

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vardenafil Aristo, 5 mg, tabletki powlekane
Vardenafil Aristo, 10 mg, tabletki powlekane
Vardenafil Aristo, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 5 mg zawiera 5 mg wardenafilu (*Vardenafilum*) (w postaci wardenafilu chlorowodoru trójwodnego).

Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera 10 mg wardenafilu (*Vardenafilum*) (w postaci wardenafilu chlorowodoru trójwodnego).

Każda tabletki powlekana 20 mg zawiera 20 mg wardenafilu (*Vardenafilum*) (w postaci wardenafilu chlorowodoru trójwodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana 5 mg zawiera 0,015 mg tartrazyny (E102) i 0,0075 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera 0,03 mg tartrazyny (E102) i 0,015 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Każda tabletki powlekana 20 mg zawiera 0,06 mg tartrazyny (E102) i 0,03 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Vardenafil Aristo, 5 mg, to jasnopomarańczowe do pomarańczowych okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym "L" po jednej stronie i "05" po drugiej stronie. Średnica wynosi około 5,35 mm.

Vardenafil Aristo, 10 mg, to jasnopomarańczowe do pomarańczowych okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym "480" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Średnica wynosi około 6,1 mm.

Vardenafil Aristo, 20 mg, to jasnopomarańczowe do pomarańczowych okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczonym "481" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Średnica wynosi około 8,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn. Zaburzenie erekcji to niezdolność uzyskania lub utrzymania wzwodu prącia w stopniu wystarczającym do osiągnięcia satysfakcjonującego stosunku płciowego.

Aby produkt leczniczy Vardenafil Aristo był skuteczny, konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych mężczyzn

Zalecana dawka to 10 mg, przyjmowana w razie potrzeby na około 25 do 60 minut przed rozpoczęciem

aktywności seksualnej. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawkę można zwiększyć do 20 mg lub zmniejszyć do 5 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg. Maksymalna zalecana częstość stosowania to 1 raz na dobę. Produkt leczniczy Vardenafil Aristo można przyjmować razem z pokarmem lub bez niego. Początek działania może być opóźniony, jeżeli produkt leczniczy przyjmuje się razem z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu (patrz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak, zwiększenie do dawki maksymalnej 20 mg, należy uważnie rozważyć w zależności od indywidualnej tolerancji na lek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (A-B wg skali Childa-Pugha) należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg. W zależności od tolerancji i skuteczności produktu leczniczego, dawkę można następnie zwiększyć. Maksymalna zalecana dawka u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (B wg skali Childa-Pugha) wynosi 10 mg (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg. W zależności od tolerancji i skuteczności produktu leczniczego, dawkę można zwiększyć do 10 mg i 20 mg.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Vardenafil Aristo nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie ma właściwego wskazania do stosowania produktu leczniczego Vardenafil Aristo u dzieci.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP 3A4

W przypadku jednoczesnego stosowania wardenafilu i inhibitorów cytochromu CYP 3A4, takich jak erytromycyna lub klarytromycyna, dawka wardenafilu nie powinna być większa niż 5 mg (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie wardenafilu i azotanów (nitratów) lub donorów tlenu azotu (takich jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Produkt leczniczy Vardenafil Aristo jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) niezależnie od tego, czy miało, czy nie miało to związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor fosfodiesterazy 5 (PDE5) (patrz punkt 4.4).

Produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji nie należy zazwyczaj stosować u mężczyzn, u których nie jest wskazana aktywność seksualna (np. u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia, takimi jak: niestabilna dławica piersiowa lub ciężka niewydolność serca [III lub IV stopień zaawansowania w skali New York Heart Association]).

W następujących podgrupach pacjentów nie badano bezpieczeństwa stosowania wardenafilu i dlatego, do czasu uzyskania dalszych informacji, jego stosowanie jest przeciwwskazane:

- ciężka niewydolność wątroby (C wg skali Childa-Pugha),
- schyłkowa niewydolność nerek wymagająca leczenia dializami,

- niedociśnienie (ciśnienie tętnicze <90/50 mmHg),
- niedawno przebyty (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego,
- niestabilna dławica piersiowa oraz stwierdzone wrodzone choroby zwyrodnieniowe siatkówki, takie jak barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (retinitis pigmentosa).

Jednoczesne stosowanie wardenafilu i silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4: ketokonazolu i itrakonazolu (postać doustna) jest przeciwwskazane u mężczyzn w wieku powyżej 75 lat.

