

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vardenafil Aristo 5 mg potahované tablety
Vardenafil Aristo 10 mg potahované tablety
Vardenafil Aristo 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje vardenafilum 5 mg (ve formě vardenafili hydrochloridum trihydricum).

Jedna potahovaná tableta obsahuje vardenafilum 10 mg (ve formě vardenafili hydrochloridum trihydricum).

Jedna potahovaná tableta obsahuje vardenafilum 20 mg (ve formě vardenafili hydrochloridum trihydricum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 5 mg potahovaná tableta obsahuje 0,015 mg hlinitého laku tartrazinu (E102) a 0,0075 mg hlinitého laku oranžové žluti (E110).

Jedna 10 mg potahovaná tableta obsahuje 0,03 mg hlinitého laku tartrazinu (E102) a 0,015 mg hlinitého laku oranžové žluti (E110).

Jedna 20 mg potahovaná tableta obsahuje 0,06 mg hlinitého laku tartrazinu (E102) a 0,03 mg hlinitého laku oranžové žluti (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Vardenafil Aristo 5 mg jsou lehce oranžové až oranžové kulaté potahované tablety s vyraženým „L“ na jedné straně a „05“ na druhé straně. Průměr tablety přibližně 5,35 mm.

Vardenafil Aristo 10 mg jsou lehce oranžové až oranžové kulaté potahované tablety s vyraženým „480“ na jedné straně a bez označení na druhé straně. Průměr tablety přibližně 6,10 mm.

Vardenafil Aristo 20 mg jsou lehce oranžové až oranžové kulaté potahované tablety s vyraženým „481“ na jedné straně a bez označení na druhé straně. Průměr tablety přibližně 8,10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů. Erektální dysfunkce je definována jako neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci dostatečnou pro uspokojivý pohlavní styk.

K dosažení účinku přípravku Vardenafil Aristo je nezbytná sexuální stimulace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži

Doporučená dávka je 10 mg. Tato dávka se užívá dle potřeby přibližně 25 až 60 minut před sexuální aktivitou. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 20 mg nebo snížena na 5 mg. Maximální doporučená dávka je 20 mg. Maximální doporučená frekvence dávkování je 1x denně. Přípravek Vardenafil Aristo může být užíván s jídlem nebo nalačno. Pokud je přípravek užit po tučném jídle, může být nástup účinku oddálen (viz bod 5.2).

Zvláštní populace

Starší populace (> 65 let)

U starších jedinců není nutno upravovat dávku. Zvýšení na maximální dávku 20 mg však má být pečlivě zváženo v závislosti na individuální snášenlivosti přípravku (viz body 4.4 a 4.8).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace A-B) má být zváženo podání počáteční dávky 5 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka postupně zvýšena. Maximální doporučená dávka u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je 10 mg. (viz body 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) má být zváženo podání počáteční dávky 5 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 10 mg nebo 20 mg.

Pediatrická populace

Přípravek Vardenafil Aristo není indikován pro jedince mladší 18 let. Neexistuje žádná relevantní indikace k použití přípravku Vardenafil Aristo u dětí.

Použití u pacientů užívajících další léky

Současné užívání s inhibitory CYP3A4

Při užívání v kombinaci s inhibitory CYP3A4 jako jsou např. erythromycin nebo klarithromycin nemá dávka vardenafilu překročit 5 mg (viz bod 4.5).

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, uvedenou v bodě 6.1.

Současné užívání vardenafilu s nitráty nebo s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý (např. amylnitrit) v jakékoli formě je kontraindikováno (viz body 4.5 a 5.1).

Přípravek Vardenafil Aristo je kontraindikován u pacientů se ztrátou zraku jednoho oka v důsledku neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) bez ohledu na to, zda k této příhodě došlo v souvislosti s předchozím užíváním inhibitorů fosfodiesterázy 5 (PDE5) či nikoliv (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky k léčbě erektilní dysfunkce obecně nemají být užívány muži, pro které není sexuální aktivita vhodná (např. pacienti s těžkým kardiovaskulárním onemocněním jako je nestabilní angina pectoris nebo těžké srdeční selhání [III. nebo IV. stupně dle NYHA klasifikace]).

U následujících skupin pacientů nebyla bezpečnost vardenafilu hodnocena, a proto je u nich jeho použití kontraindikováno až do doby, než budou k dispozici další informace:

- těžká porucha funkce jater (Child-Pughova klasifikace C),
- selhání ledvin v terminální fázi, vyžadující hemodialýzu,
- hypotenze (krevní tlak <90/50 mmHg),
- cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu v nedávné době (v posledních 6 měsících),
- nestabilní angina pectoris a hereditární degenerativní poškození sítnice jako např. retinitis pigmentosa v anamnéze.

Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP3A4 ketokonazolem a itraconazolem (v perorální formě) je kontraindikováno u mužů starších 75 let.

