

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vardenafil Aristo 5 mg filmom obalené tablety
Vardenafil Aristo 10 mg filmom obalené tablety
Vardenafil Aristo 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg vardenafilu (ako vardenafílium-chlorid, trihydrát).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg vardenafilu (ako vardenafílium-chlorid, trihydrát).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg vardenafilu (ako vardenafílium-chlorid, trihydrát).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 0,015 mg hliníkového laku tartrazínu (E102) a 0,0075 mg hliníkového laku oranžovej žlti FCF (E110).
Každá 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 0,03 mg hliníkového laku tartrazínu (E102) a 0,015 mg hliníkového laku oranžovej žlti FCF (E110).
Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 0,06 mg hliníkového laku tartrazínu (E102) a 0,03 mg hliníkového laku oranžovej žlti FCF (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Vardenafil Aristo 5 mg sú svetlooranžové až oranžové, filmom obalené okrúhle tablety s vyrazeným „L“ na jednej strane a „05“ na druhej strane. Priemer približne 5,35 mm.

Vardenafil Aristo 10 mg sú svetlooranžové až oranžové, filmom obalené okrúhle tablety s vyrazeným „480“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane. Priemer približne 6,10 mm.

Vardenafil Aristo 20 mg sú svetlooranžové až oranžové, filmom obalené okrúhle tablety s vyrazeným „481“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane. Priemer približne 8,10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov. Erektálna dysfunkcia je neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu penisu dostatočnú pre uspokojivý sexuálny výkon.

Pre účinnosť Vardenafilu Aristo je potrebná sexuálna stimulácia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie u dospelých mužov

Odporúčaná dávka je 10 mg užitých podľa potreby približne 25 až 60 minút pred sexuálnou aktivitou. Na základe účinnosti a tolerancie sa dávka môže zvýšiť na 20 mg alebo znížiť na 5 mg. Maximálna odporúčaná dávka je 20 mg. Maximálna frekvencia odporúčaného dávkovania je jedenkrát denne. Vardenafil Aristo sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla. Nástup účinku môže byť oneskorený po užití s jedlom s vysokým obsahom tuku (pozri časť 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (≥ 65 rokov)

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky. Zvýšenie na maximálnu 20 mg dávku sa však má obozretne zvážiť v závislosti od individuálnej tolerancie (pozri časti 4.4 a 4.8).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A-B) sa má zvážiť úvodná dávka 5 mg. Na základe tolerancie a účinnosti sa dávka môže následne zvýšiť. Maximálna dávka odporúčaná u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) je 10 mg (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min.) sa má zvážiť úvodná dávka 5 mg. Na základe tolerancie a účinnosti sa dávka môže zvýšiť na 10 mg a 20 mg.

Pediatrická populácia

Vardenafil Aristo nie je určený pre osoby mladšie ako 18 rokov. Neexistuje žiadna relevantná indikácia na použitie Vardenafilu Aristo u detí.

Použitie u pacientov, ktorí užívajú iné lieky

Súbežné užívanie inhibítorov CYP3A4

Pri použití v kombinácii s inhibítormi CYP3A4, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, dávka vardenafilu nesmie prekročiť 5 mg (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podanie vardenafilu s nitrátmi alebo donormi oxidu dusnatého (ako je amylnitrit) v akejkoľvek forme je kontraindikované (pozri časti 4.5 a 5.1).

Vardenafil Aristo je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku nearteritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora fosfodiesterázy 5 (PDE5) (pozri časť 4.4).

Lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie sa vo všeobecnosti nemajú používať u mužov, ktorým sa sexuálna aktivita neodporúča (napr. pacienti s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami ako je nestabilná angina pectoris alebo ťažké srdcové zlyhávanie [New York Heart Association III alebo IV]).

Bezpečnosť vardenafilu v nasledujúcich podskupinách pacientov sa neskúmala, a preto je jeho použitie kontraindikované, až pokiaľ nebudú dostupné ďalšie informácie:

- závažná porucha funkcie pečene (Child-Pugh C),
- ochorenie obličiek v konečnom štádiu vyžadujúce si dialýzu,

- hypotenzia (krvný tlak <90/50 mmHg),
- mozgová príhoda alebo infarkt myokardu v nedávnej anamnéze (počas uplynulých 6 mesiacov),
- nestabilná angina pectoris a známe dedičné retinálne degeneratívne poruchy ako retinitis pigmentosa.

Súbežné použitie vardenafilu s potentnými inhibítormi CYP3A4 ketokonazolom a itrakonazolom (perorálna forma) je kontraindikované u mužov starších ako 75 rokov.

Súbežné použitie vardenafilu s inhibítormi HIV-proteázy ako je ritonavir a indinavir je kontraindikované, pretože sú to veľmi potentné inhibítory CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné podanie PDE5 inhibítorov, vrátane vardenafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred zvážením farmakologickej liečby sa má vykonať zdravotná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie potrebné pre stanovenie diagnózy erektilnej dysfunkcie a určenie možných základných príčin.

