

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viavardis 5 mg comprimate filmate
Viavardis 10 mg comprimate filmate
Viavardis 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Viavardis 5 mg

Fiecare comprimat filmat conține vardenafil 5 mg (sub formă de clorhidrat trihidrat).

Viavardis 10 mg

Fiecare comprimat filmat conține vardenafil 10 mg (sub formă de clorhidrat trihidrat).

Viavardis 20 mg

Fiecare comprimat filmat conține vardenafil 20 mg (sub formă de clorhidrat trihidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Viavardis 5 mg

Comprimate filmate de culoare brun-portocalie, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, inscripționate cu „5” pe una dintre fețe, cu diametrul de 5,5 mm.

Viavardis 10 mg

Comprimate filmate de culoare brun-portocalie, ovale, ușor biconvexe, marcate cu o linie mediană pe una dintre fețe și incripționate cu „10” pe cealaltă față; dimensiuni: 10,5 mm x 5,5 mm. Comprimatele pot fi divizate în doze egale.

Viavardis 20 mg

Comprimate filmate de culoare brun-portocalie, rotunde, biconvexe, cu margini teșite, marcate cu o linie mediană pe una dintre fețe și incripționate cu „20” pe cealaltă față, cu diametrul de 10 mm. Comprimatele pot fi divizate în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul disfuncției erectile la bărbați adulți. Disfuncția erectilă reprezintă incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție a penisului suficientă pentru o performanță sexuală satisfăcătoare.

Pentru ca Viavardis să fie eficace, este necesară stimulare sexuală.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Utilizare la bărbați adulți

Doza recomandată este de 10 mg, administrată când este necesar, cu aproximativ 25-60 minute înainte de activitatea sexuală. În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută la 20 mg sau scăzută la 5 mg. Doza maximă recomandată este de 20 mg. Frecvența maximă de administrare recomandată este de o dată pe zi. Viavardis poate fi administrat cu sau fără alimente. Debutul acțiunii poate fi întârziat în cazul administrării cu un prânz bogat în lipide (vezi pct 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

Ajustarea dozelor nu este necesară la persoanele vârstnice. Cu toate acestea, o creștere la doza maximă de 20 mg trebuie făcută cu prudență, în funcție de tolerabilitatea individuală (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (scor Child-Pugh A-B) trebuie administrată o doză inițială de 5 mg. În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi apoi crescută. Doza maximă recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh B) este de 10 mg (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), trebuie administrată o doză inițială de 5 mg. Pe baza tolerabilității și eficacității, doza poate fi crescută până la 10 mg și 20 mg.

Copii și adolescenți

Viavardis nu este indicat pentru utilizare la persoanele cu vârsta sub 18 ani. Nu există nicio indicație relevantă pentru utilizarea Viavardis la copii și adolescenți.

Utilizare la pacienți tratați concomitent cu alte medicamente

Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4

Atunci când se administrează concomitent cu inhibitori ai CYP3A4, cum sunt eritromicina sau claritromicina, doza de vardenafil nu trebuie să depășească 5 mg (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă a vardenafilului cu nitrați sau donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil), în orice formă farmaceutică, este contraindicată (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Viavardis este contraindicat la pacienții care au avut episoade de pierdere a vederii la un ochi ca urmare a neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN), indiferent dacă acest episod are sau nu legătură cu o administrare anterioară de inhibitori de fosfodiesterază de tip 5 (PDE5) (vezi pct. 4.4).

În general, medicamentele pentru tratamentul disfuncției erectile nu trebuie administrate la bărbații la care activitatea sexuală nu este recomandată (de exemplu pacienți cu afecțiuni cardiovasculare severe

cum sunt angina pectorală instabilă sau insuficiență cardiacă severă [New York Heart Association III sau IV]).

Siguranța administrării vardenafilului nu a fost studiată la următoarele subgrupe de pacienți, ca urmare utilizarea medicamentului fiind contraindicată, până când sunt disponibile informații suplimentare:

- insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C),
- boală renală în stadiul terminal, care necesită dializă,
- hipotensiune arterială (tensiunea arterială <90/50 mmHg),
- antecedente recente de accident vascular cerebral sau infarct miocardic (în ultimele 6 luni),
- angină pectorală instabilă și afecțiuni retiniene degenerative ereditare cunoscute, cum este retinita pigmentară.

Administrarea concomitentă a vardenafilului cu inhibitorii potenți ai CYP3A4 - ketoconazol și itraconazol (forme cu administrare orală) este contraindicată la bărbații cu vârsta peste 75 ani.

Administrarea concomitentă a vardenafilului cu inhibitori de protează HIV, cum sunt ritonavir și indinavir este contraindicată, deoarece sunt inhibitori foarte potenți ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv vardenafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, precum riociguat, este contraindicată, deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru a diagnostica disfuncția erectilă și a determina eventualele cauze subiacente trebuie efectuate anamneza pacientului și o examinare fizică, înainte de a lua în considerare un tratament farmacologic.