Současné užívání vardenafilu s inhibitory HIV proteáz jako jsou ritonavir a indinavir je kontraindikováno vzhledem k tomu, že se jedná o silné inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Současné podávání inhibitorů PDE5, včetně vardenafilu, se stimulátory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potencionálně vést k symptomatice hypotenzi (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před rozhodnutím o farmakologické léčbě je třeba odebrat anamnézu a provést fyzikální vyšetření pacienta k určení diagnózy erektilní dysfunkce a ke stanovení její možné příčiny.

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce má lékař zhodnotit kardiovaskulární stav pacienta, neboť sexuální aktivita může být spojena s určitým stupněm kardiovaskulárního rizika (viz bod 4.3). Vardenafil má vazodilatační účinky vedoucí k mírnému a přechodnému snížení krevního tlaku (viz bod 5.1). Pacienti s obstrukcí výtokové části levé komory, např. s aortální stenózou nebo idiopatickou hypertrofickou subaortální stenózou, mohou být citliví na účinek vazodilatancí včetně inhibitorů fosfodiesterázy typu 5.

V časové souvislosti s užitím vardenafilu byly hlášeny závažné kardiovaskulární příhody včetně náhlého úmrtí, tachykardie, infarktu myokardu, komorové tachyarytmie, anginy pectoris a cerebrovaskulárního onemocnění (včetně transientní ischemické ataky a mozkového krvácení). Většina pacientů, u nichž byly tyto příhody hlášeny, měla již dříve existující kardiovaskulární rizikové faktory. Není však možné definitivně určit, zda tyto příhody přímo souvisejí s těmito rizikovými faktory, s užitím vardenafilu, se sexuální aktivitou nebo s kombinací těchto nebo jiných faktorů.

Léčivé přípravky určené k léčbě erektilní dysfunkce mají být používány s opatrností u pacientů s anatomickou deformací penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieho choroba) nebo u pacientů s onemocněními, která mohou predisponovat k priapismu (např. pacienti se srpkovitou anémií, mnohočetným myelomem nebo leukémií).

Bezpečnost a účinnost kombinací vardenafilu ve formě potahovaných tablet s vardenafilem ve formě tablet dispergovatelných v ústech, nebo dalšími způsoby léčby erektilní dysfunkce nebyly hodnoceny. Použití takovéto kombinace se proto nedoporučuje.

U starších pacientů (≥ 65 let) může být snášenlivost maximální dávky 20 mg snížena (viz body 4.2 a 4.8).

Současné užívání alfablokátorů

Současné užívání alfablokátorů a vardenafilu může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzi, neboť obě látky patří mezi vazodilatancia. Současná léčba vardenafilem má být zahájena pouze v případě, že je pacient na léčbě alfablokátory stabilizován. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, má být léčba vardenafilem zahájena nejnižší doporučenou počáteční dávkou 5 mg potahované tablety. S tamsulosinem nebo s alfuzosinem může být vardenafil podáván kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory se doporučuje časový odstup v užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají optimální dávku vardenafilu, má být zahájena léčba alfablokátorem v nejnižší dávce. Postupné zvyšování dávky alfablokátoru může být u pacientů užívajících vardenafil spojeno s dalším snížením krevního tlaku.

Současné užívání s CYP3A4

Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP3A4 (jako jsou itrakonazol a ketokonazol (v perorální formě)) vede k výraznému zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu, a proto je vhodné se této kombinaci vyhnout (viz body 4.5 a 4.3).

Úprava dávkování vardenafilu může být nezbytná při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou např. erythromycin nebo klarithromycin (viz body 4.5 a 4.2).

Zvýšení plazmatických hladin vardenafilu lze očekávat při současném požití grapefruitu nebo grapefruitové šťávy. Této kombinaci je vhodné se vyhnout (viz bod 4.5).

Vliv na QTc interval

Jednorázová perorální dávka 10 mg a 80 mg vardenafilu vedla k prodloužení intervalu QTc v průměru o 8 msec, respektive o 10 msec. Při podání jednorázové dávky 10 mg vardenafilu současně se 400 mg gatifloxacinu, což je léčivá látka se srovnatelným účinkem na QT, došlo k dalšímu prodloužení intervalu QTc o 4 msec ve srovnání s podáním této léčivé látky samostatně. Klinický význam těchto změn intervalu QT není znám (viz bod 5.1).

Klinický význam tohoto nálezu není znám a nelze jej zevšeobecňovat na všechny pacienty za všech okolností, neboť účinek bude záviset na aktuálních individuálních rizikových faktorech a vnímavosti každého pacienta. U pacientů s významnými rizikovými faktory, jako jsou např. hypokalémie, vrozené prodloužení intervalu QT, současné podávání antiarytmik třídy 1A (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol) je lépe se vyhnout podávání léčiv, která mohou prodlužovat QTc interval, včetně vardenafilu.

