij dosering in fase 3-studies zijn bij een klein percentage patiënten symptomatische hypotensie (duizeligheid) en syncope opgetreden (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen ervoor gewaarschuwd te worden activiteiten zoals autorijden of gevaarlijke taken te vermijden, waarbij letsel kan optreden als na gebruik van Vytoros hypotensie of syncope optreedt.

Alvorens een behandeling met Vytoros te starten, moeten te behandelen oorzaken van erectiele disfunctie met behulp van geschikte diagnostische methoden worden uitgesloten.

Ook mogen patiënten met onderliggende aandoeningen zoals orthostatische hypotensie, myocardinfarct en syncope Vytoros niet gebruiken (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”). Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een neurologische aandoening of ruggenmergletsel in de voorgeschiedenis.

De farmacokinetiek van Vytoros is niet formeel onderzocht bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie. Voor deze populaties moet vanwege een verstoord metabolisme mogelijk de dosis worden verlaagd.

#### Algemene voorzorgen

Vytoros moet volgens bovenstaande instructies worden aangebracht. Onbedoelde intra-urethrale blootstelling kan resulteren in een branderig of tintelend gevoel en pijn in de penis. Herhaalde langdurige intra-urethrale blootstelling aan Vytoros is onbekend.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat Vytoros geen bescherming biedt tegen de overdracht van seksueel overdraagbare aandoeningen. Patiënten en partners die Vytoros gebruiken, moeten worden geïnformeerd over de beschermende maatregelen die nodig zijn om de overdracht te vermijden van seksueel overdraagbare agentia, waaronder het humane immuundeficiëntievirus (hiv).

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen hun patiënten aan te moedigen de seksuele partners te informeren over het gebruik van Vytoros. Bij partners van gebruikers van Vytoros kunnen zich bijwerkingen voordoen, waaronder het vaakst vaginale irritatie. Om die reden wordt het gebruik van een condoom aanbevolen.

De effecten van Vytoros op de orale of anale slijmvliezen zijn niet onderzocht. Voor orale seks (fellatio) of anale seks moet een condoom worden gebruikt.

Vytoros heeft geen anticonceptieve eigenschappen. Paren die Vytoros gebruiken, wordt geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken als de vrouwelijke partner zwanger kan worden.

Er is geen informatie bekend over de effecten van alprostadil op een vroege zwangerschap in de concentratie die de vrouwelijke partners binnenkrijgen. Tijdens geslachtsgemeenschap met vrouwen die zwanger kunnen worden, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven moet een condoom worden gebruikt.

Alleen condooms op basis van latex zijn onderzocht samen met het gebruik ervan en andere materialen kunnen het mogelijke risico op beschadiging van het condoom niet uitsluiten.

Dit geneesmiddel bevat 5 mg alcohol (ethanol) per elke dosis van 100 mg, wat equivalent is aan 50 mg/g (5 % w/w). Het kan een brandend gevoel geven op geïrriteerde huid.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen farmacokinetisch of farmacodynamisch onderzoek naar interacties met Vytoros uitgevoerd. Op basis van de aard van het metabolisme (zie rubriek 5.2 “Farmacokinetische eigenschappen”) worden interacties tussen geneesmiddelen onwaarschijnlijk geacht.

Effect van interactie

De veiligheid en werkzaamheid van Vytoros in combinatie met andere behandelingen voor erectiele disfunctie, met name de behandeling met fosfodi-esterase-5-remmers (PDE-5) of sildenafil, tadalafil en vardenafil, zijn niet onderzocht. Om die reden mag Vytoros niet worden gebruikt in combinatie met PDE-5-remmers. Aangezien zowel Vytoros als PDE-5-remmers cardiovasculaire effecten hebben, kan een additief verhoogd cardiovasculair risico niet worden uitgesloten.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd voor Vytoros in combinatie met penisimplantaten of gladdespierrelaxantia zoals papaverine en geneesmiddelen die worden gebruikt om een erectie te induceren, zoals alfablokkers (bijv. intracavernosale fentolamine, thymoxamine). Bij gebruik in combinatie bestaat er een risico van priapisme (pijnlijke, langdurige, abnormale erectie).