Jednoczesne stosowanie wardenafilu z inhibitorami proteazy wirusa HIV, takimi jak: rytonawir i indynawir jest przeciwwskazane, ponieważ są one silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym wardenafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riocyguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed podjęciem decyzji o leczeniu farmakologicznym należy przeprowadzić wywiad oraz badanie fizykalne w celu rozpoznania zaburzenia erekcji oraz ustalenia potencjalnych przyczyn tego schorzenia.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji, lekarz powinien wziąć pod uwagę stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta, ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się pewien stopień ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności serca (patrz punkt 4.3). Wardenafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, co może powodować łagodne i przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1). Pacjenci z zaburzonym odpływem z lewej komory serca, np. ze zwężeniem aorty lub samoistnym przerostowym podzastawkowym zwężeniem aorty mogą być wrażliwi na działanie substancji rozszerzających naczynia, w tym na inhibitory fosfodiesterazy 5.

Odnotowano ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym: nagły zgon, tachykardię, zawał mięśnia sercowego, tachyarytmię komorową, dławicę piersiową oraz zaburzenia naczyniowo-mózgowe (w tym przemijający napad niedokrwienny i krwotok mózgowy), występujące w związku czasowym przyjmowaniem wardenafilu.

U większości pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia, stwierdzono wcześniej obecność czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Nie jest jednak możliwe ostateczne ustalenie czy zdarzenia te mają bezpośredni związek z czynnikami ryzyka, z przyjęciem wardenafilu, z aktywnością seksualną czy z połączeniem tych lub innych czynników.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami prącia (takimi jak: skrzywienie prącia, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) lub u pacjentów ze schorzeniami mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (takimi jak: niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wardenafilu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, w połączeniu z wardenafilem w postaci tabletek powlekanych lub z innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Dlatego nie zaleca się stosowania takich połączeń.

Tolerancja na dawkę maksymalną 20 mg może być mniejsza u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych blokujących receptory α -adrenergiczne

Jednoczesne stosowanie wardenafilu z produktami leczniczymi blokującymi receptory α -adrenergiczne może u niektórych pacjentów doprowadzić do objawowego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, ponieważ obydwa leki rozszerzają naczynia krwionośne. Jednoczesne leczenie wardenafilem można rozpocząć dopiero po ustabilizowaniu leczenia produktami leczniczymi blokującymi receptory α -adrenergiczne. U pacjentów z ustalonym leczeniem produktami leczniczymi blokującymi receptory α -adrenergiczne leczenie wardenafilem należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki początkowej 5 mg, w postaci tabletek powlekanych. Wardenafil może być stosowany w dowolnym momencie, niezależnie od przyjmowanej tamsulozyny lub alfuzosyny. W przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych blokujących receptory α -adrenergiczne oraz wardenafilu należy zachować odstęp między podaniem leków (patrz punkt 4.5). U pacjentów, którzy już

przyjmują optymalną dawkę wardenafilu, leczenie produktami leczniczymi blokującymi receptory α -adrenergiczne należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki. Stopniowe zwiększanie dawki produktów leczniczych blokujących receptory α -adrenergiczne może powodować dalsze obniżanie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów stosujących wardenafil.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania wardenafilu z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4, takimi jak: itrakonazol i ketokonazol (postacie do podawania doustnego), ponieważ dochodzi wówczas do znacznego zwiększenia stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.5 i 4.3).

Może być konieczne dostosowanie dawki wardenafilu, jeżeli jednocześnie stosuje się leki, które w umiarkowanym stopniu hamują aktywność enzymu CYP3A4, takie jak: erytromycyna i klarytromycyna (patrz punkty 4.5 i 4.2).

Należy oczekiwać, że jednoczesne przyjmowanie wardenafilu z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym doprowadzi do zwiększenia stężenia wardenafilu w osoczu. Dlatego należy unikać takiego skojarzenia (patrz punkt 4.5).

Wpływ na odstęp QTc

Wykazano, że doustne podanie wardenafilu w pojedynczej dawce 10 mg lub 80 mg powoduje wydłużenie odstępu QTc odpowiednio o średnio 8 milisekund i 10 milisekund. Podanie pojedynczej dawki 10 mg wardenafilu jednocześnie z 400 mg gatyfloksacyny, substancji czynnej o porównywalnym wpływie na odstęp QT, prowadziło do wydłużenia o dodatkowe 4 milisekundy odstępu QTc, w porównaniu do którejkolwiek z tych substancji czynnych podawanej osobno. Wpływ tych zmian QT na obraz kliniczny nie jest znany (patrz punkt 5.1).