Vliv na zrak

V souvislosti s užíváním vardenafilu a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku a případy neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION). Pacient má být informován, že v případě vzniku náhlé poruchy zraku musí přestat užívat přípravek Vardenafil Aristo a musí se ihned poradit s lékařem (viz bod 4.3).

Vliv na krvácení

In vitro studie s lidskými trombocyty prokázaly, že vardenafil nemá sám o sobě antiagregační účinek, avšak při vysokých (supraterapeutických) koncentracích zvyšuje antiagregační účinek nitroprusidu sodného (látka schopná uvolňovat oxid dusnatý). U lidí neměl vardenafil samotný ani v kombinaci

s kyselinou acetylsalicylovou žádný vliv na dobu krvácivosti (viz bod 4.5). O bezpečnosti podání vardenafilu pacientům s poruchami krvácivosti nebo pacientům s aktivní vředovou chorobou nejsou k dispozici žádné informace. Těmto pacientům má být proto vardenafil podáván pouze po pečlivém vyhodnocení poměru rizika k prospěchu léčby.

Přípravek Vardenafil Aristo potahované tablety obsahuje hlinitý lak tartrazinu (E102) a hlinitý lak oranžové žluti (E110). Mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčiv na vardenafil

In vitro studie

Vardenafil je metabolizován v játrech zejména izoformou 3A4 cytochromu P450 (CYP) a v menší míře izoformami CYP3A5 a CYP2C. Inhibitory těchto izoenzymů mohou tedy snižovat clearance vardenafilu.

In vivo studie

Současné podávání inhibitoru HIV proteáz indinaviru (800 mg 3x denně), silného inhibitoru CYP3A4, s vardenafilem (10 mg potahované tablety) vedlo k 16násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 7násobnému zvýšení C_{max} vardenafilu. Za 24 hodin klesly plazmatické hladiny vardenafilu přibližně na 4 % maximálních plazmatických hladin (C_{max}).

Současné podávání vardenafilu s ritonavirem (600 mg 2x denně) vedlo k 13násobnému zvýšení C_{max} vardenafilu a 49násobnému zvýšení AUC₀₋₂₄ vardenafilu, jestliže byl vardenafil podáván v dávce 5 mg. K této interakci dochází v důsledku blokády jaterního metabolismu přípravku vardenafil ritonavirem, vysoce účinným CYP3A4 inhibitorem, který inhibuje také CYP2C9. Ritonavir významně prodlužuje poločas přípravku vardenafil na 25,7 hodin (viz bod 4.3).

Při současném podávání ketokonazolu (200 mg), silného inhibitoru CYP3A4, s vardenafilem (5 mg), došlo k 10násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 4násobnému zvýšení C_{max} vardenafilu (viz bod 4.4).

Ačkoli specifické interakční studie nebyly prováděny, lze předpokládat, že při současném podávání dalších silných inhibitorů CYP3A4 (jako je itraconazol) budou plazmatické hladiny vardenafilu srovnatelné s hladinami dosaženými při podávání ketokonazolu. Současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 jako jsou itraconazol a ketokonazol (k perorálnímu podání) je vhodné se vyhnout (viz body 4.3 a 4.4). U mužů starších 75 let je současné podávání vardenafilu s itraconazolem nebo ketokonazolem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání inhibitoru CYP3A4 erythromycinu (500 mg 3x denně) s vardenafilem (5 mg) vedlo ke 4násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 3násobnému zvýšení jeho C_{max} . Ačkoli specifické interakční studie nebyly provedeny, lze předpokládat, že současné podávání s klarithromycinem bude mít na AUC a C_{max} vardenafilu podobné účinky. Při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou erythromycin a klarithromycin může být nezbytná úprava dávky vardenafilu (viz body 4.2 a 4.4). U zdravých dobrovolníků nemělo podávání nespecifického inhibitoru cytochromu P450 cimetidinu (400 mg 2x denně) zároveň s vardenafilem (20 mg) žádný vliv na AUC a C_{max} vardenafilu.

Grapefruitová šťáva, slabý inhibitor metabolismu prostřednictvím CYP3A4 ve střevní stěně, může způsobit mírné zvýšení plazmatických hladin vardenafilu (viz bod 4.4).

Farmakokinetika vardenafilu (20 mg) nebyla ovlivněna současným podáváním antagonisty H₂receptorů ranitidinu (150 mg 2x denně), digoxinu, warfarinu, glibenklamidu, požitím alkoholu

(průměrná maximální hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl) ani podáním jednorázové dávky antacida (hydroxid hořečnatý/hydroxid hlinitý).

Ačkoli nebyly prováděny specifické interakční studie se všemi léčivými, populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný účinek na farmakokinetiku vardenafilu při současném užívání následujících léčiv: kyselina acetylsalicylová, ACE-inhibitory, beta-blokátory, slabé inhibitory CYP3A4, diuretika a antidiabetika (deriváty sulfonylurey a metformin).