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd voor Vytoros in combinatie met sympathomimetica, decongestiva en eetlustonderdrukkers. Bij gebruik in combinatie kan het effect van alprostadil verminderd zijn (remming door geneesmiddelinteractie).

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd voor Vytoros in combinatie met anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers. Bij gebruik in combinatie kan er sprake zijn van een verhoogd risico van urethrale bloeding, hematurie.

Patiënten, met name oudere patiënten, die gelijktijdig worden behandeld met antihypertensiva en vasoactieve geneesmiddelen, kunnen een verhoogd risico van hypotensie vertonen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Vytoros bij zwangere vrouwen. De indirecte blootstelling aan alprostadil bij vrouwen is waarschijnlijk laag.

Uit gegevens bij dieren over hogere doses alprostadil blijkt reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Zwangere vrouwen mogen niet worden blootgesteld aan Vytoros.

##### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of indirecte blootstelling aan alprostadil via Vytoros tot een aanzienlijke uitscheiding in de moedermelk leidt. Het wordt niet aanbevolen om Vytoros te gebruiken in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

##### **Vruchtbaarheid**

Bij mannelijke konijnen werd na herhaalde dosering atrofie van de tubuli seminiferi in de testes waargenomen. Het is niet bekend of Vytoros een effect heeft op de mannelijke vruchtbaarheid bij de mens.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Omdat duizeligheid en syncope (flauwvallen) zelden zijn gemeld in klinische onderzoeken met Vytaros, moeten patiënten activiteiten zoals autorijden of gevaarlijke taken vermijden, waarbij letsel kan optreden als er binnen 1 tot 2 uur na aanbrengen van Vytaros syncope optreedt.

#### 4.8 Bijwerkingen

De vaakst voorkomende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken door patiënten werden gemeld, waren kortstondige lokale urogenitale reacties op of in de nabijheid van de aanbrengingsplaats, zoals branderigheid, pijn, jeuk, tintelingen en erytheem van de penis na aanbrengen, die een lichte tot matige intensiteit hadden, kortstondig waren en 1 tot 2 uur aanhielden. Deze lokale bijwerkingen werden door de meeste patiënten goed verdragen en waren vergelijkbaar per dosis alprostadil.

Soms voorkomende, maar potentieel ernstige bijwerkingen in klinische fase 3-onderzoeken waren onder meer duizeligheid, flauwvallen (syncope) en hypotensie (respectievelijk 2/459 (0,4%), 6/1591 (0,4%) en 6/1280 (0,5%) in doses van 100, 200 en 300 mcg alprostadil). Priapisme, hoewel zelden voorkomend, werd tijdens de twee onderzoeken van 3 maanden slechts bij 1 patiënt gezien (0,06%) en in het onderzoek van > 6 maanden bij slechts 5 patiënten (0,4%), van wie 4 (0,3%) in de groep van 200 mcg alprostadil en 1 (0,1%) in de groep van 300 mcg alprostadil.

Tijdens placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken met meervoudig gebruik (3 maanden en > 6 maanden) was de vaakst gemelde geneesmiddelgerelateerde bijwerking door vrouwelijke partners een kortstondig, licht tot matig branderig gevoel of jeuk in de vagina, wat binnen 1 tot 2 uur na aanvang verdween. Het is niet bekend of deze bijwerkingen gerelateerd zijn aan het geneesmiddel Vytaros of aan het hervatten van de geslachtsgemeenschap, wat vaker voorkwam bij partners die het geneesmiddel actief gebruikten.