Znaczenie kliniczne tego odkrycia nie jest znane i nie można go uogólniać na wszystkich pacjentów w każdych warunkach, ponieważ jego wystąpienie będzie uzależnione od indywidualnych czynników ryzyka i stanów predysponujących, które mogą wystąpić w dowolnym czasie i u każdego pacjenta.

Najlepiej jest unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużyć odstęp QTc, w tym wardenafilu, u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka, np. z hipokaliemią, wrodzonym zespołem wydłużonego QT, stosujących jednocześnie produkty lecznicze przeciwartmicyjne z klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalolol).

Wpływ na wzrok

W związku z przyjmowaniem wardenafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). Ponieważ może to być istotne dla wszystkich pacjentów stosujących wardenafil, pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie produktu leczniczego Vardenafil Aristo i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Wpływ na krwawienie

Badania *in vitro* na ludzkich płytkach krwi wskazują, że wardenafil nie wykazuje działania przeciwapagacyjnego, jednakże w dużych stężeniach (przewyższających stężenia terapeutyczne) nasila przeciwapagacyjne działanie donora tlenu azotu - nitroprusydku sodowego. U ludzi wardenafil ani w monoterapii, ani w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, nie wpływa na czas krwawienia (patrz punkt 4.5). Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wardenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia oraz u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka. Dlatego zastosowanie wardenafilu u tych pacjentów powinno być poprzedzone wnikliwą oceną stosunku ryzyka do korzyści wynikających z terapii.

Vardenafil Aristo, tabletki powlekane, zawierają tartrazynę (E102) i żółcień pomarańczową FCF (E110), które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na wardenafil

Badania in vitro

Wardenafil jest metabolizowany głównie w wątrobie przez enzymy cytochromu P-450 - izoformę CYP3A4 przy pewnym udziale izoform CYP3A5 i CYP2C. Z tego względu inhibitory tych izoenzymów mogą zmniejszać

klirens wardenafilu.

Badania in vivo

Jednoczesne podawanie wardenafilu (10 mg w postaci tabletek powlekanych) z inhibitorem proteazy wirusa HIV - indynawirem (800 mg trzy razy na dobę), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, spowodowało 16-krotne zwiększenie AUC wardenafilu i 7-krotne zwiększenie C_{max} wardenafilu. 24 godziny po podaniu, stężenie wardenafilu w osoczu zmniejszyło się do około 4% wartości maksymalnego stężenia wardenafilu (C_{max}).

Jednoczesne podawanie wardenafilu (5 mg) z rytonawirem (600 mg dwa razy na dobę) spowodowało 13-krotne zwiększenie C_{max} wardenafilu oraz 49-krotne zwiększenie AUC₀₋₂₄ wardenafilu. Interakcja ta wynika z zahamowania wątrobowego metabolizmu wardenafilu przez rytonawir, który jest bardzo silnym inhibitorem CYP3A4, hamującym także CYP2C9. Rytonawir znamienne wydłużył okres półtrwania wardenafilu do 25,7 godziny (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie wardenafilu (5 mg) i ketokonazolu (200 mg), silnego inhibitora CYP3A4, spowodowało 10-krotne zwiększenie AUC wardenafilu oraz 4-krotne zwiększenie C_{max} wardenafilu (patrz punkt 4.4).