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncția erectilă, medicul trebuie să evalueze statusul cardiovascular al pacienților, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală (vezi pct. 4.3). Vardenafilul are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale (vezi pct 5.1). Pacienții cu obstrucție a căii de ejecției a ventriculului stâng cum ar fi stenoza aortică și stenoza subaortică hipertrofică idiopatică pot fi sensibili la acțiunea vasodilatatoarelor, inclusiv la inhibitorii de 5-fosfodiesterază.

Au fost raportate în asociere temporală cu vardenafil evenimente cardiovasculare grave, incluzând moarte subită, tahicardie, infarct miocardic, tahiaritmie ventriculară, angină pectorală și afecțiuni vasculare cerebrale (inclusiv accident vascular ischemic tranzitoriu și hemoragie cerebrală). Majoritatea pacienților la care au fost semnalate aceste evenimente aveau factori de risc cardiovascular preexistenți. Cu toate acestea, nu se poate stabili definitiv dacă aceste evenimente sunt relaționate cu acești factori de risc, cu vardenafil, cu activitatea sexuală sau cu o combinație a acestor factori.

Medicamentele pentru tratamentul disfuncției erectile trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angularea, fibroza cavernoasă sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni care pot predispuce la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea în cazul asocierii Viavardis comprimate filmate cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă. Ca urmare, nu este recomandată folosirea acestor asocieri.

Tolerabilitatea dozei maxime de 20 mg poate fi mai redusă la pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Utilizarea concomitentă a alfa-blocantelor

Utilizarea concomitentă a alfa-blocantelor și a vardenafil poate duce la hipotensiune arterială simptomatică la anumiți pacienți, ambele fiind vasodilatatoare. Tratamentul concomitent va fi inițiat doar în cazul în care pacientul este stabil în cadrul terapiei cu alfa-blocante. La acei pacienți care sunt stabili în cadrul terapiei cu alfa-blocante, administrarea de vardenafil se va începe cu cea mai mică

doză de inițiere recomandată – comprimate filmate a 5 mg. Vardenafil poate fi administrat oricând concomitent cu tamsulosin sau cu alfuzosin. În cazul altor alfa-blocante, atunci când acestea sunt prescrise concomitent cu vardenafil, administrarea alfa-blocantelor trebuie să se facă la un interval de timp după utilizarea de vardenafil (vezi pct. 4.5). La pacienții care sunt deja tratați cu o doză optimă de vardenafil, terapia cu alfa-blocante se inițiază cu dozele minime. Creșterea treptată a dozei de alfa-blocant se poate asocia cu scăderea tensiunii arteriale la pacienții tratați cu vardenafil.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4

Administrarea concomitentă a vardenafilului cu inhibitori potenți ai CYP3A4 itraconazol și ketoconazol (forme farmaceutice cu administrare orală) trebuie evitată, deoarece în cazul administrării concomitente a acestor medicamente se ating concentrații plasmatiche foarte mari de vardenafil (vezi pct. 4.5 și 4.3).

Poate fi necesară ajustarea dozei de vardenafil în cazul în care inhibitori moderați ai CYP3A4, cum sunt eritromicina și claritromicina, sunt administrați concomitent (vezi pct. 4.5 și 4.2).

Se așteaptă ca administrarea concomitentă de grepfrut sau de suc de grepfrut să determine creșterea concentrației plasmatiche a vardenafilului. Această administrare concomitentă trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Efect asupra intervalului QTc

Administrarea de doze unice de vardenafil de 10 mg și 80 mg a demonstrat prelungirea intervalului QTc cu o medie de 8 msec și, respectiv, 10 msec. Administrarea de doze unice de vardenafil 10 mg concomitent cu 400 mg gatifloxacină, o substanță activă cu efect comparabil asupra intervalului QT, a arătat un efect aditiv asupra duratei QTc, rezultând o prelungire de 4 msec, comparativ cu administrarea fiecărei substanțe active în monoterapie. Impactul clinic al acestor modificări la nivelul intervalului QT nu este cunoscut (vezi pct. 5.1).

Impactul clinic al acestor modificări nu este cunoscut și nu poate fi generalizat la toți pacienții, pentru toate circumstanțele, acesta depinzând de factorii individuali de risc care pot exista la orice pacient, în orice moment. Medicamentele care prelungesc intervalul QTc, inclusiv vardenafil, vor fi evitate la pacienții care prezintă factori de risc relevanți, cum sunt hipokaliemie, prelungire congenitală a intervalului QT sau administrare concomitentă de medicamente antiaritmice din clasa IA (cum sunt chinidina, procainamida) sau din clasa III (cum sunt amiodaronă, sotalol).

Efect asupra vederii

În legătură cu administrarea de Viavardis sau de alți inhibitori de 5-PDE au fost raportate pierderea tranzitorie a vederii și episoade de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NAION). Analizele datelor observaționale sugerează un risc crescut de NAION acut la bărbații cu disfuncție erectilă după expunerea la inhibitorii 5-PDE cum sunt vardenafil, tadalafil și sildenafil (vezi pct. 4.8). Deoarece acest lucru poate fi relevant pentru toți pacienții expuși la vardenafil, pacientul trebuie avertizat că, în cazul în care se instalează pierderea bruscă a vederii, trebuie să oprească administrarea Viavardis și să se adreseze imediat unui medic (vezi pct. 4.3).