#### **In een tabel ondergebrachte lijst met bijwerkingen**

De vaakst gemelde bijwerkingen van de behandeling met Vytaros staan in onderstaande tabel. (zeer vaak:  $\geq 1/10$ ; vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; soms:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; zelden:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ; zeer zelden:  $< 1/10\ 000$ )

Priapisme (een erectie die langer dan 4 uur aanhoudt) is een ernstige aandoening die onmiddellijk door een arts moet worden behandeld.

**Tabel 1 Bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hyperesthesie
Bloedvataandoeningen*	Soms	Duizeligheid Syncope Hypotensie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
Skeletspier- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urethrale pijn
	Soms	Urethrale stenose Urineweginfectie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Branderig gevoel in de penis Pijn in de penis Erytheem van de penis Genitale pijn Genitaal ongemak Genitaal erytheem Toegenomen erectie

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Frequentie	Bijwerking
		Genitale pruritus Oedeem van de penis Balanitis Tintelend gevoel in de penis Kloppend gevoel in de penis Gevoelloosheid van de penis  <u>Bij vrouwelijke partners:</u> Vulvovaginaal branderig gevoel Vaginitis
	Soms	Jeuk aan de penis Genitale huiduitslag Pijn in het scrotum Een vol gevoel in de genitaliën Overmatige stijfheid Geen gevoel in de penis Aanhoudende erectie/priapisme  <u>Bij vrouwelijke partners:</u> Vulvovaginale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Pijn op de aanbrengingsplaats

### Speciale populaties

\* Er is geen duidelijke aanwijzing dat alprostadil het risico van cardiovasculaire voorvallen vergroot, behalve dan de vasodilatatieve effecten, maar het kan niet worden uitgesloten dat patiënten met onderliggende aandoeningen/risicofactoren een verhoogd risico hebben in combinatie met de toegenomen seksuele/fysieke activiteit die is gerelateerd aan het gebruik van alprostadil (zie rubriek 4.3 en 4.4)

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie

Postbus 97, B-1000 Brussel, Madou

website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) – e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### **4.9 Overdosering**

Met Vytaros is geen overdosering gemeld die behandeling noodzakelijk maakte. Overdosering met Vytaros kan resulteren in hypotensie, syncope, duizeligheid, pijn in de penis en mogelijk priapisme (stijve erectie die > 4 uur aanhoudt). Priapisme kan resulteren in een permanente verslechtering van de erectiele functie. Patiënten met een vermoedelijke overdosis die deze symptomen ontwikkelen, moeten onder medisch toezicht blijven tot de systemische of lokale symptomen zijn verdwenen.

Indien een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, moet de patiënt worden geadviseerd een arts te raadplegen. De volgende handelingen kunnen worden uitgevoerd:

- De patiënt dient op de rug of op de zij te liggen. Plaats een ijszak twee minuten lang afwisselend hoog op de binnenzijde van elk dijbeen (hierdoor kunnen de veneuze kleppen zich reflexmatig openen). Als er na 10 minuten geen reactie optreedt, moet de behandeling worden gestaakt.

- Als deze behandeling niet effectief is en de stijve erectie al langer dan 6 uur aanhoudt, moet aspiratie van de penis worden uitgevoerd. Breng met een aseptische techniek een 19-21 gauge vlindernaald in het corpus cavernosum in en aspireer 20-50 ml bloed. Hierdoor kan de penis verslappen. Indien nodig, kan de procedure worden herhaald aan de andere zijde van de penis.
- Als deze behandeling nog steeds niet succesvol blijkt, wordt een intracaverneuze injectie met  $\alpha$ -adrenerge medicatie aanbevolen. Hoewel de gebruikelijke contra-indicatie voor het toedienen van een vaatvernauwend middel in de penis niet van toepassing is bij de behandeling van priapisme, dient deze optie met voorzichtigheid te worden toegepast. Tijdens de procedure moeten de bloeddruk en de hartslag voortdurend worden gecontroleerd. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij patiënten met coronaire hartziekte, oncontroleerbare hypertensie, cerebrale ischemie en bij patiënten die monoamineoxidaseremmers gebruiken. In het laatste geval moet de instelling voorbereid zijn op het behandelen van een hypertensieve crisis.
- Er moet een fenylefrineoplossing van 200 microgram/ml worden bereid en elke 5-10 minuten moet 0,5 tot 1,0 ml van de oplossing worden geïnjecteerd. Ook kan een adrenalineoplossing van 20 microgram/ml worden gebruikt. Indien nodig, kan dit worden gevolgd door verdere aspiratie van bloed via dezelfde vlindernaald. De maximale dosis fenylefrine is 1 mg, of voor adrenaline 100 microgram (5 ml van de oplossing).
- Als alternatief kan metaraminol worden gebruikt, maar opgemerkt dient te worden dat fatale hypertensieve crises zijn gemeld. Als dit alles geen oplossing biedt voor het priapisme, dient de patiënt onmiddellijk te worden doorverwezen voor chirurgische behandeling.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