Mimo, że nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji, można oczekiwać, że jednoczesne stosowanie wardenafilu z innymi silnymi inhibitorami CYP 3A4 (takimi jak itrakonazol), spowoduje zwiększenie stężenia wardenafilu w osoczu krwi, porównywalne do wartości uzyskanych w badaniach z zastosowaniem ketokonazolu. Należy unikać jednoczesnego podawania wardenafilu z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak: itrakonazol i ketokonazol (do podania doustnego) (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie wardenafilu i itrakonazolu lub ketokonazolu jest przeciwwskazane u mężczyzn w wieku powyżej 75 lat (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie wardenafilu (5 mg) z erytromycyną (500 mg trzy razy na dobę), inhibitorem CYP3A4, spowodowało 4-krotne zwiększenie AUC wardenafilu oraz 3-krotne zwiększenie C_{max} wardenafilu. Chociaż nie przeprowadzono specyficznego badania dotyczącego takiej interakcji, podobnych wartości AUC i C_{max} wardenafilu można oczekiwać, jeśli jednocześnie stosowana jest klarytromycyna. W przypadku jednoczesnego podawania wardenafilu z produktami, które w umiarkowanym stopniu hamują aktywność enzymów cytochromu CYP 3A4, takimi jak: erytromycyna lub klarytromycyna, może być konieczne dostosowanie dawki wardenafilu (patrz punkty 4.2 i 4.4). Jednoczesne podawanie cymetydyny (400 mg, 2 razy na dobę) - niespecyficznego inhibitora cytochromu P-450 i wardenafilu (20 mg), nie miało wpływu na AUC i C_{max} wardenafilu u zdrowych ochotników.

Sok grejpfrutowy, słaby inhibitor CYP3A4 w ścianie jelit, może powodować niewielkie zwiększenie stężenia wardenafilu w osoczu krwi (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie wardenafilu (20 mg) z antagonistą receptora H₂ - ranitydyną (150 mg dwa razy na dobę), digoksyną, warfaryną, glibenklamidem, alkoholem (średnie maksymalne stężenie alkoholu we krwi 73 mg/dl) lub z pojedynczymi dawkami leków zobojętniających kwas solny w żołądku (wodorotlenek magnezu/wodorotlenek glinu) nie miało wpływu na farmakokinetykę wardenafilu.

Mimo, że nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji dla wszystkich produktów leczniczych, analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała brak wpływu na farmakokinetykę wardenafilu następujących produktów leczniczych: kwas acetylosalicylowy, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki α -adrenolityczne, słabe inhibitory CYP3A4, leki moczopędne i leki stosowane w leczeniu cukrzycy (pochodne sulfonilomocznika i metformina).

Wpływ wardenafilu na inne produkty lecznicze

Nie ma danych dotyczących interakcji pomiędzy wardenafilem a niespecyficznymi inhibitorami fosfodiesterazy, takimi jak: teofilina i dipirydamol.

Badania in vivo

Badanie przeprowadzone u 18 zdrowych mężczyzn wykazało, że wardenafil (10 mg) podawany w różnych odstępach czasu (1 godz. do 24 godz.) przed zażyciem dawki nitrogliceryny (0,4 mg podjęzykowo) nie nasilał obniżenia ciśnienia tętniczego, wywołanego przez nitroglicerynę.

U zdrowych mężczyzn w średnim wieku wardenafil, 20 mg, w postaci tabletek powlekanych nasilał działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi wywołane przez nitroglicerynę (0,4 mg), podaną podjęzykowo w 1 i 4 godziny po zastosowaniu wardenafilu. Nie zaobserwowano wpływu na ciśnienie krwi, jeżeli nitroglicerynę podawano

24 godziny po podaniu dawki wardenafilu, 20 mg, w postaci tabletek powlekanych. Jednak ze względu na brak danych dotyczących możliwego nasilania hipotensyjnego działania azotanów (nitratów) przez wardenafil u pacjentów, jednoczesne stosowanie tych leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nikorandyl jest połączeniem aktywatora kanału potasowego i azotanu. Ze względu na zawartość azotanu może powodować poważne interakcje z wardenafilem.

Ze względu na fakt, że lek blokujący receptory α -adrenergiczne stosowany w monoterapii może powodować znaczące zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza niedociśnienie ortostatyczne, oraz omdlenia, przeprowadzono badania interakcji z wardenafilem. W dwóch badaniach interakcji z udziałem zdrowych ochotników z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi, którym podawano stopniowo zwiększające się dawki leków blokujących receptory α -adrenergiczne, tamsulozynę lub terazosynę, jednocześnie z wardenafilem, wykazano, że u znaczącej liczby badanych wystąpiło niedociśnienie tętnicze krwi (w niektórych przypadkach objawowe). U osób, którym podawano terazosynę częściej obserwowano wystąpienie niedociśnienia tętniczego, jeżeli wardenafil i terazosynę podawano jednocześnie w porównaniu z sytuacją, gdy pomiędzy podaniem obu leków zachowano sześciogodzinny odstęp.