Efect asupra sângerării

Studiile *in vitro* pe trombocite umane indică faptul că vardenafilul nu are efect antiagregant plachetar în monoterapie, dar la concentrații plasmatiche mari (mai mari decât cele terapeutice), vardenafilul potențează efectul antiagregant al donorului de oxid nitric, nitroprusiatul de sodiu. La om, vardenafilul administrat în monoterapie sau concomitent cu acid acetilsalicilic nu are efect asupra timpului de sângerare (vezi pct. 4.5). Nu există informații disponibile privind siguranța administrării vardenafilului la pacienții cu tulburări de coagulare sau ulcer gastro-duodenal activ. Ca urmare, la acești pacienți vardenafilul trebuie administrat numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra vardenafilului

Studii *in vitro*

Vardenafilul este metabolizat predominant de către enzimele hepatice, cum este izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP) și, în măsură mai mică, de către izoenzimele CYP3A5 și CYP2C. Astfel, inhibitorii acestor enzime pot reduce clearance-ul vardenafilului.

Studii *in vivo*

Administrarea concomitentă a inhibitorului de protează HIV, indinavir (800 mg de trei ori pe zi), un inhibitor potent al CYP 3A4, cu vardenafil (comprimate filmate a 10 mg) a determinat creșterea de 16 ori a ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) a vardenafilului și de 7 ori a C_{max} (concentrația plasmatică maximă) a vardenafilului. La 24 ore, concentrațiile plasmatice ale vardenafilului au scăzut la aproximativ 4% din concentrația plasmatică maximă a vardenafilului (C_{max}).

Administrarea concomitentă de vardenafil cu ritonavir (administrat în doză de 600 mg de două ori pe zi) a determinat creșterea de 13 ori a concentrației plasmatice maxime de vardenafil C_{max} și o creștere de 49 de ori a ASC_{0-24} în cazul administrării concomitente cu vardenafil 5 mg. Interacțiunea este o consecință a blocării metabolizării hepatice a vardenafilului de către ritonavir, un inhibitor foarte potent al CYP3A4, care inhibă de asemenea și CYP2C9. Ritonavirul prelungește semnificativ timpul de înjumătățire plasmatică al vardenafilului, până la 25,7 ore (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg), un inhibitor potent al CYP3A4 cu vardenafil (5 mg) a determinat creșterea de 10 ori a ASC a vardenafilului și de 4 ori a C_{max} (vezi pct. 4.4).

Deși nu au fost realizate studii specifice de interacțiune medicamentoasă, este de așteptat ca administrarea concomitentă a altor inhibitori potenți ai CYP 3A4 (cum este itraconazol) să determine concentrații plasmatice de vardenafil comparabile cu cele produse de ketoconazol. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a vardenafilului cu inhibitori potenți ai CYP 3A4 cum sunt itraconazol și ketoconazol (forme farmaceutice cu administrare orală) (vezi pct. 4.3 și 4.4). Administrarea concomitentă a vardenafil cu inhibitorii potenți ai CYP 3A4 - ketoconazol și itraconazol (forme farmaceutice cu administrare orală) este contraindicată la bărbații cu vârsta peste 75 ani (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a eritromicinei (500 mg de trei ori pe zi), un inhibitor CYP3A4, cu vardenafil (5 mg) a determinat creșterea de 4 ori a ASC și de 3 ori a C_{max} ale vardenafilului. Cu toate că nu s-a realizat un studiu specific de interacțiune, se poate considera că administrarea concomitentă a claritromicinei determină efecte similare asupra ASC și C_{max} ale vardenafilului. Când este administrat concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4, cum sunt eritromicina sau claritromicina, poate fi necesară ajustarea dozei de vardenafil (vezi pct. 4.2 și 4.4). În cazul administrării concomitente cu vardenafil (20 mg) la voluntari sănătoși, cimetidina (400 mg de două ori pe zi), un inhibitor non-specific al citocromului P450, nu a avut efect asupra ASC și C_{max} ale vardenafilului.

Sucul de grepfrut fiind un inhibitor slab al CYP 3A4 la nivelul peretelui intestinului subțire, poate determina creșterea moderată a concentrațiilor plasmatice ale vardenafilului (vezi pct. 4.4).

Farmacocinetica vardenafilului (20 mg) nu a fost influențată de administrarea concomitentă cu antagonistul receptorilor H_2 , ranitidină (150 mg de două ori pe zi), cu digoxină, warfarină, glibenclamidă, alcool etilic (media concentrațiilor plasmatice maxime ale alcoolului etilic de 73 mg/dl) sau cu doze unice de antiacide (hidroxid de magneziu/hidroxid de aluminiu).

