

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Vytaros przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Zaburzenia wzwodu to trwała lub nawracająca niezdolność uzyskania i (lub) utrzymania wzwodu prącia, wystarczającego do odbycia stosunku płciowego. Zaburzenia wzwodu mają negatywny wpływ zarówno na przeżycia seksualne, jak i samopoczucie emocjonalne, i dotyczą ludzi w różnym wieku (Becher 2004). Chorobowość zaburzeń wzwodu (odsetek populacji, u którego występuje choroba) wynosi mniej niż 10% u mężczyzn w wieku poniżej 50 lat oraz powyżej 20% u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat. Czynnikiem ryzyka zaburzeń wzwodu są wiek, choroby układu krążenia, cukrzyca, hipercholesterolemia, palenie, depresja oraz choroby psychiczne, zaburzenia psychologiczne oraz niekorzystny status socjoekonomiczny. Należy również wziąć pod uwagę możliwe działania niepożądane leków zaburzające funkcje seksualne. Zaburzenia wzwodu mogą mieć podłoże psychogenne, organiczne lub mieszane. Mechanizmy patofizjologiczne są zróżnicowane i mogą obejmować zaburzenia ośrodkowych lub obwodowych szlaków (połączeń) nerwowych, zaburzenia ukrwienia prącia, zaburzenia śródbłonna, zaburzenia napięcia mięśni gładkich, uszkodzenia strukturalne zatok tkanki prącia lub nawet zaburzenia hormonalne. Wsparcie psychologiczne oraz seksuologiczne może pomóc niektórym pacjentom cierpiącym na zaburzenia wzwodu o podłożu psychogenym, zazwyczaj w połączeniu z leczeniem farmakologicznym (Giuliano and Droupy 2013). Zaburzenia te są powszechne i często niezdiagnozowane, jednak ich leczenie może w znaczący sposób poprawić jakość życia pacjenta (Becher 2004).

### **VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Szereg badań, w tym cztery podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne fazy II, wykazały, że alprostadil w postaci kremu jest skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów z zaburzeniami wzwodu o nasileniu łagodnym do ciężkiego, z współistniejącymi chorobami układu krążenia i cukrzycą, jak również przez pacjentów, u których występują wyłącznie zaburzenia wzwodu. Alprostadil w postaci kremu jest potencjalnie alternatywnym lekiem z wyboru dla pacjentów z zaburzeniami wzwodu, u których leczenie inhibitorami PDE-5 nie jest skuteczne, tolerowane lub akceptowane (Becher 2004). Alprostadil w postaci kremu istotnie ogranicza zaburzenia wzwodu u szerokiego grona pacjentów. Większość działań niepożądanych ograniczała się do miejsca podania i były one ogólnie dobrze tolerowane (Padma-Nathan and Yeager 2006).

### **VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Dotychczas formalnie nie badano farmakokinetyki alprostadilu 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. Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi lub z urazami kręgosłupa w wywiadzie. U pacjentów z takimi schorzeniami podstawowymi, jak niedociśnienie ortostatyczne, zawał mięśnia sercowego oraz omdlenia stosowanie alprostadilu jest przeciwwskazane.

U pacjentów ze schorzeniami płuc może wystąpić obniżona zdolność do metabolizowania leku. W porównaniu z grupą kontrolną złożoną z pacjentów z prawidłową czynnością płuc u chorych z zespołem niewydolności oddechowej dorosłych po dożylnym podaniu prostaglandyny E1 obserwowano około 15% zmniejszenie metabolizmu tej substancji w płucach.

**VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania****Tabela VI.2.4-1 Istotne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Toksyczny wpływ na spermę (negatywny wpływ na nasienie)	W badaniach na zwierzętach wykazano, że alprostadil (substancja czynna) powoduje uszkodzenie części jąder odpowiedzialnej za wytwarzanie nasienia. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane, jednak uszkodzenia części jąder może mieć wpływ na wytwarzanie i (lub) jakość spermy.	Prowadzone jest badanie kliniczne, mające na celu określenie, czy alprostadil w postaci kremu ma wpływ na ludzkie nasienie. Pacjenci będą starannie monitorowani.
Niedociśnienie, zawroty głowy, omdlenia (niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy, omdlenia)	W badaniach klinicznych, po podaniu alprostadilu w postaci kremu, u niewielkiego odsetka pacjentów wystąpiły niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy oraz omdlenia. Objawy te zazwyczaj nie utrzymują się długo, mogą jednak stanowić ryzyko dla pacjenta, jeśli wystąpią podczas wykonywania niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.  Pacjenci z niskim ciśnieniem krwi lub omdleniami w wywiadzie, lub przyjmujący określone leki, znajdują się w grupie ryzyka wystąpienia tych objawów podczas stosowania alprostadilu w postaci kremu.	Ryzyko można zmniejszyć poprzez staranne monitorowanie pacjenta po zastosowaniu alprostadilu w postaci kremu.
Priapizm (długotrwały wzwód)	Po zastosowaniu alprostadilu w postaci kremu rzadko obserwowano długotrwały wzwód (trwający dłużej niż 4 godziny). Długotrwały wzwód może prowadzić do trwałego pogorszenia zaburzeń wzwodu. W razie wystąpienia tego objawu, pacjent powinien natychmiast zwrócić się do lekarza.  Niektóre choroby czerwonych krwinek, takie jak niedokrwistość sierpowatokomórkowa lub nosicielstwo genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, małopłytkowość, nadkrwistość, szpiczak mnogi, białaczka lub zespół nadlepkości, lub leki (wymienione poniżej) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia długotrwałego wzwodu.	Ryzyko może być zmniejszone, jeśli pacjenci wrażliwi na te reakcje nie będą stosować alprostadilu w postaci kremu oraz jeśli pacjenci, u których wystąpi długotrwały wzwód natychmiast zgłoszą się do lekarza.

Karcinogenność (zwiększone ryzyko raka)	Badanie na myszach wykazało, że alprostadil w postaci kremu zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia guzów skóry, jeśli był podawany na skórę przez okres 26 tygodni. Badania na innych zwierzętach i z udziałem ludzi nie potwierdziły tych spostrzeżeń, jednak nie można całkowicie wykluczyć zwiększenia ryzyka u ludzi.	Pacjenci będą starannie monitorowani, aby sprawdzić, czy ryzyko raka jest duże.
---	---	---

**Tabela VI.2.4-2 Istotne potencjalne zagrożenia**

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Embriotoksyczność (niekorzystny wpływ na rozwijający się zarodek)	W badaniach na zwierzętach wykazano, że alprostadil (substancja czynna) podawany w dużych dawkach zaburzał rozwój zarodka. Stężenie substancji czynnej w produkcie stosowanym u ludzi jest znacznie mniejsze, niż stosowane w badaniach na zwierzętach, jednak nie można całkowicie wykluczyć ryzyka podczas stosowania produktu u ludzi.
Stosowanie u pacjentów z chorobami układu krążenia lub niestabilną chorobą naczyń mózgowych (stosowanie u pacjentów z chorobami serca lub po udarze)	Nie można wykluczyć ryzyka zawału serca lub udaru u pacjentów z chorobą podstawową / czynnikami ryzyka, podejmujących zwiększoną aktywność seksualną / fizyczną, stosujących alprostadil w postaci kremu.
Możliwa interakcja z inhibitorami fosfodiesterazy-5 (możliwa interakcja z lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń wzrodu (znane jako inhibitory fosfodiesterazy-5), takimi jak Viagra®/sildenafil, Cialis®/tadalafil, Levitra®/Vivanza®/wardenafil oraz Stendra®/Spedra®/awanafil)	Nie badano jednoczesnego stosowania alprostadilu w postaci kremu oraz niektórych leków stosowanych w zaburzeniach wzrodu. Biorąc jednak pod uwagę mechanizm działania tych leków, jednoczesne stosowanie alprostadilu w postaci kremu oraz innych leków stosowanych w zaburzeniach wzrodu może prowadzić do nasilenia objawów takich jak zawroty głowy i omdlenia.
Możliwa interakcja z implantami prącia	Nie badano stosowania alprostadilu w postaci kremu u pacjentów z implantami prącia. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że zarówno alprostadil w postaci kremu, jak i implanty prącia indukują wzwód, nie można wykluczyć ryzyka długotrwałego wzwodu po zastosowaniu takiego połączenia.
Możliwa interakcja z lekami rozkurczającymi mięśnie gładkie (możliwa interakcja z lekami takimi jak papaweryna (znane również jako leki rozkurczowe) lub lekami stosowanymi w celu wywołania wzwodu, takimi jak leki alfa - adrenenolityczne	Nie badano jednoczesnego stosowania alprostadilu w postaci kremu oraz leków rozkurczających mięśnie gładkie lub innych leków stosowanych w celu wywołania wzwodu. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że zarówno alprostadil w postaci kremu, jak i wymienione leki prowadzą do wzwodu, nie można wykluczyć ryzyka długotrwałego wzwodu (np. powyżej czterech godzin), który może prowadzić do uszkodzenia prącia.