**Farmacotherapeutische groep:** Geneesmiddelen die worden gebruikt voor erectiele disfunctie  
ATC-code: G04BE01

**Werkingsmechanisme:** Alprostadil is chemisch identiek aan prostaglandine E<sub>1</sub> met als werking vasodilatatie van de bloedvaten in het erectiele weefsel van de corpora cavernosa en toename van de bloedstroom in de arteria cavernosa, waardoor de penis stijf wordt.

Na aanbrengen van Vytaros zal de erectie binnen de 5 tot 30 minuten aanvangen. Alprostadil heeft bij de man een korte halfwaardetijd en verbetering van de erectie kan 1 tot 2 uur na aanbrengen aanhouden.

**Klinische werkzaamheid en veiligheid:** De werkzaamheid van Vytaros (100, 200 en 300 mcg) is geëvalueerd in twee centrale fase 3-studies bij mannen (n = 1651) met erectiele disfunctie gedurende een periode van 12 weken. Er werden statistisch significante ( $p < 0,001$ ) veranderingen ten opzichte van placebo waargenomen voor de gemiddelde verandering in de coprimaire eindpunten, d.w.z. het erectiele functiedomein van de IIEF-score (IIEF-EF), het gemiddelde percentage van een geslaagde vaginale penetratie (SEP-3) en het gemiddelde percentage van een geslaagde ejaculatie (SEP-4). De gemiddelde verandering in de IIEF-EF-score was 1,6, 2,5 en 2,4 voor respectievelijk de doseringssterktes van 100, 200 en 300 mcg. Er werden eveneens verbeteringen gezien in de coprimaire eindpunten van een stijging van geslaagde vaginale penetratie (100 mcg [2,9%], 200 mcg [5,1%], 300 mcg [7,2%]) en van geslaagde ejaculatie (100 mcg [7,0%], 200 mcg [13,8%], 300 mcg [9,1%]). Soortgelijke resultaten werden gezien in de subpopulatie mannen die eerder waren behandeld met een fosfodi-esterase-type-V-remmer (PDE-5i) of mannen met diabetes, een hartafwijking, postprostatectomie of hypertensie. De resultaten voor mannen  $\leq 65$  en  $> 65$  jaar waren vergelijkbaar. Uit een post-hocresponderanalyse bleek dat het percentage mannen dat een statistisch significante ( $p < 0,001$ ) verbetering in de IIEF-EF-score ( $\geq 4$ ) meldde, 35%, 39% en 38% bedroeg vergeleken met placebo (21%) voor respectievelijk de doseringssterktes 100, 200 en 300 mcg. In een klinisch open-labelonderzoek met een langere looptijd resulteerde de dosis van 300 mcg in een aanhoudende verbetering met een gemiddelde verandering van 6,67 in de IIEF-EF-score ten opzichte van de baseline.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