Deși nu au fost realizate studii specifice de interacțiune pentru toate medicamentele, analiza farmacocinetică a populației a demonstrat că următoarele medicamente administrate concomitent cu vardenafil nu au efect asupra farmacocineticii acestuia: acid acetilsalicilic, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocante beta-adrenergice, inhibitori slabi ai CYP3A4, diuretice și antidiabetice (sulfoniluree și metformină).

Efectul vardenafilului asupra altor medicamente

Nu există date privind interacțiunea dintre vardenafil și inhibitori non-specifici ai fosfodiesterazei,

cum sunt teofilina sau dipiridamolul.

Studii *in vivo*

Într-un studiu efectuat la 18 bărbați sănătoși, nu a fost observată potențarea efectului hipotensiv al nitroglicerinei administrate sublingual (0,4 mg) în cazul administrării de vardenafil (10 mg) la diferite intervale de timp (1-24 ore) înainte de administrarea dozei de nitroglicerină. La subiecții sănătoși, de vârstă medie, efectul de scădere a tensiunii arteriale al nitraților administrați sublingual (0,4 mg), administrați la 1-4 ore după utilizarea de vardenafil a fost potențat de o doză de 20 mg vardenafil. Acest efect nu a fost observat când a fost administrată o doză de 20 mg vardenafil cu 24 de ore înainte de utilizarea de nitroglicerină. Totuși, nu există informații privind posibila potențare a efectului hipotensiv al nitraților de către vardenafil la pacienți, de aceea administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Nicoradil este o substanță cu acțiune și compoziție hibridă, de deschizător al canalelor de potasiu și nitrat. Din cauza componentei nitrat, nicoradil are potențialul de a interacționa cu vardenafilul.

Pentru că monoterapia cu alfa-blocante poate determina scăderea marcată a tensiunii arteriale, determinând în mod special hipotensiune arterială posturală și sincopă, au fost făcute studii de interacțiune ale acestora cu vardenafilul. În două studii efectuate la voluntari sănătoși normotensivi, cărora li s-a administrat tamsulosin sau terazosin, a fost raportată hipotensiune arterială (în unele cazuri simptomatică) la un număr semnificativ de subiecți, după administrarea concomitentă de vardenafil. La subiecții tratați cu terazosin a fost observată hipotensiune arterială mai frecvent atunci când au fost administrate simultan vardenafil și terazosin, decât atunci când administrarea s-a făcut la un interval de 6 ore.

Pe baza rezultatelor studiilor de interacțiune cu vardenafil la pacienți cu hiperplazie benignă de prostată (HBP) ce erau tratați cu tamsulosin, terazosin sau alfuzosin:

- Când s-a administrat vardenafil (comprimate filmate) în doze de 5, 10 sau 20 mg pe fondul unui tratament de întreținere cu tamsulosin, nu a fost remarcată nicio scădere simptomatică a tensiunii arteriale, deși 3 din cei 21 de pacienți tratați au avut episoade trecătoare de tensiune arterială sistolică mai mică de 85 mmHg.
- Când doza de 5 mg de vardenafil (comprimate filmate) a fost administrată simultan cu o doză de 5 sau 10 mg de terazosin, 1 din 21 de pacienți a manifestat hipotensiune arterială posturală simptomatică. Când între administrarea dozei de 5 mg vardenafil și doza de terazosin a existat o diferență de 6 ore, nu s-a observat hipotensiune arterială.
- Când s-a administrat vardenafil (comprimate filmate) în doze de 5 sau 10 mg concomitent cu terapia preexistentă stabilizată cu alfuzosin, comparativ cu placebo, nu a fost remarcată nicio scădere simptomatică a tensiunii arteriale.

Astfel, tratamentul concomitent trebuie inițiat doar dacă starea pacientului este stabilizată sub terapia cu alfa-blocante. La acești pacienți, care sunt stabili sub tratament cu alfa-blocante, administrarea vardenafilului trebuie inițiată cu cea mai mică doză recomandată, de 5 mg. Viavardis poate fi administrat în orice moment față de administrarea de tamsulosin sau alfuzosin. În cazul altor alfa-blocante este necesar un interval de timp între administrarea acestora și vardenafil, dacă acesta este prescris concomitent (vezi pct. 4.4).

Nu au fost observate interacțiuni semnificative în cazul în care warfarina (25 mg), care este metabolizată de CYP2C9, sau digoxina (0,375 mg) au fost administrate concomitent cu vardenafil (comprimate filmate a 20 mg). Biodisponibilitatea relativă a glibenclamidei (3,5 mg) nu a fost influențată de administrarea concomitentă cu vardenafil (20 mg). Într-un studiu specific, efectuat la pacienți hipertensivi, în care vardenafilul (20 mg) a fost administrat concomitent cu nifedipină cu eliberare lentă (30 mg sau 60 mg), a existat o reducere suplimentară, de 6 mmHg, a tensiunii arteriale sistolice în decubit dorsal și o reducere de 5 mmHg a tensiunii arteriale diastolice în decubit dorsal, însoțite de creșterea cu 4 bătăi/minut a frecvenței cardiace.