<p>Możliwa interakcja z lekami sympatykomimetycznymi, obkurczającymi górne drogi oddechowe oraz zmniejszającymi apetyt (możliwa interakcja z niektórymi lekami stosowanymi w leczeniu niskiego ciśnienia krwi (sympatykomimetykami), lekami stosowanymi w leczeniu uczucia zatkanego nosa / mokrym kaszlu (lekami udrażniającymi górne drogi oddechowe) oraz w celu zmniejszenia masy ciała (lekami hamującymi apetyt)).</p>	<p>Nie badano jednoczesnego stosowania alprostadilu w postaci kremu oraz lekami stosowanymi w leczeniu niskiego ciśnienia krwi (sympatykomimetykami), lekami stosowanymi w leczeniu uczucia zatkanego nosa / mokrym kaszlu oraz w celu zmniejszenia masy ciała (lekami hamującymi apetyt). Druki informacyjne innych produktów leczniczych zawierających alprostadil, stosowanych w zaburzeniach wzrodu, zawierają ostrzeżenie o możliwym zmniejszeniu skuteczności alprostadilu, jeśli jest stosowany jednocześnie z lekami stosowanymi w leczeniu niskiego ciśnienia krwi, lekami udrażniającymi górne drogi oddechowe oraz lekami hamującymi apetyt.</p>
<p>Możliwa interakcja z lekami przeciwnadciśnieniowymi oraz rozszerzającymi naczynia krwionośne (możliwa interakcja z niektórymi lekami stosowanymi w nadciśnieniu).</p>	<p>Nie badano jednoczesnego stosowania alprostadilu w postaci kremu oraz leków stosowanych w nadciśnieniu. Biorąc jednak pod uwagę mechanizm działania tych leków, jednoczesne stosowanie alprostadilu w postaci kremu oraz leków stosowanych w nadciśnieniu może prowadzić do nasilenia objawów takich jak zawroty głowy i omdlenia (patrz punkt „Niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy i omdlenia”, powyżej). Ponieważ pacjenci w podeszłym wieku zazwyczaj przyjmują leki przeciwnadciśnieniowe i często występują u nich jednocześnie inne choroby, są oni w grupie największego ryzyka.</p>
<p>Możliwa interakcja z lekami przeciwzakrzepowymi i lekami hamującymi agregację płytek krwi (możliwa interakcja z lekami zapobiegającymi zakrzepom krwi)</p>	<p>Nie badano jednoczesnego stosowania alprostadilu w postaci kremu oraz leków zapobiegających zakrzepom krwi. Druki informacyjne innych produktów leczniczych zawierających alprostadil, stosowanych w zaburzeniach wzrodu, zawierają ostrzeżenie o możliwym ryzyku krwawienia oraz występowaniu krwi w moczu, jeśli leki te są stosowane jednocześnie.</p>
<p>Zakażenia dróg moczowych</p>	<p>Umieszczenie aplikatora kremu z alprostadilem w prąciu lub ponowne użycie tego samego aplikatora mogą zwiększać ryzyko zakażenia.</p>

**Tabela VI.2.4-3 Brakujące informacje**

Ryzyko	Dostępne informacje
Dane dotyczące bezpieczeństwa długiego stosowania alprostadilu (długa ekspozycja)	Informacje dotyczące stosowania alprostadilu w postaci kremu przez okres dłuższy niż 6 miesięcy są ograniczone.
Pacjenci z zawałem serca w wywiadzie (stosowanie u pacjentów po przebytych zawałach)	Brak danych lub dostępne są ograniczone informacje dotyczące stosowania alprostadilu w postaci kremu u pacjentów z zawałem serca w wywiadzie.
Pacjenci ze schorzeniami neurologicznymi (udar) lub urazami kręgosłupa w wywiadzie (stosowanie u pacjentów z zaburzeniami układu nerwowego lub urazami kręgosłupa)	Brak danych lub dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania alprostadilu w postaci kremu u pacjentów z zaburzeniami układu nerwowego lub urazami kręgosłupa.
Pacjenci ze schorzeniami płuc w wywiadzie (stosowanie u pacjentów, których płuca nie działają prawidłowo)	Brak danych lub dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania alprostadilu w postaci kremu u pacjentów, których płuca nie działają prawidłowo. Wiadomo jednak, że pacjenci, których płuca nie działają prawidłowo, mają ograniczoną zdolność do metabolizowania alprostadilu (substancji czynnej) po podaniu dożylnym.
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie (stosowanie u pacjentów, których wątroba nie działa prawidłowo)	Brak danych lub dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania alprostadilu w postaci kremu u pacjentów, których wątroba nie działa prawidłowo.
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie (stosowanie u pacjentów, których nerki nie działają prawidłowo)	Brak danych lub dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania alprostadilu w postaci kremu u pacjentów, których nerki nie działają prawidłowo. Ponieważ jednak alprostadil (substancja czynna) jest częściowo metabolizowany w nerkach, działanie leku może być nasilone u tych pacjentów.

### VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która umożliwia lekarzom, farmaceutom oraz innym pracownikom służby zdrowia uzyskanie szczegółowych informacji dotyczących stosowania leku, ryzyka oraz zaleceń dotyczących jego minimalizacji. Skrócona wersja ChPL, przekazana uproszczonym językiem stanowi ulotkę dla pacjenta. Czynności określone w tych dokumentach znane są jako rutynowe czynności minimalizujące ryzyko.

Dla tego leku nie przewidziano dodatkowych czynności minimalizujących ryzyko.

**VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu****Lista badań w planie rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

<b>Badanie/działanie (włączając numer badania)</b>	<b>Cel/przedmiot badania</b>	<b>Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa/ skuteczności</b>	<b>Status</b>	<b>Planowana data złożenia raportu częściowego i końcowego</b>
2014-PAS-001:A Podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane placebo badanie w grupach równoległych, mające na celu ocenę wpływu wielokrotnego podawania produktu Vytaros na parametry nasienia w okresie 26 tygodni w grupie zdrowych mężczyzn lub mężczyzn z łagodnymi zaburzeniami wzwodu (badanie interwencyjne, 2)	1. Określenie odsetka pacjentów, u których zmniejszenie stężenia plemników w okresie od początku badania do 26 tygodnia wynosiło 50% lub więcej [ramy czasowe: od początku badania do 2 tygodnia] 2. Ocena parametrów nasienia w okresie 26 tygodni wielokrotnego podawania produktu Vytaros, w tym objętości nasienia, czasu upłynięcia, liczby plemników, kształtu plemników (morfologii), ruchliwości plemników, pH nasienia, liczby białych krwinek oraz stężenia fruktozy. 3. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji alprostadiłu w postaci kremu oraz kremu placebo u zdrowych mężczyzn oraz mężczyzn z łagodnymi zaburzeniami wzwodu w wieku >18 lat przez w okresie 26 tygodni.	Spermatotoksyczność	Planowane	Do uzgodnienia.

Badanie będzie koordynowane przez NexMed we współpracy z podmiotami odpowiedzialnymi.

**Badania stanowiące warunek dopuszczenia do obrotu**

Nie dotyczy.

## VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

### Istotne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

*Patrz również wyjaśnienie w punkcie 1.1.*

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienia	Komentarze
2.0 (dotyczy procedur NL/H/2379/001-002/DC oraz NL/H/2380/001-002/DC, złożony z pierwotną dokumentacją dla procedury NL/H/3303/001-002/DC)	27-kwi-2012	Nie dotyczy	RMP zatwierdzony dla procedur NL/H/2379/001-002/DC oraz NL/H/2380/001-002/DC
3.0 (dotyczy procedur NL/H/2379/001-002/DC, NL/H/2380/001-002/DC oraz NL/H/3303/001-002/DC)	Wersja robocza	Nie dotyczy	RMP w wersji 2.0 z 27 kwietnia 2012, zatwierdzony dla procedur NL/H/2379/001-002/DC oraz NL/H/2380/001-002/DC został sformatowany zgodnie z aktualnym szablonem RMP.
1.0 (dotyczy wyłącznie procedury NL/H/3144/001-002/DC)	25-kwi-2014	Nie dotyczy	RMP firmy Sandoz w wersji 1.0 jest pochodzącą od partnera licencyjnego kopią RMP w wersji 2.0 z 27 kwietnia 2012 zatwierdzonego dla procedur NL/H/2379/001-002/DC oraz NL/H/2380/001-002/DC.
1.1 (dotyczy wyłącznie procedury NL/H/3144/001-002/DC)	Wersja robocza	Nie dotyczy	Wersja 1.1 RMP, w porównaniu do poprzednich wersji, nie zawiera nowych, istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa, jednak niektóre treści zostały rozszerzone lub ponownie zredagowane w celu zawarcia informacji dotyczących leku referencyjnego innowatora, NexMed, oraz innych podmiotów odpowiedzialnych, oraz w celu uwzględnienia nowego terminu zakończenia okresu zbierania danych w dniu 31 stycznia 2015 roku.