Účinky vardenafilu na jiná léčiva

Neexistují žádné údaje o interakcích vardenafilu s nescifickými inhibitory fosfodiesterázy jako jsou např. theofylin nebo dipyridamol.

In vivo studie

Ve studii s 18 zdravými dobrovolníky nebylo pozorováno prohloubení hypotenzního účinku sublingválního nitroglycerinu (0,4 mg) při podání vardenafilu (10 mg) v různém časovém intervalu (1 hodina až 24 hodin) před užitím dávky nitroglycerinu. U zdravých jedinců středního věku prohlubuje vardenafil v dávce 20 mg hypotenzní účinek sublingválního nitroglycerinu (0,4 mg) podaného 1 a 4 hodiny po užití vardenafilu. Žádný účinek na krevní tlak nebyl pozorován při užití nitroglycerinu 24 hodin po podání jednotlivé dávky 20 mg vardenafilu. Neexistují však informace o možném prohloubení hypotenzního účinku nitrátů působením vardenafilu u nemocných, a proto je současné užívání těchto léčiv kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nikorandil je sloučenina složená z otvírače kaliového kanálu a nitrátu. V důsledku přítomnosti nitrátové komponenty může docházet k závažným interakcím s vardenafilem.

Vzhledem k tomu, že monoterapie alfablokátory může způsobit výrazné snížení krevního tlaku, zejména posturální hypotenzi a synkopu, byly provedeny interakční studie s vardenafilem. Ve dvou interakčních studiích se zdravými normotenzními dobrovolníky byla po rychlé titraci alfablokátorů tamsulosinu a terazosinu na vysoké dávky při současném podání s vardenafilem zaznamenána hypotenze (v některých případech symptomatická) u signifikantního počtu subjektů. U jedinců léčených terazosinem byla hypotenze pozorována častěji, když byl vardenafil podáván současně s terazosinem, než když byl mezi podáním léčiv časový interval 6 hodin.

Na základě výsledků interakčních studií prováděných s vardenafilem u pacientů s benigní hyperplazií prostaty (BPH) při stabilizované léčbě tamsulosinem, terazosinem nebo alfuzosinem bylo zjištěno:

- Když byl vardenafil (potahované tablety) podáván v dávkách 5, 10 nebo 20 mg při již zavedené stabilizované léčbě tamsulosinem, nedošlo k symptomatickému snížení krevního tlaku, u 3 z 21 léčených jedinců však bylo zaznamenáno přechodné snížení systolického krevního tlaku ve stoje na méně než 85 mmHg.
- Když byl vardenafil v dávce 5 mg (potahované tablety) podáván současně s terazosinem v dávkách 5 mg nebo 10 mg, byla u jednoho z 21 pacientů zaznamenána symptomatická posturální hypotenze. Hypotenze nebyla pozorována, jestliže byl mezi podáním vardenafilu v dávce 5 mg a podáním terazosinu dodržen interval 6 hodin.
- Když byl vardenafil (potahované tablety) podáván v dávkách 5 nebo 10 mg při stabilizované léčbě alfuzosinem, nedošlo při porovnání s placebem, k žádnému symptomatickému snížení krevního tlaku.

Současná léčba by tedy má být zahájena pouze tehdy, když je pacient stabilizován na léčbě alfablokátory. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, má být léčba vardenafilem zahájena nejnižší doporučenou počáteční dávkou 5 mg. S tamsulosinem a alfuzosinem může být

Vardenafil Aristo podáván kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory se doporučuje časový odstup v užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.4).

Žádné významné interakce nebyly prokázány při současném podání warfarinu (25 mg), který je metabolizován prostřednictvím CYP2C9 nebo digoxinu (0,375 mg) s vardenafilem (20 mg potahované tablety). Relativní biologická dostupnost glibenklamidu (3,5 mg) nebyla současným užitím vardenafilu (20 mg) ovlivněna. Ve specifické studii, ve které byl pacientům s hypertenzí podáván vardenafil (20 mg) zároveň s nifedipinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (30 mg nebo 60 mg), došlo u pacientů k přídatnému snížení systolického krevního tlaku o 6 mmHg a diastolického krevního tlaku o 5 mmHg při měření krevního tlaku v poloze vleže na zádech a ke zvýšení tepové frekvence o 4 tepy za minutu.

Při užití vardenafilu (20 mg potahované tablety) s alkoholem (průměrná maximální hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl) neprohluboval vardenafil účinek alkoholu na krevní tlak a tepovou frekvenci a farmakokinetika vardenafilu nebyla ovlivněna.

Vardenafil (10 mg) nepotencoval prodloužení doby krvácivosti vyvolané kyselinou acetylsalicylovou (2x 81 mg).