**Absorptie:** Er werd geen absolute biologische beschikbaarheid via de topische route bepaald. In een farmacokinetisch onderzoek werden patiënten met erectiele disfunctie behandeld met 100 mg Vytaros-crème, in doses van 100, 200 en 300 mcg alprostadil. De plasmaconcentratie van PGE1 en zijn metaboliet PGE0 waren bij de meeste patiënten op de meeste bloedafnametijdstippen na toediening laag of niet detecteerbaar en er kon geen schatting worden gemaakt van de farmacokinetische parameters. De C<sub>max</sub>-waarden en AUC-waarden van 15-keto-PGE<sub>0</sub> waren laag en vertoonden een lagere dan de dosisproportionele stijging in het dosisbereik van 100-300 mcg. De maximale plasmaconcentraties van 15-keto-PGE<sub>0</sub> werden binnen één uur na aanbrenging bereikt.

**Tabel 2 Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters voor 15-keto-PGE<sub>0</sub>**

Parameter	Placebo (N = 5)	Vytaros 100 mcg (N = 5)	Vytaros 200 mcg (N = 5)	Vytaros 300 mcg (N = 5)
AUC <sup>a</sup> (pg*h/ml)	388 (256)	439 (107)	504 (247)	960 (544)
C <sub>max</sub> (pg/ml)	23 (19)	202 (229)	120 (103)	332 (224)
T <sub>max</sub> (h)	6 (8)	0,6 (0,4)	1 (0,7)	0,7 (0,3)
T <sub>1/2</sub> (h)	4 (--) <sup>b</sup>	5 (3)	3 (1) <sup>c</sup>	6 (6)

<sup>a</sup> AUC is het gebied onder de plasmaconcentratiecurve vanaf tijdstip nul tot uur 24.  
<sup>b</sup> Slechts 1 patiënt had voldoende gegevens voor een schatting van de halfwaardetijd.  
<sup>c</sup> Slechts 3 patiënten hadden voldoende gegevens voor een schatting van de halfwaardetijd.  
SD = standaarddeviatie

**Distributie:** Na het aanbrengen van alprostadil op de meatus en glans van de penis wordt alprostadil snel geabsorbeerd in het corpus spongiosum en de corpora cavernosa via collaterale bloedvaten. Het restant komt via de bloedvaten die het corpus spongiosum draineren, in de veneuze circulatie van het bekken.

**Biotransformatie:** Na topisch aanbrengen wordt PGE1 door enzymatische oxidatie van de 15-hydroxylgroep snel lokaal gemetaboliseerd tot 15-keto-PGE1. 15-keto-PGE1 behoudt slechts 1-2% van de biologische activiteit van PGE1 en wordt snel gereduceerd tot de meest overvloedige inactieve metaboliet, 13,14-dihydro-15-keto-PGE, die voornamelijk door de nieren en lever wordt uitgescheiden.

**Eliminatie:** Na intraveneuze toediening van met tritium gelabeld alprostadil bij de man verdwijnt het gelabelde geneesmiddel snel, binnen de eerste 10 minuten, uit het bloed en blijft er na 1 uur slechts een laag niveau radioactiviteit in het bloed. De metabolieten van alprostadil worden voornamelijk door de nieren uitgescheiden, waarbij ongeveer 90% van de intraveneus toegediende dosis binnen 24 uur na toediening in de urine wordt uitgescheiden. Het restant wordt in de feces uitgescheiden. Er zijn na intraveneuze toediening geen aanwijzingen voor retentie in het weefsel van alprostadil of zijn metabolieten.

### Farmacokinetiek bij speciale populaties:

**Longaandoeningen:** Patiënten met een longaandoening zijn mogelijk minder goed in staat het geneesmiddel te klaren. Bij patiënten met het ademhalingsnoodsyndroom bij volwassenen was de pulmonale extractie van intraveneus toegediend PGE1 met ongeveer 15% verminderd, vergeleken met een controlegroep patiënten met een normale respiratoire functie.

**Geslacht:** De effecten van geslacht op de farmacokinetiek van Vytaros zijn niet onderzocht en er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij vrouwelijke partners.