În cazul administrării vardenafilului (comprimate filmate a 20 mg) concomitent cu alcoolul etilic (media concentrațiilor plasmatice maxime ale alcoolului etilic de 73 mg/dl), vardenafilul nu a potențat efectele alcoolului etilic asupra tensiunii arteriale și frecvenței cardiace, iar farmacocinetica

vardeafilului nu a fost modificată.

Vardenafilul (10 mg) nu a potențat creșterea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic (2 x 81 mg).

Riociguat

Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensoare ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv vardenafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu este indicată utilizarea Viavardis la femei. Nu există studii cu vardenafil la gravide. Nu există date disponibile cu privire la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Deoarece în cadrul studiilor clinice cu vardenafil s-au raportat amețeli și tulburări de vedere, pacienții trebuie să fie atenți la felul în care reacționează la administrarea Viavardis, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice, reacțiile adverse raportate în cazul administrării vardenafilului comprimate filmate au fost, în general, tranzitorii și ușoare până la moderate. Cea mai frecventă reacție adversă raportată, care apare la $\geq 10\%$ dintre pacienți, este cefaleea.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de convenția MedDRA legată de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

S-au raportat următoarele reacții adverse:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări				Conjunctivită	
Tulburări ale sistemului imunitar			Edem alergic și angioedem	Reacție alergică	
Tulburări psihice			Tulburări ale somnului	Anxietate	

Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli	Somnolență Parestezie și disestezie	Sincopă Convulsii Amnezie Accident vascular ischemic tranzitoriu	Hemoragie cerebrală
Tulburări oculare			Tulburări de vedere Hiperemie oculară Tulburări în percepția vizuală a culorilor Durere oculară și disconfort ocular Fotofobie	Creștere a presiunii intraoculare Hipersecreție lacrimală	Neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică Defecte ale vederii
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus Vertij		Surditate subită
Tulburări cardiace			Palpitații Tahicardie	Infarct miocardic Tahiaritmii ventriculare Angină pectorală	Moarte subită
Tulburări vasculare		Hiperemie facială		Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Congestie nazală	Dispnee Congestie sinusală	Epistaxis	
Tulburări gastro-intestinale		Dispepsie	Boala de reflux gastroesofagian Gastrită Durere gastrointestinală și abdominală Diaree Vărsături Greață Xerostomie		
Tulburări hepatobiliare			Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Creștere a valorilor serice ale gama glutamil transferazei	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Eritem Erupție cutanată tranzitorie	Reacție de fotosensibilitate	

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Durere de spate Creștere a valorilor creatin-fosfokinazei sanguine Mialgie Tonus muscular crescut și crampe musculare		
Tulburări renale și ale căilor urinare					Hematurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Accentuare a erecției	Priapism	Hemoragie peniană Hematospermie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Stare generală de rău	Durere toracică	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cadrul studiilor clinice și din raportările spontane ulterioare punerii pe piață au fost raportate hemoragie peniană, hematospermie și hematurie în timpul utilizării tuturor inhibitorilor PDE5, inclusiv vardenafil.

În cazul administrării unei doze de vardenafil 20 mg sub formă de comprimate filmate, pacienții vârstnici (≥ 65 ani) au prezentat cu frecvență mai mare cefalee (16,2% față de 11,8%) și amețeli (3,7% față de 0,7%), comparativ cu pacienții mai tineri (<65 ani). În general, incidența reacțiilor adverse (în special „amețeli”) s-a dovedit a fi ușor mai mare la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1
București 011478- RO
E-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studii cu doză unică efectuate la voluntari, doze de vardenafil (sub formă de comprimate filmate) de până la 80 mg pe zi au fost tolerate fără apariția de reacții adverse severe.

În cazul administrării vardenafilului în doze mai mari și mai frecvent decât cele din schema terapeutică recomandată (comprimate filmate a 40 mg, de două ori pe zi) au fost raportate cazuri de dureri lombare severe. Acestea nu au fost asociate cu toxicitate musculară sau neurologică.

În caz de supradozaj, dacă este necesar, trebuie instituite măsurile standard de susținere. Nu este de așteptat ca dializa renală să accelereze clearance-ul, deoarece vardenafilul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche și nu se elimină semnificativ prin urină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile, codul ATC: G04BE09.

Vardenafilul este un medicament administrat pe cale orală pentru îmbunătățirea funcției erectile la bărbații cu disfuncție erectilă. În condiții naturale, cu stimulare sexuală, reface funcția erectilă afectată, prin creșterea fluxului sanguin către penis.

Erecția penisului este un proces hemodinamic. În timpul stimulării sexuale este eliberat oxid nitric. Acesta activează enzima guanilatciclază, determinând o valoare crescută a guanozin-mono-fosfatului ciclic (GMPc) în corpul cavernos. Acesta determină relaxarea mușchilor netezi, permițând creșterea fluxului sanguin în penis. Cantitatea de GMPc este determinată de rata sintezei mediată de guanilat ciclază și de rata degradării mediată de către fosfodiesterazele (PDEs) care hidrolizează GMPc.