Riocigvát

Preklinické studie ukázaly aditivní účinek kombinace inhibitorů PDE5 s riocigvátém na snížení systémového krevního tlaku. V klinických studiích bylo prokázáno, že riocigvát zvyšuje hypotenzivní účinek inhibitorů PDE5. Ve studované populaci nebyly pozorovány žádné známky příznivého klinického účinku této kombinace. Současné užívání riocigvátu s inhibitory PDE5, včetně vardenafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Vardenafil Aristo není určen k podávání ženám. Neexistují žádné studie hodnotící použití vardenafilu u těhotných žen. Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

V průběhu klinických studií s vardenafilem byly hlášeny závratě a poruchy vidění, a proto mají pacienti znát svou reakci na vardenafil dříve, než budou řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky vardenafilu potahované tablety objevující se v klinických studiích byly obvykle přechodné a mírného až středně závažného charakteru. Nejčastějším nežádoucím účinkem v souvislosti s léčivem objevujícím se u ≥ 10 % pacientů byla bolest hlavy.

Nežádoucí účinky se uvádějí na základě vyjadřování frekvence podle MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Hlášeny byly následující nežádoucí účinky:

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace				Konjunktivitida	
Poruchy imunitního systému			Alergický edém a angioedém	Alergická reakce	
Psychiatrické poruchy			Poruchy spánku	Úzkost	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě	Somnolence Parestézie a dysestezie	Synkopy Záchvaty Amnézie Transientní ischemická ataka	Mozkové krvácení
Poruchy oka			Poruchy zraku Oční hyperemie Oční distorze barev Bolest v oku a diskomfort očí Fotofobie	Zvýšení nitroočního tlaku Zvýšené slzení	Nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus Vertigo		Náhlá hluchota
Srdeční poruchy			Palpitace Tachykardie	Infarkt myokardu Ventrikulární tachyarytmie Angina pectoris	Náhlé úmrtí
Cévní poruchy		Návaly		Hypertenze Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Nosní kongesce	Dušnost Kongesce sinu	Epistaxe	
Gastrointestinální poruchy		Dyspepsie	Refluxní choroba jícnu Gastritida Gastrointestinální a abdominální bolest Průjem Zvracení Nauzea Sucho v ústech		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení hladin transamináz	Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Erytém Vyrážka	Fotosenzitivní reakce	

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolest zad Zvýšení kreatinfosfokinázy Myalgie Zvýšená svalová ztuhlost a svalové křeče		
Poruchy ledvin a močových cest					Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Zvýšená erekce	Priapismus	Penilní hemorhagie Hematosperma
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Pocit nevolnosti	Bolest na hrudi	

Penilní hemorhagie, hematosperma a hematurie byly hlášeny v klinických studiích a ze spontánních peregistračních údajů při použití inhibitorů PDE5, včetně vardenafilu.

Při užívání dávky 20 mg u vardenafilu potahovaných tablet byla u starších pacientů (≥65 let) zaznamenána vyšší frekvence bolestí hlavy (16,2 % oproti 11,8 %) a závratí (3,7 % oproti 0,7 %) ve srovnání s mladšími pacienty (<65 let). Obecně lze říci, že výskyt nežádoucích účinků (zejména „závratí“) byl mírně vyšší u pacientů s hypertenzí v anamnéze.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Ve studiích s užitím jednorázové dávky zdravými dobrovolníky byly tolerovány dávky až do výše 80 mg vardenafilu (potahované tablety) za den, aniž by byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky.

Při užívání vardenafilu ve vyšších dávkách a častěji, než bylo doporučeno (40 mg potahované tablety 2x denně), byly hlášeny silné bolesti zad. Tento nežádoucí účinek nebyl spojen se svalovou nebo neurologickou toxicitou.

V případě předávkování je třeba podle potřeby provést standardní podpůrná opatření. Nelze předpokládat, že by hemodialýza urychlila clearance vardenafilu, neboť se vardenafil váže ve vysoké míře na plazmatické bílkoviny a není významně vylučován močí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva používaná k léčbě erektilní dysfunkce, ATC kód: G04BE09

Vardenafil je perorální léčivo určené ke zlepšení erektilní funkce u mužů s erektilní dysfunkcí. Za přirozených podmínek, tj. při sexuální stimulaci, obnovuje poškozenou erektilní funkci zvýšením přítoku krve do penisu.

Erekcce penisu představuje hemodynamický proces. Při sexuální stimulaci dochází k uvolnění oxidu dusnatého. Oxid dusnatý aktivuje enzym guanylátcyklázu, což vede ke zvýšeným hladinám cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) v kavernózních tělesech. Výsledkem je relaxace hladkého svalstva kavernózních těles umožňující zvýšený přítok krve do penisu. Hladina cGMP je regulována rychlostí jeho syntézy cestou guanylátcyklázy a rychlostí jeho degradace cestou cGMP hydrolyzujících fosfodiesteráz (PDE).