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie musia lekári zvážiť kardiovaskulárny stav pacientov, keďže so sexuálnou aktivitou je spojený určitý stupeň kardiálneho rizika (pozri časť 4.3). Vardenafil má vazodilatačné vlastnosti, ktoré majú za následok mierne a prechodné zníženia krvného tlaku (pozri časť 5.1). Pacienti s obštrukciou výtokového traktu ľavej komory, napr. aortálnou stenózou a idiopatickou hypertrofickou subaortálnou stenózou, môžu byť citliví na účinok vazodilancií vrátane inhibítorov fosfodiesterázy typu 5.

V časovej súvislosti s užívaním vardenafilu boli hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane náhlej smrti, tachykardie, infarktu myokardu, komorovej tachyarytmie, anginy pectoris a cerebrovaskulárnych porúch (zahŕňajúcich tranzitórny ischemický atak a krvácanie do mozgu). Väčšina pacientov, u ktorých boli hlásené tieto príhody, mala už predtým prítomné kardiovaskulárne rizikové faktory. Nedá sa však definitívne určiť, či tieto príhody priamo súvisia s týmito rizikovými faktormi, vardenafilom, so sexuálnou aktivitou alebo s kombináciou týchto alebo iných faktorov.

Lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie sa musia používať s opatrnosťou u pacientov s anatomicou deformáciou penisu (ako je zakrivenie, kavernózna fibróza alebo Peyronieho ochorenie), alebo u pacientov so stavmi predisponujúcimi k priapizmu (ako je kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií Vardenafilu filmom obalených tabliet s Vardenafilom orodispergovateľnými tabletami alebo s inou liečbou na erektilnú dysfunkciu sa neskúmala. Z tohto dôvodu sa použitie týchto kombinácií neodporúča.

Znášanlivosť maximálnej dávky 20 mg môže byť u starších pacientov (≥ 65 rokov) nižšia (pozri časti 4.2 a 4.8).

Súbežné používanie alfa-blokátorov

Súbežné použitie alfa-blokátorov a vardenafilu môže u niektorých pacientov viesť k symptomatickej hypotenzii, pretože obe sú vazodilanciá. Súbežná liečba vardenafilom sa má začať len ak bol pacient stabilizovaný na svojej liečbe alfa-blokátorom. U tých pacientov, ktorí sú stabilizovaní na liečbe alfa-blokátorom, sa má liečba vardenafilom začať najnižšou odporúčanou úvodnou dávkou 5 mg filmom obalenými tabletami. Vardenafil sa s tamsulozínom alebo s alfuzosínom môže podávať kedykoľvek. Pri iných alfa-blokátoroch sa má zvážiť časový odstup od ich podania, keď je súčasne predpísaný vardenafil (pozri časť 4.5). U tých pacientov, ktorí už užívajú optimalizovanú dávku vardenafilu, sa má liečba alfa-blokátorom začať najnižšou dávkou. U pacientov užívajúcich vardenafil môže byť postupné zvyšovanie dávky alfa-blokátora spojené s ďalším znížením krvného tlaku.

Súbežné používanie inhibítorov CYP3A4

Má sa predísť súčasnému použitiu vardenafilu a potentných inhibítorov CYP3A4 ako je itraconazol a ketokonazol (perorálna forma), lebo po kombinácii týchto liekov sa dosahujú veľmi vysoké plazmatické koncentrácie vardenafilu (pozri časti 4.5 a 4.3).

Úprava dávky vardenafilu môže byť potrebná, ak sa súbežne podávajú stredne silné inhibítory CYP3A4, ako sú erytromycín a klaritromycín (pozri časti 4.5 a 4.2).

Pri súčasnom požití grapefruitu alebo grapefruitového džúsu sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií vardenafilu. Tejto kombinácii sa má zabrániť (pozri časť 4.5).

Účinok na interval QTc

Dokázalo sa, že jednorazové perorálne dávky 10 mg vardenafilu predlžujú interval QTc priemerne o 8 ms a 80 mg vardenafilu priemerne o 10 ms. Dokázalo sa, že jednorazové dávky 10 mg vardenafilu podané súčasne so 400 mg gatifloxacinu, liečivom s porovnateľným účinkom na QT, spôsobujú dodatočné predĺženie QTc o ďalšie 4 ms v porovnaní so samostatným podaním oboch liečiv. Klinický vplyv týchto zmien QT nie je známy (pozri časť 5.1).

Klinická relevancia tohto zistenia nie je známa a nemôže sa zovšeobecniť pre všetkých pacientov pre všetky prípady, pretože bude závisieť od individuálnych rizikových faktorov a citlivostí, ktoré môžu byť u daného pacienta kedykoľvek prítomné. U pacientov s relevantnými rizikovými faktormi, napr. hypokaliémiou, kongenitálnym predĺžením QT, súčasným podávaním antiarytmických liekov v IA_a skupine (napr. chinidín, prokaínamid), alebo III. skupine (napr. amiodarón, sotalol), je najlepšie vyhnúť sa liekom, ktoré môžu predĺžiť interval QTc, vrátane vardenafilu.

Účinok na zrak

V súvislosti s užitím vardenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku a prípady nearteritickej prednej ischemickej neuropatie zrkového nervu (NAION). Pacient má byť poučený, aby v prípade náhlej poruchy videnia prestal užívať Vardenafil Aristo a ihneď sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3).