Vardenafilul este un inhibitor potent și selectiv al fosfodiesterazei GMPc specifice de tip 5 (PDE5), cea mai importantă PDE în corpul cavernos la om. Vardenafilul crește mult efectul oxidului nitric endogen în corpul cavernos prin inhibarea PDE5. Când este eliberat oxidul nitric ca răspuns la stimularea sexuală, inhibarea PDE5 de către vardenafil determină creșterea valorilor GMPc din corpul cavernos. Astfel, este necesară stimulare sexuală pentru ca vardenafilul să aibă efecte terapeutice benefice.

Studiile *in vitro* au demonstrat că vardenafilul acționează mai puternic asupra PDE5 decât asupra altor fosfodiesteraze cunoscute (de >15 ori mai mult decât asupra PDE6, de >130 ori mai mult decât asupra PDE1, de >300 ori mai mult decât asupra PDE11 și de >1000 de ori mai mult decât asupra PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 și PDE10).

În cadrul unui studiu de pletismografie peniană (RigiScan), vardenafilul administrat în doză de 20 mg, la unii bărbați, a determinat erecții considerate suficiente pentru penetrare (60% rigiditate prin RigiScan) încă din primele 15 minute după administrare. Răspunsul global la vardenafil al acestor pacienți a devenit semnificativ statistic, comparativ cu placebo, la 25 minute după administrare.

Vardenafilul determină scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale care, în majoritatea cazurilor, nu determină efecte clinice. Media scăderilor maxime ale tensiunii arteriale sistolice în decubit dorsal după administrarea dozelor de vardenafil de 20 mg și 40 mg a fost de - 6,9 mmHg pentru doza de vardenafil 20 mg, respectiv de - 4,3 mmHg pentru doza de vardenafil 40 mg, comparativ cu placebo. Aceste efecte corespund efectelor vasodilatatoare ale inhibitorilor PDE5 și se datorează, probabil, creșterii valorilor cGMP în celulele musculare netede din peretele vascular. Administrarea orală de doze unice și repetate de vardenafil de până la 40 mg nu a determinat modificări clinice relevante ale ECG la voluntarii sănătoși de sex masculin.

Un studiu clinic cu doză unică, dublu-orb, încrucișat, randomizat, efectuat la 59 bărbați sănătoși, a comparat efectul asupra intervalului QT al vardenafilului (10 mg și 80 mg), sildenafilului (50 mg și 400 mg) și placebo. A fost inclusă pentru control activ intern moxifloxacină (400 mg). Efectele asupra intervalului QT au fost măsurate la o oră după administrare (t_{max} mediu pentru vardenafil). Obiectivul acestui studiu a fost să excludă un efect de prelungire al intervalului QTc mai mare de 10 msec (astfel încât să se demonstreze lipsa efectului) pentru o doză unică de 80 mg vardenafil administrată oral, comparativ cu placebo, efectul fiind măsurat prin schimbarea în formula de corecție Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) față de linia de bază și la o oră după administrare. Rezultatele pentru vardenafil au arătat o prelungire a QTc (Fridericia) de 8 msec (Î 90%: 6-9) în cazul utilizării dozei de 10 mg și de 10 msec (Î 90% 8-11) în cazul utilizării dozei de 80 mg, comparativ cu placebo și, la o oră după administrare, o prelungire de 4 msec (Î 90%: 3-6) în cazul utilizării dozei de 10 mg și de 6 msec (Î 90%: 4-7) în cazul utilizării dozei de 80 mg, comparativ cu placebo. La momentul atingerii t_{max} , doar modificarea medie a QTcF în cazul utilizării dozei de vardenafil 80 mg a fost în afara limitei stabilite (media 10 msec, Î 90% 8-11). Când se utilizează formule de corecție individuală, nicio valoare nu este în afara limitei.

Într-un studiu separate, efectuat după punerea pe piață la 44 voluntari sănătoși, doze unice de

vardenafil 10 mg sau sildenafil 50 mg au fost administrate concomitent cu gatifloxacină 400 mg, un medicament cu efect comparabil asupra intervalului QT. Atât vardenafilul cât și sildenafilul au prezentat un efect de prelungire a intervalului QTc Fridericia de 4 msec (vardenafil), respectiv 5 msec (sildenafil), comparativ cu fiecare medicament administrat singur. Impactul clinic al acestor modificări la nivelul intervalului QT nu este cunoscut.

Informații suplimentare în studii clinice

În studiile clinice, vardenafilul a fost administrat la peste 17000 bărbați cu disfuncție erectilă (DE), cu vârste cuprinse între 18 și 89 ani, mulți dintre aceștia cu afecțiuni multiple asociate. Peste 2500 de pacienți au fost tratați cu vardenafil o perioadă mai mare sau egală cu 6 luni. Dintre aceștia, 900 de pacienți au fost tratați pentru o perioadă mai mare sau egală cu 1 an.