**Ouderen, kinderen:** De effecten van leeftijd op de farmacokinetiek van topisch aangebrachte alprostadil zijn niet onderzocht. Vytaros is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen of bij personen jonger dan 18 jaar.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Alprostadil, DDAIP en Vytaros (inclusief DDAIP) vertonen geen genotoxisch potentieel. Er is geen carcinogeniciteitsonderzoek met alprostadil of Vytaros uitgevoerd. Uit



carcinogeniciteitsonderzoek met de hulpstof DDAIP is na topisch aanbrengen bij muizen en subcutane toediening bij ratten geen tumorvorming gebleken. In het transgene muizenmodel Tg.AC induceerde gebruik van DDAIP in een concentratie van 1,0% en 2,5% papillomen bij respectievelijk vrouwtjes- en mannetjesmuizen. Aangezien dit effect waarschijnlijk werd veroorzaakt door irritatie, is dit waarschijnlijk niet relevant voor mensen.

Alprostadil heeft geen effect op de spermatelling of -morfologie. De hulpstof DDAIP veroorzaakte na lokaal aanbrengen in een concentratie van 5% bij konijnen echter wel atrofie van de tubuli seminiferi in de testes. Een direct spermatoxisch effect van DDAIP kon niet worden getest en de relevantie voor een mogelijk verminderde mannelijke vruchtbaarheid bij de mens is derhalve onbekend. Subcutaan toegediend DDAIP bij ratten had geen effect op de vruchtbaarheid.

Alprostadil is embryotoxisch (verlaagd foetaal gewicht) gebleken wanneer toegediend als subcutane bolus aan zwangere ratten in een lage dosis. Een hogere dosis resulteerde in toegenomen resorptie, verlaagd aantal levende foetussen, toegenomen incidentie van variaties en misvormingen van organen en skelet, en maternale toxiciteit. Intravaginale toediening van PGE1 aan zwangere konijnen resulteerde niet in schade bij de foetus.

Na subcutane toediening aan konijnen en ratten werden reproductietoxiciteitsonderzoeken voor DDAIP uitgevoerd. Bij hoge doses werden er geen effecten gezien bij ratten, maar bij konijnen werd foetotoxiciteit waaronder toegenomen misvormingen gezien, wat waarschijnlijk het gevolg was van maternale toxiciteit. Bij ratten waren er geen effecten op de postnatale ontwikkeling zichtbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Gezuiverd water  
Ethanol, watervrij  
Ethyllauraat  
Hydroxypropylguargom  
Dodecyl-2-N,N-dimethylaminopropionaat hydrochloride  
Kaliumdiwaterstoffosfaat  
Natriumhydroxide, voor pH-bijstelling  
Fosforzuur, voor pH-bijstelling

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

12 maanden  
Direct gebruiken na opening. Ongebruikt middel weggooien.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Ongeopende zakjes kunnen door de patiënt buiten de koelkast worden bewaard, bij een temperatuur beneden 25°C gedurende maximaal 3 dagen voorafgaand aan gebruik. Aan het einde van deze periode dient het product te worden weggegooid als het niet is gebruikt.

Bewaren in het oorspronkelijke zakje ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Vytaros wordt geleverd in afzonderlijke zakjes die elk één (1) container met enkelvoudige dosis bevatten. De container met enkelvoudige dosis is een container bestaande uit een plunjer, cilinder en beschermdop, geleverd in een beschermzakje. Elke container met enkelvoudige dosis bevat 100 mg crème en functioneert tegelijkertijd als applicator. Vytaros is verkrijgbaar in kartonnen dozen met vier (4) containers met enkelvoudige dosis. De zakjes zijn gemaakt van aluminiumfolie/laminaat. De onderdelen van de container zijn gemaakt van polypropyleen en polyethyleen.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Elke container is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

The Simple Pharma Company Limited, Ground Floor, 71 Lower Baggot Street, Dublin D02 P593, Ireland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE474871

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

05/2015 – 05/2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 05/2023