Účinok na krvácanie

In vitro štúdie s ľudskými krvnými doštičkami ukazujú, že samotný vardenafil nemá žiadny antiagregačný účinok, ale pri vysokých (super-terapeutických) koncentráciách vardenafil potencuje antiagregačný účinok donora oxidu dusnatého nitroprusidu sodného. Vardenafil podávaný samostatne alebo v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou nemal u človeka žiadny účinok na čas krvácania (pozri časť 4.5). Nie sú dostupné žiadne informácie o bezpečnosti podávania vardenafilu pacientom s poruchami krvácania alebo aktívnou peptickou ulceráciou. Z tohto dôvodu sa má vardenafil podávať týmto pacientom po starostlivom vyhodnotení prínosu a rizika.

Filmom obalené tablety lieku Vardenafil Aristo obsahujú hliníkový lak tartrazínu (E102) a hliníkový lak oranžovej žlti FCF (E110), ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na vardenafil

In vitro štúdie

Vardenafil je primárne metabolizovaný pečeňovými enzýmami cez izoformu 3A4 cytochrómu P450 (CYP) s čiastočným prispením izoforiem CYP3A5 a CYP2C. Z tohto dôvodu môžu inhibítory týchto izoenzýmov znížiť klírens vardenafilu.

In vivo štúdie

Súbežné podanie inhibítora HIV-proteázy indinaviru (800 mg trikrát denne), potentného inhibítora CYP3A4, s vardenafilom (10 mg filmom obalené tablety) malo za následok 16-násobné zvýšenie AUC vardenafilu a 7-násobné zvýšenie C_{max} vardenafilu. Po 24 hodinách sa plazmatické hladiny vardenafilu znížili na približne 4 % maximálnej plazmatickej hladiny (C_{max}) vardenafilu.

Súbežné podávanie vardenafilu s ritonavikom (600 mg dvakrát denne) malo za následok 13-násobné zvýšenie C_{max} vardenafilu a 49-násobné zvýšenie AUC_{0-24} vardenafilu, keď sa podával súčasne s vardenafilom 5 mg. Interakcia je dôsledkom blokovania hepatálneho metabolizmu vardenafilu ritonavikom, vysoko potentným inhibítorom CYP3A4, ktorý inhibuje aj CYP2C9. Ritonavir významne predĺžil polčas vardenafilu na 25,7 hodín (pozri časť 4.3).

Súbežné podanie ketokonazolu (200 mg), potentného inhibítora CYP3A4, s vardenafilom (5 mg) malo za následok 10-násobné zvýšenie AUC vardenafilu a 4-násobné zvýšenie C_{max} vardenafilu (pozri časť 4.4).

Aj napriek tomu, že sa neuskutočnili špecifické interakčné štúdie, očakáva sa, že súčasné použitie iných potentných inhibítorov CYP3A4 (ako je itraconazol) spôsobí plazmatické hladiny vardenafilu, ktoré sú porovnateľné s plazmatickými hladinami spôsobenými ketokonazolom. Súčasnému užitiu vardenafilu s potentným inhibítorom CYP3A4 ako je itraconazol a ketokonazol (perorálne použitie) sa má zabrániť (pozri časti 4.3. a 4.4). U mužov starších ako 75 rokov je súčasné použitie vardenafilu s itraconazolom alebo s ketokonazolom kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podanie erytromycínu (500 mg trikrát denne), inhibítora CYP3A4, a vardenafilu (5 mg) malo za následok 4-násobné zvýšenie AUC a 3-násobné zvýšenie C_{max} vardenafilu. Aj napriek tomu, že sa neuskutočnili špecifická interakčná štúdia, očakáva sa, že súbežné podanie klaritromycínu bude mať za následok podobný vplyv na AUC a C_{max} vardenafilu. Ak sa použije v kombinácii so stredne silným inhibítorom CYP3A4, ako je erytromycín alebo klaritromycín, môže byť potrebná úprava dávky vardenafilu (pozri časti 4.2 a 4.4). Cimetidín (400 mg dvakrát denne), nešpecifický inhibítor cytochrómu P450, nemal pri súbežnom podaní s vardenafilom (20 mg) zdravým dobrovoľníkom žiadny účinok na AUC a C_{max} vardenafilu.

Grapefruitový džús ako slabý inhibítor CYP3A4 metabolizmu v črevnej stene môže viesť k miernym zvýšeniam plazmatických hladín vardenafilu (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika vardenafilu (20 mg) nebola ovplyvnená súčasným podaním s H₂-antagonistom ranitidínom (150 mg dvakrát denne), digoxínom, warfarínom, glibenklamidom, alkoholom (priemerné maximálne hladiny alkoholu v krvi 73 mg/dl) alebo jednotlivými dávkami antacida (hydroxid horečnatý/hydroxid hlinitý).

Aj napriek tomu, že sa neuskutočnili špecifické interakčné štúdie so všetkými liekmi, populačná farmakokinetická analýza neukázala žiadny účinok nasledujúcich súbežne podaných liekov na farmakokinetiku vardenafilu: kyselina acetylsalicylová, inhibítory ACE, betablokátory, slabé inhibítory CYP3A4, diuretiká a lieky na liečbu diabetes (sulfonylurea a metformín).