Vardenafil je velmi účinný a selektivní inhibitor cGMP specifické fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), nejvíce zastoupené PDE v lidských kavernózních tělesech. Vardenafil významně zvyšuje účinek endogenního oxidu dusnatého v kavernózních tělesech inhibicí PDE5. Po uvolnění oxidu dusnatého v důsledku sexuální stimulace vede vardenafilem vyvolaná inhibice PDE5 ke zvýšení hladin cGMP v kavernózních tělesech. Sexuální stimulace je tedy pro příznivý terapeutický účinek vardenafilu nezbytná.

Studie *in vitro* prokázaly, že vardenafil má silnější účinek na PDE5 než na další známé fosfodiesterázy (>15x vyšší než na PDE6, >130x vyšší než na PDE1, >300x vyšší než na PDE11 a >1000x vyšší než na PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 a PDE10).

Ve studii, která použila k hodnocení penilní pletyzmografii (RigiScan), vedlo podání vardenafilu v dávce 20 mg u některých pacientů k erekci dostatečné pro penetraci (60% rigidita při RigiScanu) již 15 minut po užití dávky. Celková odpověď na vardenafil dosáhla u těchto pacientů signifikantní významnosti ve srovnání s placebem 25 minut po užití.

Vardenafil působí mírné a přechodné snížení krevního tlaku, které ve většině případů nemá klinické účinky. Ve srovnání s placebem došlo k průměrnému maximálnímu snížení krevního tlaku měřenému vleže na zádech o 6,9 mmHg po dávce 20 mg vardenafilu a o 4,3 mmHg po dávce 40 mg vardenafilu. Tento účinek je v souladu s vazodilatačním účinkem inhibitorů PDE5 a vzniká pravděpodobně v důsledku zvýšení hladin cGMP v buňkách hladké svaloviny cév. Jednorázové ani opakované perorální dávky vardenafilu až do výše 40 mg nevyvolávaly u zdravých dobrovolníků žádné klinicky významné změny na EKG.

Ve dvojitě zaslepené, zkřížené, randomizované studii s podáním jednotlivé dávky provedené u 59 zdravých mužů byl porovnáván vliv vardenafilu (10 mg a 80 mg), sildenafilu (50 mg a 400 mg) a placebo na QT interval. Moxifloxacin (400 mg) byl použit jako aktivní vnitřní kontrola. Vliv na QT interval byl měřen jednu hodinu po podání dávky (průměrná hodnota t_{max} vardenafilu). Hlavním cílem studie bylo vyloučení prodloužení intervalu QT o více než 10 msec (tj. prokázat chybění účinku) po podání jednotlivé 80 mg perorální dávky vardenafilu ve srovnání s placebem, měřeno pomocí změny v korekčním vzorci dle Fridericii ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) od bazální hodnoty k hodnotě měřené 1 hodinu po podání dávky. Výsledky po podání vardenafilu prokázaly prodloužení QTc (Fridericia) o 8 msec (90% CI: 6-9) a o 10 msec (90% CI: 8-11) při podání dávek 10 mg a 80 mg ve srovnání s placebem a prodloužení QTci o 4 msec (90% CI: 3-6) a o 6 msec (90% CI: 4-7) při podání dávek 10 mg a 80 mg ve srovnání s placebem, měřeno jednu hodinu po podání dávky. V době t_{max} byla pouze průměrná hodnota změny QTcF vardenafilu v dávce 80 mg mimo limit stanovený pro studii (průměr 10 msec, 90% CI: 8-11). Při použití individuálního korekčního vzorce nebyla žádná hodnota mimo limit.

V samostatné postmarketinkové studii, které se účastnilo 44 zdravých dobrovolníků, byly podávány jednorázové dávky 10 mg vardenafilu nebo 50 mg sildenafilu současně s 400 mg gatifloxacinu, což je léčivo se srovnatelným účinkem na QT. Podání vardenafilu i sildenafilu vedlo k prodloužení intervalu QTc (dle Fridericii), a to o 4 msec při podání vardenafilu a o 5 msec při podání sildenafilu ve srovnání s podáním těchto léčiv samostatně. Skutečný klinický význam těchto změn intervalu QT není znám.

Další informace o klinických studiích

V klinických studiích byl vardenafil podáván více než 17 000 mužů s erektilní dysfunkcí (ED) ve věku 18 - 89 let, mnozí z nich trpěli četnými dalšími chorobami. Více než 2 500 pacientů bylo léčeno vardenafilem 6 měsíců nebo déle. Více než 900 z těchto pacientů bylo léčeno 1 rok nebo déle.