Au fost reprezentate următoarele grupuri de pacienți: pacienți vârstnici (22%), cu hipertensiune arterială (35%), diabet zaharat (29%), afecțiuni cardiace ischemice și alte boli cardiovasculare (7%), afecțiuni pulmonare cronice (5%), hiperlipidemie (22%), depresie (5%), prostatectomie radicală (9%). Următoarele grupe nu au fost bine reprezentate în studiile clinice: vârstnici (>75 ani, 2,4%) și pacienți cu anumite afecțiuni cardiovasculare (vezi pct. 4.3). Nu au fost efectuate studii clinice la pacienți cu afectare a măduvei spinării sau afecțiuni ale SNC, insuficiență hepatică sau renală severă, la cei supuși intervențiilor chirurgicale pelviene (cu excepția prostatectomiei cu păstrarea ramurilor nervoase), traumatismelor sau radioterapiei și la cei cu dorință redusă de relații sexuale sau diformități anatomice ale penisului.

În timpul studiilor pivot, tratamentul cu vardenafil (comprimate filmate) a determinat îmbunătățirea funcției erectile, comparativ cu placebo. La un mic număr de pacienți care au încercat actul sexual la 4-5 ore după administrarea de vardenafil, rata de succes a penetrării și menținerea erecției au fost mult mai mari comparativ cu placebo.

În cadrul studiilor cu doză fixă (comprimate filmate) efectuate la o populație largă de bărbați cu disfuncție erectilă, 68% (5 mg), 76% (10 mg) și 80% (20 mg) dintre pacienți au avut o penetrație de succes (SEP2), comparativ cu 49% în cazul administrării de placebo, pe o perioadă de studiu de trei luni. Capacitatea de a menține erecția (SEP3) în această populație largă cu DE a fost de 53% (5 mg), 63% (10 mg) și 65% (20 mg), comparativ cu 29% în cazul administrării de placebo.

În datele însumate din studiile principale de eficacitate, procentele de pacienți, care au avut o penetrare de succes în cazul tratamentului cu vardenafil, au fost următoarele: disfuncție erectilă psihogenă (77-87%), disfuncție erectilă mixtă (69-83%), disfuncții erectile organice (64-75%), vârstnici (52-75%), afecțiuni cardiace ischemice (70-73%), hiperlipidemie (62-73%), afecțiuni pulmonare cronice (74-78%), depresie (59-69%) și pacienți tratați concomitent cu antihipertensive (62-73%).

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu diabet zaharat, vardenafilul a îmbunătățit semnificativ scorul funcției erectile, capacitatea de a obține și menține o erecție suficient de lungă pentru succesul unui act sexual normal și o rigiditate a penisului, comparativ cu placebo, la doze de vardenafil de 10 mg și 20 mg. Rata de răspuns pentru capacitatea de a obține și menține o erecție la pacienți care au terminat cele trei luni de tratament a fost de 61% și 49% la doza de vardenafil 10 mg și de 64% și 54% la doza de vardenafil 20 mg, comparativ cu 36% și 23% în cazul administrării de placebo.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți post-prostatectomie, vardenafilul a îmbunătățit semnificativ scorul funcției erectile, capacitatea de a obține și menține o erecție suficient de lungă pentru succesul unui act sexual și o rigiditate a penisului, comparativ cu placebo, la doze de vardenafil de 10 mg și 20 mg. Rata de răspuns pentru capacitatea de a obține și menține o erecție la pacienți care au terminat cele trei luni de tratament a fost de 47% și 37% la doza de vardenafil 10 mg și de 48% și 34% la doza de vardenafil 20 mg, comparativ cu 22% și 10% în cazul administrării de placebo.

Într-un studiu clinic cu doze variabile efectuat la pacienți cu leziuni ale măduvei spinării, vardenafil a îmbunătățit semnificativ scorul funcției erectile, capacitatea de a obține și menține o erecție suficient de lungă pentru penetrare și rigiditate peniană, în comparație cu placebo. Numărul de pacienți care au revenit la un scor IIEF normal (≥ 26) a fost de 53% în grupul de tratament cu vardenafil, în comparație

cu 9% dintre cei incluși în grupul cu administrare de placebo. Ratele de răspuns pentru capacitatea de a obține și de a menține erecția au fost de 76% și 59% pentru vardenafil, în comparație cu 41 și 22% pentru placebo, în cazul pacienților care au urmat trei luni de tratament: aceste diferențe au fost semnificative clinic și statistic ($p < 0,001$).

Siguranța și eficacitatea vardenafilului s-au menținut în studiile pe termen lung.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul disfuncției erectile. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile de bioechivalență au arătat că doza de vardenafil 10 mg sub formă de comprimat orodispersabil nu este bioechivalentă cu doza de vardenafil 10 mg sub formă de comprimate filmate; prin urmare, forma farmaceutică de comprimat orodispersabil nu trebuie utilizată ca echivalent la doza de vardenafil 10 mg sub formă de comprimate filmate.

Absorbție

În cazul administrării de vardenafil sub formă de comprimate filmate, vardenafilul este absorbit rapid, la unii bărbați concentrațiile plasmatice maxime realizându-se încă din primele 15 minute după administrare orală. Totuși, în condiții de repaus alimentar, în 90% din cazuri, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 30-120 minute (cu o medie de 60 minute) de la administrarea pe cale orală. Biodisponibilitatea orală absolută medie este de 15%. După administrarea pe cale orală a vardenafilului, ASC și C_{max} cresc aproape proporțional cu doza, în intervalul de doze recomandate (5-20 mg).