Účinky vardenafilu na iné lieky

Nie sú žiadne údaje o interakcii vardenafilu a nešpecifických inhibítorov fosfodiesterázy, ako sú teofylín alebo dipyridamol.

In vivo štúdie

V štúdiu na 18 zdravých mužoch nebola pozorovaná žiadna potenciácia účinku znižujúceho krvný tlak sublingválneho nitroglycerínu (0,4 mg), keď bol vardenafil (10 mg) podávaný v rôznych časových intervaloch (1 až 24 hodín) pred dávkou nitroglycerínu. Vardenafil 20 mg filmom obalené tablety potencioval účinok znižujúci krvný tlak sublingválneho nitroglycerínu (0,4 mg) užitého 1 a 4 hodiny po podaní vardenafilu zdravým jedincom v strednom veku. Nebol pozorovaný žiadny účinok na krvný tlak, keď sa nitroglycerín užil 24 hodín po podaní jednorazovej dávky vardenafilu 20 mg. U pacientov však nie sú žiadne informácie o možnej potenciácii hypotenzívnych účinkov nitrátov vardenafilom, a preto je ich súbežné použitie kontraindikované (pozri časť 4.3).

Nikorandil je hybrid aktivátora draslíkových kanálov a nitrátu. Vzhľadom k nitrátovej zložke má potenciál pre závažnú interakciu s vardenafilom.

Pretože monoterapia alfa-blokátorom môže spôsobiť výrazné zníženie krvného tlaku, hlavne posturálnu hypotenziu a synkopu, vykonali sa interakčné štúdie s vardenafilom. V dvoch interakčných štúdiách u zdravých normotenzných dobrovoľníkov po povinnej titrácii alfa-blokátorov, tamsulozínu alebo terazosínu, na vysoké dávky, bola u významného počtu jedincov po súbežnom podaní vardenafilu hlásená hypotenzia (v niektorých prípadoch symptomatická). U jedincov liečených terazosínom bola hypotenzia pozorovaná častejšie, keď sa vardenafil a terazosín podali súčasne, ako keď bolo ich podanie oddelené časovým intervalom 6 hodín.

Na základe výsledkov interakčných štúdií vykonaných s vardenafilom u pacientov s benígnou hyperpláziou prostaty (BPH) na stabilnej liečbe tamsulozínom, terazosínom alebo alfuzosínom:

- Keď sa vardenafil (filmom obalené tablety) podával v dávkach 5, 10 alebo 20 mg pri základnej stabilnej liečbe tamsulozínom, nedošlo k žiadnemu symptomatickému zníženiu krvného tlaku, aj keď 3 z 21 jedincov liečených tamsulozínom mali pri postavení sa prechodný systolický krvný tlak nižší ako 85 mmHg.
- Keď sa vardenafil 5 mg (filmom obalené tablety) podal súbežne s terazosínom 5 alebo 10 mg, jeden z 21 pacientov mal symptomatickú posturálnu hypotenziu. Hypotenzia nebola pozorovaná, keď bol medzi podaním vardenafilu 5 mg a terazosínu odstup 6 hodín.
- Keď sa vardenafil (filmom obalené tablety) podával v dávkach 5 alebo 10 mg pri základnej stabilnej liečbe alfuzosínom, v porovnaní s placebom nedošlo k žiadnemu symptomatickému zníženiu krvného tlaku.

Z tohto dôvodu sa má súčasná liečba začať len ak bol pacient stabilizovaný na svojej liečbe alfa-blokátorom. U tých pacientov, ktorí sú stabilizovaní na liečbe alfa-blokátorom, sa má liečba vardenafilom začať najnižšou odporúčanou úvodnou dávkou 5 mg. Vardenafil Aristo sa s tamsulozínom alebo alfuzosínom môže podávať kedykoľvek. Pri iných alfa-blokátoroch sa má zväziť časový odstup od ich podania, keď je súčasne predpísaný vardenafil (pozri časť 4.4).

Pri súčasnom podaní warfarínu (25 mg), ktorý je metabolizovaný CYP2C9 alebo digoxínu (0,375 mg) s vardenafilom (20 mg filmom obalené tablety) sa neukázali žiadne významné interakcie. Relatívna biologická dostupnosť glibenklamidu (3,5 mg) nebola ovplyvnená súčasným podaním vardenafilu (20 mg). V špecifickej štúdií, v ktorej bol vardenafil (20 mg) súčasne podávaný s pomaly uvoľňovaným nifedipínom (30 mg alebo 60 mg) hypertenzným pacientom, bolo dodatočné zníženie systolického krvného tlaku v ľahu na chrbte v hodnote 6 mmHg a diastolického krvného tlaku v ľahu na chrbte v hodnote 5 mmHg, ktoré bolo spojené so zvýšenou srdcovou frekvenciou o 4 údery za minútu.