Zastoupeny byly následující skupiny pacientů: starší nemocní (22 %), pacienti s hypertenzí (35 %), nemocní s diabetes mellitus (29 %), pacienti s ischemickou chorobou srdeční a dalšími kardiovaskulárními chorobami (7 %), pacienti s chronickým plicním onemocněním (5 %), s hyperlipidémií (22 %), depresí (5 %) a nemocní po radikální prostatektomii (9 %). Následující skupiny pacientů nebyly v klinických studiích dostatečně zastoupeny: staří pacienti (>75 let, 2,4 %) a pacienti s určitými kardiovaskulárními chorobami (viz bod 4.3). Žádné klinické studie nebyly prováděny u pacientů s onemocněním CNS (kromě poranění míchy), u pacientů s těžkým renálním nebo hepatálním poškozením, u nemocných po operaci pánve (s výjimkou nervy šetřící prostatektomie) nebo po poranění pánve nebo po pánevní radioterapii a u nemocných se sníženou sexuální touhou nebo u pacientů s anatomickou deformací penisu.

Ve všech pilotních studiích vedla léčba vardenafilem (potahované tablety) ke zlepšení erektilní funkce ve srovnání s placebem. U malého počtu pacientů, kteří se pokusili o pohlavní styk ještě po čtyřech až pěti hodinách po užití dávky, byla incidence úspěšné penetrace a udržení erekce významně vyšší než u placeba.

Ve studiích s fixní dávkou (potahované tablety), které trvaly déle než 3 měsíce, byla v široké populaci pacientů s erektilní dysfunkcí zaznamenána úspěšná penetrace (SEP 2) u 68 % pacientů po dávce 5 mg, u 76 % pacientů po dávce 10 mg a u 80 % pacientů po dávce 20 mg ve srovnání se 49 % pacientů užívajících placebo. Schopnost udržet erekci (SEP 3) v této široké populaci pacientů s ED činila 53 % po dávce 5 mg, 63 % po dávce 10 mg a 65 % po dávce 20 mg ve srovnání s 29 % pacientů, kteří užívali placebo.

Údaje získané ze všech velkých klinických studií zaměřených na účinnost uvádějí následující procento pacientů, kteří dosáhli po užití vardenafilu úspěšné penetrace: psychogenní erektilní dysfunkce (77-87 %), smíšená erektilní dysfunkce (69-83 %), organická erektilní dysfunkce (64-75 %), starší pacienti (52-75 %), ischemická choroba srdeční (70-73 %), hyperlipidémie (62-73 %), chronické plicní onemocnění (74-78 %), deprese (59-69 %) a pacienti současně léčení antihypertenzivy (62-73 %).

Ve studii u nemocných s diabetes mellitus zlepšil vardenafil v dávkách 10 mg a 20 mg významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci byla u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 61 % a 49 % po užívání dávky 10 mg vardenafilu, 64 % a 54 % po užívání dávky 20 mg vardenafilu ve srovnání s 36 % a 23 % pacientů užívajícími placebo.

V klinických studiích u nemocných po prostatektomii zlepšil vardenafil v dávkách 10 mg a 20 mg významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci činila u pacientů, kteří dokončili

3měsíční léčbu, 47 % a 37 % po užívání dávky 10 mg vardenafilu, 48 % a 34 % po užívání dávky 20 mg vardenafilu ve srovnání s 22 % a 10 % pacientů užívajícími placebo.

V klinické studii u pacientů s poraněním míchy za použití flexibilního dávkování zlepšil vardenafil signifikantně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Počet pacientů, u kterých došlo k návratu k normálnímu IIEF skóre (>26), byl u pacientů užívajících vardenafil 53 % ve srovnání s 9 % pacientů užívajícími placebo. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci byla u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 76 % a 59 % u pacientů užívajících vardenafil ve srovnání se 41 % a 22 % u pacientů užívajících placebo, což bylo klinicky i statisticky signifikantní ($p < 0,001$).

Bezpečnost a účinnost vardenafilu přetrvávaly v dlouhodobých studiích.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit pro vardenafil výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace v léčbě erektilní dysfunkce (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bioekvivalenční studie ukázaly, že vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech není bioekvivalentní vardenafilu 10 mg potahované tablety. Proto dispergovatelná forma nemá být užívána jako ekvivalent vardenafilu 10 mg potahované tablety.

Absorpce

U vardenafilu potahované tablety se vardenafil rychle vstřebává a u některých mužů je dosaženo maximální plazmatické koncentrace již 15 minut po perorálním užití. V 90 % případů je však dosaženo maximálních plazmatických koncentrací 30 až 120 minut (medián 60 minut) po perorálním podání nalačno. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 15 %. Po perorálním podání se hodnoty AUC a C_{max} vardenafilu zvyšují téměř úměrně s dávkou v celém doporučeném dávkovacím rozmezí (5 – 20 mg).