Când vardenafilul sub formă de comprimate filmate este administrat cu o masă bogată în lipide (conținând 57% lipide), viteza de absorbție este redusă, cu o creștere a t_{max} mediu de 1 oră și o reducere medie a C_{max} de 20%. ASC a vardenafilului nu este afectată. După o masă conținând 30% lipide, viteza și gradul de absorbție ale vardenafilului (t_{max} , C_{max} și ASC) sunt neschimbate, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

Distribuție

La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție mediu pentru vardenafil este 208 l, indicând distribuție tisulară.

Vardenafilul și metabolitul său principal (M1) se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (aproximativ 95% pentru vardenafil sau M1). În cazul vardenafil ca și al M1, legarea de proteine este independentă de concentrația plasmatică totală a medicamentului.

Pe baza determinării cantității de vardenafil în sperma subiecților sănătoși la 90 minute după administrare, în sperma pacienților nu poate să apară o cantitate mai mare de 0,00012% din doza administrată.

Metabolizare

Vardenafilul din compoziția comprimatelor filmate este metabolizat în principal la nivel hepatic, de către izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP) și în proporție mai mică de către izoenzimele CYP 3A5 și CYP P2C.

La om, singurul metabolit circulant principal (M1) rezultă din dezetilarea vardenafilului și este metabolizat ulterior, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 4 ore. Părți din M1 se află sub formă de glucuronoconjugat în sistemul circulator. Metabolitul M1 are un profil de selectivitate pentru fosfodiesterază similar cu vardenafilul și o potență, *in vitro*, pentru fosfodiesteraza de tip 5 de aproximativ 28% comparativ cu vardenafilul, contribuind la efectul terapeutic cu aproximativ 7%.

Eliminare

Clearance-ul total al vardenafilului este de 56 l/oră, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 4-5 ore. După administrare orală, vardenafilul este excretat sub formă de metaboliți, predominant prin materiile fecale (aproximativ 91-95% din doza administrată) și într-o măsură mai mică prin urină (aproximativ 2-6% din doza administrată).

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Clearance-ul hepatic al vardenafilului la voluntari vârstnici sănătoși (≥ 65 ani) a fost redus, comparativ cu voluntarii sănătoși mai tineri (18-45 de ani). În medie, bărbații în vârstă cărora li s-a administrat vardenafil sub formă de comprimate filmate au avut o ASC cu 52% mai mare și o C_{\max} cu 34% mai mare decât bărbații mai tineri (vezi pct. 4.2).

ASC și C_{\max} ale vardenafilului la pacienții vârstnici (65 ani sau peste) cărora li s-a administrat vardenafil sub formă de comprimate orodispersabile au crescut cu 31 până la 39%, respectiv cu 16 până la 21%, comparativ cu pacienții cu vârstă egală sau mai mică de 45 ani. Nu s-a demonstrat că vardenafilul se acumulează în plasmă la pacienții cu vârstă egală sau mai mică de 45 ani sau cu vârstă egală sau mai mare de 65 ani, ca urmare a administrării de vardenafil 10 mg sub formă de comprimate orodispersabile, o dată pe zi, timp de zece zile.

Insuficiență renală

La voluntari cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30-80 ml/min), farmacocinetica vardenafilului a fost similară cu cea observată la grupul de control cu funcție renală normală. La voluntari cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), ASC medie a crescut cu 21%, iar C_{\max} medie a scăzut cu 23%, comparativ cu voluntarii fără insuficiență renală. Nu a fost observată o corelație semnificativă statistic între clearance-ul creatininei și expunerea la vardenafil (ASC și C_{\max}) (vezi pct. 4.2). Farmacocinetica vardenafilului nu a fost studiată la pacienții care necesită dializă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și B), clearance-ul vardenafilului a fost redus în funcție de gradul insuficienței hepatice. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), ASC și C_{\max} medii au crescut cu 17%, respectiv 22%, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), ASC și C_{\max} medii au crescut cu 160%, respectiv 133%, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control (vezi pct. 4.2). Nu a fost studiată farmacocinetica vardenafilului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.3).

Informații suplimentare

Datele obținute *in vitro* sugerează că efectele vardenafilului asupra substraturilor glicoproteinei P mai sensibile decât digoxina nu pot fi excluse. Dabigatran etexilat este un exemplu de substrat înalt sensibil al glicoproteinei P intestinale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Crospovidonă tip A
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 6 cP
Macrogol 4000
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVDC/Al: cutie cu 2, 4, 8, 12 sau 20 comprimate filmate.
Blister perforat cu doze unitare din PVC-PVDC/Al: cutie cu 2 x 1, 4 x 1, 8 x 1, 12 x 1 și 20 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.
Orice material de medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14710/2022/01-10
14711/2022/01-10
14712/2022/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Mai 2017
Reînnoirea autorizației – Octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2022