Keď bol vardenafil (20 mg filmom obalené tablety) užitý spolu s alkoholom (priemerná maximálna hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl), vardenafil nepotencoval účinky alkoholu na krvný tlak a srdcovú frekvenciu a farmakokinetika vardenafilu sa nezmenila.

Vardenafil (10 mg) nepotencoval zvýšenie času krvácania spôsobené kyselinou acetylsalicylovou (2 x 81 mg).

Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibitory PDE5 podávali súčasne s riociguátom. Klinické štúdie preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibitorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súčasné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane vardenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vardenafil Aristo nie je určený na použitie u žien. Nie sú k dispozícii žiadne štúdie s vardenafilom u gravidných žien. Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V klinických skúšaníach s vardenafilom boli hlásené závraty a abnormálne videnie. Pred vedením motorových vozidiel a obsluhou strojov musia si pacienti byť vedomí toho, ako reagujú na vardenafil.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili v klinických skúšaníach s vardenafilom filmom obalenými tabletami boli vo všeobecnosti prechodné a mierne až stredne závažné. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia, ktorá sa vyskytla u $\geq 10\%$ pacientov bola bolesť hlavy.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa konvencie frekvencií MedDRA: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Hlásili sa nasledovné nežiaduce reakcie:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy				konjunktivitída	
Poruchy imunitného systému			alergický edém a angioedém	alergická reakcia	
Psychické poruchy			porucha spánku	úzkosť	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat	somnolencia, parestézia a dyzestézia	synkopa, záchvat krčv, amnézia, tranzitórny ischemický atak	krvácanie do mozgu
Poruchy oka			porucha videnia, prekrvenie oka, poruchy farebného videnia, bolesť oka a očné ťažkosti, fotofóbia	zvýšený vnútroočný tlak, zvýšené slzenie	neareritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu, zrakové poruchy
Poruchy ucha a labirintu			tinnitus, vertigo		náhla hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			palpitácia, tachykardia	infarkt myokardu, komorové tachyarytmie, angina pectoris	náhla smrť
Poruchy ciev		sčervenenie		hypertenzia, hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		upchatie nosa	dyspnoe, upchatie prínosových dutín	epistaxa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		dyspepsia	gastro-efozofageálny reflux,		

			gastritída gastrointestinálna bolesť a bolesť brucha, hnačka, vracanie, nauzea, sucho v ústach		
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšené transaminázy	zvýšená gama- glutamyltransferáza	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			erytém, vyrážka	fotosenzitívna reakcia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť chrbta, zvýšená kreatínfosfokináza, myalgia, zvýšené napätie svalov a krčce		
Poruchy obličiek a močových ciest					hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			zvýšenie intenzity ereckcie	priapizmus	krvácanie z penisu, hematospermia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			celkový pocit nepohody	bolesť hrudníka	

Krvácanie z penisu, hematospermia a hematúria sa hlásili v klinických skúšaníach a spontánnych hláseniach po uvedení lieku na trh pri používaní všetkých inhibítorov PDE5 vrátane vardenafilu.

Pri dávke 20 mg vardenafilu filmom obalených tabliet sa u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) oproti mladším pacientom (vo veku < 65 rokov) zaznamenal vyšší výskyt bolesti hlavy (16,2 % voči 11,8 %) a závratu (3,7 % voči 0,7 %). Potvrdilo sa, že celkovo je výskyt nežiaducich reakcií (najmä „závratu“) mierne vyšší u pacientov s hypertenziou v anamnéze.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V štúdiách jednorazovej dávky na dobrovoľníkoch boli dávky až do a vrátane 80 mg vardenafilu (filmom obalené tablety) denne tolerované bez prejavov závažných nežiaducich reakcií.

Prípady závažnej bolesti chrbta sa hlásili, keď sa vardenafil podával vo vyšších dávkach a častejšie ako odporúčaný dávkovací režim (40 mg filmom obalených tabliet dvakrát denne). Toto nesúviselo so žiadnou svalovou alebo neurologickou toxicitou.

V prípadoch predávkovania sa podľa potreby majú prijať štandardné podporné opatrenia. Neočakáva sa, že renálna dialýza urýchli klírens, keďže vardenafil sa vysoko viaže na plazmatické proteíny a nie je významne vylučovaný močom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, liečivá používané na erektilnú dysfunkciu, ATC kód: G04BE09

Vardenafil je perorálny liek na zlepšenie erektilnej funkcie u mužov s erektilnou dysfunkciou. V prirodzenom prostredí, t.j. so sexuálnou stimuláciou, obnovuje narušenú erektilnú funkciu tým, že zvyšuje prítok krvi do penisu.

Erekcia penisu je hemodynamický proces. Počas sexuálnej stimulácie sa uvoľňuje oxid dusnatý. Aktivuje enzým guanylátcyklázu, čím dochádza k zvýšeniu hladiny cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) v corpus cavernosum. Toto následne spôsobí relaxáciu hladkého svalstva, čo umožní zvýšený prítok krvi do penisu. Hladina cGMP je regulovaná rýchlosťou syntézy cez guanylátcyklázu a rýchlosťou degradácie cez cGMP-hydrolyzujúcou fosfodiesterázou (PDEs).