Při užití vardenafilu potahované tablety po tučném jídle (s obsahem 57 % tuku) dochází ke snížení rychlosti absorpce se zvýšením mediánu t_{max} o 1 hodinu a průměrným snížením C_{max} o 20 %. AUC vardenafilu není ovlivněna. Při užití po jídle s obsahem 30 % tuku nejsou v porovnání s užitím nalačno rychlost a rozsah absorpce (t_{max} , C_{max} a AUC) ovlivněny.

Distribuce

Střední distribuční objem vardenafilu v ustáleném stavu činí 208 litrů, což svědčí o jeho distribuci do tkání.

Vardenafil a jeho hlavní cirkulující metabolit (M1) se váží ve vysoké míře na plazmatické bílkoviny (přibližně 95 % vardenafilu nebo M1). Vazba vardenafilu a M1 na plazmatické bílkoviny není závislá na celkové koncentraci léčiva.

Množství vardenafilu bylo měřeno v ejakulátu zdravých dobrovolníků 90 minut po podání. Na základě tohoto měření lze konstatovat, že se v ejakulátu pacientů neobjeví více než 0,00012 % podané dávky.

Biotransformace

Vardenafil potahované tablety je metabolizován převážně v játrech pomocí izoformy 3A4 cytochromu P450 (CYP) a v menší míře také izoformami CYP3A5 a CYP2C.

Desethylací vardenafilu vzniká u lidí hlavní cirkulující metabolit (M1), který je dále metabolizován. Plazmatický eliminační poločas tohoto metabolitu je přibližně 4 hodiny. Určitá část metabolitu M1 se objevuje ve formě glukuronidu v systémové cirkulaci. Metabolit M1 vykazuje podobný profil selektivity vůči fosfodiesteráze jako vardenafil a jeho účinnost *in vitro* z hlediska inhibice fosfodiesterázy typu 5 je přibližně 28% ve srovnání s vardenafilem. K celkovému farmakologickému účinku tedy přispívá tento metabolit přibližně 7 %.

Eliminace

Celková tělesná clearance vardenafilu je 56 l/hod s výsledným terminálním poločasem přibližně 4-5 hodin. Po perorálním podání se vardenafil vylučuje ve formě metabolitů zejména stolicí (přibližně 91 – 95 % podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 2 – 6 % podané dávky).

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Ve srovnání se zdravými mladšími dobrovolníky (18 - 45 let) byla jaterní clearance vardenafilu u zdravých starších dobrovolníků (65 let a více) snížena. V průměru byla u starších mužů užívajících vardenafil potahované tablety ve srovnání s mladšími muži AUC zvýšena o 52 % a C_{max} o 34 % (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U dobrovolníků s mírným až středně těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu 30-80 ml/min) byla farmakokinetika vardenafilu podobná farmakokinetice vardenafilu u kontrolní skupiny s normální renální funkcí. U dobrovolníků s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu <30 ml/min) byla ve srovnání s dobrovolníky bez renálního poškození průměrná AUC zvýšena o 21 % a průměrná C_{max} snížena o 23 %. Nebyla zaznamenána žádná statisticky významná korelace mezi clearancí kreatininu a expozicí vardenafilu (AUC a C_{max}) (viz bod 4.2). U dialyzovaných pacientů nebyla farmakokinetika vardenafilu hodnocena (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace A a B) byla clearance vardenafilu snížena úměrně stupni poruchy jaterních funkcí. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace A) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena průměrná AUC o 17 % a průměrná C_{max} o 22 %. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace B) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena průměrná AUC o 160 % a průměrná C_{max} o 133 % (viz bod 4.2). Farmakokinetika vardenafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace C) nebyla hodnocena (viz bod 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza

hyprolóza
krospovidon typ B
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Potahová soustava Opadry 03F570025 béžová

Složení potahové vrstvy:

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
žlutý oxid železitý (E172)
hlinitý lak tartrazinu (E102)
hlinitý lak oranžové žluti (E110)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 mg, 10 mg a 20 mg (Al-Al blistr):
3 roky

5 mg, 10 mg a 20 mg (Al-PVC a Al-PVC/PVdC blistr):
2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

5 mg, 10 mg a 20 mg (Al/Al blistr):
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

5 mg, 10 mg (Al/PVC a Al/PVC/PVdC blistr):
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

20 mg (Al/PVC a Al/PVC/PVdC blistr):
Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vardenafil Aristo 5 mg potahované tablety:
Al/Al, Al/PVC a Al/PVC/PVdC blistry v papírové krabičce po 2, 4, 8, 12 a 20 potahovaných tabletách.

Vardenafil Aristo 10 mg a 20 mg potahované tablety:
Al/Al, Al/PVC a Al/PVC/PVdC blistry v papírové krabičce po 2, 4, 8, 12, 20 a 30 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
Berlín 13435
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Vardenafil Aristo 5 mg potahované tablety: 83/508/20-C
Vardenafil Aristo 10 mg potahované tablety:83/509/20-C
Vardenafil Aristo 20 mg potahované tablety:83/510/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 8. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 8. 2021