Vardenafil je potentný a selektívny inhibítor cGMP špecifickej fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), najvýznamnejšej PDE v ľudskom corpus cavernosum. Vardenafil potencie zvyšuje účinok endogénneho oxidu dusnatého v corpus cavernosum tým, že inhibuje PDE5. Keď sa oxid dusnatý uvoľní v dôsledku odpovede na sexuálnu stimuláciu, inhibícia PDE5 vardenafilom spôsobí zvýšené hladiny cGMP v corpus cavernosum. Sexuálna stimulácia je preto potrebná, aby vardenafil vyvolal priaznivé terapeutické účinky.

In vitro štúdie ukázali, že vardenafil je silnejší na PDE5 ako na iné známe fosfodiesterázy (>15-násobne v porovnaní s PDE6, >130-násobne v porovnaní s PDE1, >300-násobne v porovnaní s PDE11 a >1000-násobne v porovnaní s PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 a PDE10).

V štúdií penilnej plestyzmografie (RigiScan) spôsobil vardenafil v dávke 20 mg erekcie považované za dostatočné na penetráciu (60% rigidita podľa RigiScan) u niektorých mužov už 15 minút po podaní dávky. Celková odpoveď týchto jedincov na vardenafil sa stala štatisticky signifikantná, v porovnaní s placebom, 25 minút po podaní dávky.

Vardenafil spôsobuje mierne a prechodné zníženia krvného tlaku, ktoré vo väčšine prípadov, nevýústili do klinických účinkov. Priemerné maximálne zníženia systolického krvného tlaku v ľahu na chrbte po 20 mg a 40 mg vardenafilu boli -6,9 mmHg pri 20 mg a -4,3 mmHg pri 40 mg vardenafilu pri porovnaní s placebom. Tieto účinky sú v zhode s vazodilatačnými účinkami inhibítorov PDE5 a sú pravdepodobne spôsobené v dôsledku zvýšených hladín cGMP vo vaskulárnych bunkách hladkého svalstva. Jednorazové a viacnásobné perorálne dávky vardenafilu až do 40 mg nespôsobili žiadne klinicky relevantné zmeny v EKG zdravých mužských dobrovoľníkov.

Dvojito zaslepené, skrížené, randomizované klinické skúšanie jednorazovej dávky u 59 zdravých mužov porovnala účinky vardenafilu (10 mg a 80 mg), sildenafilu (50 mg a 400 mg) a placebo na QT interval. Moxifloxacin (400 mg) bol zaradený ako aktívna interná kontrola. Účinky na QT interval sa merali jednu hodinu po dávke (priemerný t_{max} pre vardenafil). Primárnym koncovým ukazovateľom tejto štúdie bolo vylúčiť väčší ako 10 ms účinok (t.j. potvrdiť nedostatočný účinok) jednorazovej 80 mg perorálnej dávky vardenafilu na QTc interval oproti placebo, meraného pomocou zmeny vo vzorci korekcie podľa Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) od východiskovej hodnoty v časovom bode 1 hodinu po dávke. Výsledky vardenafilu ukázali zvýšenie QTc (Fridericia) o 8 ms (90% CI: 6-9) a 10 ms (90% CI: 8-11) pri 10 a 80 mg dávkach oproti placebo a zvýšenie QTci o 4 ms (90% CI: 3-6) a 6 ms (90% CI: 4-7) pri 10 a 80 mg dávkach oproti placebo, jednu hodinu po dávke. Pri t_{max} bola mimo hranice stanovenej štúdiou (priemerných 10 ms, 90% CI: 8-11) len priemerná zmena v QTcF pre vardenafil 80 mg. Pri použití individuálneho vzorca korekcie nebola žiadna z hodnôt mimo hranice.

V samostatnej postmarketingovej štúdiu u 44 zdravých dobrovoľníkov sa jednorazové dávky 10 mg vardenafilu alebo 50 mg sildenafilu podali súbežne so 400 mg gatifloxacinu, liečivom s porovnateľným účinkom na QT. Dokázalo sa, že vardenafil aj sildenafil spôsobujú zvýšenie QTc (podľa Fridericia), a to o 4 ms (vardenafil) a 5 ms (sildenafil), v porovnaní so samostatným podaním oboch liečiv. Skutočný klinický vplyv týchto zmien QT nie je známy.

Ďalšie informácie o klinických skúšaníach

V klinických skúšaníach bol vardenafil podávaný viac ako 17 000 mužom s erektilnou dysfunkciou (ED) vo veku 18-89 rokov, z ktorých mali mnohí mnohopočetné komorbidné stavy. Viac ako 2 500 pacientov bolo liečených vardenafilom po dobu 6 mesiacov alebo dlhšie. Z nich bolo 900 pacientov liečených jeden rok alebo dlhšie.

Zastúpené boli nasledujúce skupiny pacientov: staršie osoby (22 %), pacienti s hypertenziou (35 %), diabetes mellitus (29 %), ischemickým ochorením srdca a inými kardiovaskulárnymi ochoreniami (7 %), chronickým ochorením pľúc (5 %), hyperlipidémiou (22 %), depresiou (5 %), radikálnou prostatektómiou (9 %). V klinických skúšaníach neboli dobre zastúpené nasledujúce skupiny: staršie osoby (>75 rokov, 2,4 %) a pacienti s určitými kardiovaskulárnymi stavmi (pozri časť 4.3). Neboli vykonané žiadne klinické skúšaníach u ochorení CNS (okrem zranenia miechy), u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene, po operácii panvy (okrem nervy šetriacej prostatektómie) alebo po úraze alebo rádioterapii a u hypoaktívnej sexuálnej túžby alebo anatomických deformít penisu.

V pivotných štúdiách mala liečba vardenafilom (filmom obalené tablety) v porovnaní s placebom za následok zlepšenie erektilnej funkcie. U malého počtu pacientov, ktorí sa pokúšali o styk až do štyroch až piatich hodín po podaní dávky, bol pomer úspešnosti penetrácie a udržania erekcie trvalo vyšší ako u placeba.

V štúdiách fixnej dávky (filmom obalené tablety) na širokej populácii mužov s erektilnou dysfunkciou malo 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) a 80 % (20 mg) pacientov úspešnú penetráciu (SEP 2) v porovnaní so 49 %, ktorí užívali placebo v štúdiu trvajúcej viac ako tri mesiace. Schopnosť udržať erekciu (SEP 3) v tejto širokej ED populácii bola 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) a 65 % (20 mg) v porovnaní s 29% užívajúcimi placebo.

V súhrnných údajoch z hlavných skúšok účinnosti bol pomer pacientov, ktorí mali úspešnú penetráciu po podaní vardenafilu nasledujúci: psychogénna erektilná dysfunkcia (77-87 %), zmiešaná erektilná dysfunkcia (69-83 %), organická erektilná dysfunkcia (64-75 %), staršie osoby (52-75 %), ischemická choroba srdca (70-73 %), hyperlipidémia (62-73 %), chronické ochorenie pľúc (74-78 %), depresia (59-69 %) a pacienti súbežne liečení antihypertenzívami (62-73 %).

V klinickom skúšaní u pacientov s diabetes mellitus vardenafil významne zlepšil dosiahnuté výsledky v oblasti erektilnej funkcie, schopnosť dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú pre úspešný styk a rigiditu penisu v porovnaní s placebom pri dávkach vardenafilu 10 mg a 20 mg. Pomer odpovedí schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu bol 61 % a 49 % pri 10 mg a 64 % a 54 % pri 20 mg vardenafilu v porovnaní s 36 % a 23 % pri placebe u pacientov, ktorí dokončili trojmesačnú liečbu.

V klinickom skúšaní u pacientov po prostatektómii vardenafil významne zlepšil dosiahnutý výsledok v oblasti erektilnej funkcie, schopnosť dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú pre úspešný styk a rigiditu penisu v porovnaní s placebom pri dávkach vardenafilu 10 mg a 20 mg. Pomer odpovedí schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu bol 47 % a 37 % pri 10 mg a 48 % a 34 % pri 20 mg vardenafilu v porovnaní s 22 % a 10 % pri placebe u pacientov, ktorí dokončili trojmesačnú liečbu.

V klinickom skúšaní s flexibilnou dávkou u pacientov so zranením miechy vardenafil významne zlepšil dosiahnutý výsledok v oblasti erektilnej funkcie, schopnosť dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú pre úspešný styk a rigiditu penisu v porovnaní s placebom. Počet pacientov, ktorí sa vrátili na normálny výsledok v oblasti IIEF (≥ 26), bol 53 % pri vardenafile v porovnaní s 9 % pri placebe. Pomer odpovedí schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu bol 76 % a 59 % pri vardenafile v porovnaní

so 41 % a 22 % pri placebe u pacientov, ktorí dokončili trojmesačnú liečbu, ktorý bol klinicky a štatisticky signifikantný ($p < 0,001$).

V dlhodobých štúdiách bezpečnosť a účinnosť vardenafilu bola zachovaná.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Vardenafil Aristo vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe erektilnej dysfunkcie (pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bioekvivalenčné štúdie preukázali, že vardenafil 10 mg orodispergovateľná tableta nie je bioekvivalentná s vardenafilom 10 mg filmom obalenými tabletami. Z tohto dôvodu sa orodispergovateľná lieková forma nemôže použiť ako ekvivalent vardenafilu 10 mg filmom obalených tabliet.

Absorpcia

Z vardenafilu filmom obalených tabliet sa vardenafil rýchlo absorbuje s maximálnymi pozorovanými plazmatickými koncentráciami dosiahnutými u niektorých mužov už 15 minút po perorálnom podaní. V 90% času sa však maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu medzi 30 až 120 minútami (medián 60 minút) po dávke podanej perorálne nalačno. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je 15 %. Po perorálnej dávke vardenafilu sa AUC a C_{max} zvýši takmer proporcionálne k dávke v rozsahu odporúčanej dávky (5-20 mg).

Pri užití vardenafilu filmom obalených tabliet s jedlom s vysokým obsahom tuku (obsahujúcim 57% tuku) je rýchlosť absorpcie redukovaná, s mediánom zvýšenia t_{max} o 1 hodinu a priemernou redukciou C_{max} o 20 %. AUC vardenafilu nie je ovplyvnená. Po jedle obsahujúcom 30 % tuku sú rýchlosť a rozsah absorpcie vardenafilu (t_{max} , C_{max} a AUC) v porovnaní s podaním nalačno nezmenené.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem vardenafilu v rovnovážnom stave je 208 l, čo indikuje distribúciu do tkanív. Vardenafil a jeho hlavný cirkulujúci metabolit (M1) sa pevne viažu na plazmatické proteíny (približne 95 % u vardenafilu alebo M1). U vardenafilu ako aj u M1 väzba na proteíny nezávisí od celkovej koncentrácie liečiva.

Na základe meraní vardenafilu v spermiách zdravých osôb 90 minút po podaní dávky sa v semene pacientov môže objaviť nie viac ako 0,00012 % podanej dávky.

Biotransformácia

Vardenafil vo filmom obalených tabletách je metabolizovaný prevažne hepatálnym metabolizmom cez izoformu 3A4 cytochrómu P450 (CYP) s čiastočným príspevom izoforiem CYP3A5 a CYP2C.

U ľudí je jeden hlavný cirkulujúci metabolit (M1) dôsledkom deetylovania vardenafilu a podlieha ďalšiemu metabolizmu s plazmatickým eliminačným polčasom približne 4 hodiny. Časti M1 sú vo forme glukuronidu v systémovom obeh. Metabolit M1 vykazuje podobný profil selektivity voči fosfodiesterázam ako vardenafil a *in vitro* účinnosť na fosfodiesterázu typu 5 je približne 28% v porovnaní s vardenafilom, čo má za následok podiel na účinnosti približne 7 %.

Eliminácia

Celkový telesný klírens vardenafilu je 56 l/h s výsledným konečným polčasom približne 4-5 hodín. Po perorálnom podaní sa vardenafil vylučuje vo forme metabolitov hlavne v stolici (približne 91-95 % podanej dávky) a v menšom rozsahu v moči (približne 2-6 % podanej dávky).

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Staršie osoby

Hepatálny klírens vardenafilu u zdravých starších dobrovoľníkov (65 rokov a viac) bol znížený v porovnaní so zdravými mladšími dobrovoľníkmi (18-45 rokov). Starší muži po užití vardenafilu filmom obalených tabliet mali v priemere o 52 % vyššiu AUC a o 34 % vyššiu C_{max} ako mladší muži (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U dobrovoľníkov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatínu 30-80 ml/min) bola farmakokinetika vardenafilu podobná ako v kontrolnej skupine s normálnou renálnou funkciou. U dobrovoľníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) bola priemerná AUC zvýšená o 21 % a priemerná C_{max} sa znížila o 23 % v porovnaní s dobrovoľníkmi bez poškodenia obličiek. Medzi klírensom kreatinínu a expozíciou vardenafilu (AUC a C_{max}) nebola pozorovaná žiadna štatisticky významná korelácia (pozri časť 4.2). Farmakokinetika vardenafilu nebola skúmaná u pacientov vyžadujúcich dialýzu (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A a B) bol klírens vardenafilu znížený proporcionálne ku stupňu poruchy funkcie pečene. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) sa priemerná AUC zvýšila o 17 % a priemerná C_{max} o 22% v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) sa priemerná AUC zvýšila o 160 % a priemerná C_{max} o 133 % v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami (pozri časť 4.2). Farmakokinetika vardenafilu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) nebola skúmaná (pozri časť 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza,
hydroxypropylcelulóza,
krospovidón typu B,
koloidný oxid kremičitý bezvodý,
stearát horečnatý

Obal tablety:

Opadry béžová 03F570025

Zloženie filmového obalu:

hypromelóza (E464),
oxid titaničitý (E171),
makrogol (E1521),
žltý oxid železitý (E172),
hliníkový lak tartrazínu (E102),
Hliníkový lak oranžovej žlti (E110),
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 mg, 10 mg a 20 mg (hliníkovo-hliníkový blister): 3 roky

5 mg, 10 mg a 20 mg (blister hliník-PVC a hliník-PVC / PVdC): 2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

5 mg, 10 mg a 20 mg (hliníkovo-hliníkový blister): Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

5 mg a 10 mg (blister hliník-PVC a hliník-PVC / PVdC): Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

20 mg (blister hliník-PVC a hliník-PVC / PVdC): Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 ° C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vardenafil Aristo 5 mg filmom obalené tablety: Blistre hliníkovo-hliníkové, blistre z hliníka-PVC a hliníka-PVC / PVdC v škatuľkách s 2, 4, 8, 12 a 20 filmom obalenými tabletami.

Vardenafil Aristo 10 mg a 20 mg filmom obalené tablety: Blistre hliníkovo-hliníkové, blistre z hliníka-PVC a hliníka-PVC / PVdC v škatuľkách s 2, 4, 8, 12, 20 a 30 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8–10, 13435 Berlín, Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Vardenafil Aristo 5 mg filmom obalené tablety : 83/0173/21-S

Vardenafil Aristo 10 mg filmom obalené tablety : 83/0174/21-S

Vardenafil Aristo 20 mg filmom obalené tablety : 83/0175/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021