Na podstawie wyników badań interakcji z zastosowaniem wardenafilu przeprowadzonych u pacjentów z łagodnym przerostem gruczołu krokowego, z ustalonym leczeniem tamsulozyną, terazosyną lub alfuzosyną zaobserwowano, że:

- gdy wardenafil (tabletki powlekane) był podawany w dawkach 5 mg, 10 mg lub 20 mg z ustalonym leczeniem tamsulozyną, nie występowało objawowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, jednakże u trzech z 21 osób leczonych tamsulozyną wystąpiło przemijające obniżenie ciśnienia skurczowego, mierzonego w pozycji stojącej, poniżej 85 mmHg.
- gdy wardenafil (tabletki powlekane) był podawany w dawce 5 mg jednocześnie z terazosyną w dawce 5 mg lub 10 mg, u jednego z 21 pacjentów wystąpiło objawowe niedociśnienie ortostatyczne. Nie zaobserwowano wystąpienia niedociśnienia tętniczego, gdy wardenafil w dawce 5 mg i terazosyna były podawane w odstępie 6 godzin.
- gdy wardenafil (tabletki powlekane) był podawany w dawkach 5 mg lub 10 mg z ustalonym leczeniem alfuzosyną, w porównaniu z placebo, nie występowało objawowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Dlatego jednoczesne stosowanie wardenafilu i leków blokujących receptory α -adrenergiczne można rozpocząć tylko wówczas, gdy pacjent ma ustalone leczenie lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne. U tych pacjentów, którzy mają już ustalone leczenie lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne, leczenie wardenafilem należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki początkowej 5 mg. Produkt leczniczy Vardenafil Aristo można zastosować w dowolnym momencie, niezależnie od przyjmowania tamsulozyny lub alfuzosyny. W przypadku jednoczesnego stosowania innych leków blokujących receptory α -adrenergiczne oraz wardenafilu należy zachować odstęp pomiędzy podaniem obu leków (patrz punkt 4.4).

Nie wykazano występowania znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podawania wardenafilu (20 mg w postaci tabletek powlekanych) z warfaryną (25 mg), która metabolizowana jest przez CYP2C9, lub digoksyną (0,375 mg). Podawanie wardenafilu (20 mg) nie miało wpływu na względną biodostępność jednocześnie przyjmowanego glibenklamidu (3,5 mg). W specyficznym badaniu, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie wardenafilu (20 mg) jednocześnie z nifedypiną w postaci o przedłużonym uwalnianiu (30 mg lub 60 mg) spowodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego (mierzonego w pozycji leżącej): skurczowego o 6 mmHg i rozkurczowego o 5 mmHg, z czym związane było zwiększenie częstości rytmu serca o 4 uderzenia na minutę.

Podczas jednoczesnego przyjmowania wardenafilu (20 mg w postaci tabletek powlekanych) i alkoholu etylowego (średnie maksymalne stężenie we krwi 73 mg/dl) wardenafil nie nasilał wpływu alkoholu na ciśnienie tętnicze i rytm serca. Także farmakokinetyka wardenafilu nie uległa zmianie.

Wardenafil (10 mg) nie nasilał wydłużenia czasu krwawienia wywołanego zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego (w dawce 81 mg podawanej 2 razy na dobę).

Riocyguat

Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riocyguatu. W badaniach klinicznych wykazano nasilenie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym wardenafilu, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Vardenafil Aristo nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania wardenafilu u kobiet w ciąży.
Nie ma danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ponieważ w badaniach klinicznych wardenafilu donoszono o występowaniu zawrotów głowy oraz zaburzeń widzenia, pacjenci przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn powinni poznać swoją reakcję na wardenafil.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem wardenafilu w postaci tabletek powlekanych były zazwyczaj przemijające i miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym, występującym u $\geq 10\%$ pacjentów jest ból głowy.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z konwencją MedDRA, dotyczącą częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zgłoszono następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Zapalenie spojówek	
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk alergiczny i obrzęk naczynioruchowy	Reakcje alergiczne	
Zaburzenia psychiczne			Zaburzenia snu	Niepokój	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność Parestezja i zaburzenia czucia	Omdlenie Napad drgawkowy Amnezja Przemijający napad niedokrwienny	Krwotok mózgowy

Zaburzenia oka			Nieprawidłowe widzenie Przekrwienie oczu Nieprawidłowe rozróżnianie barw Ból oka i dyskomfort oka Światłowstręt	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe Nasilone łzawienie	Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika			Szum w uszach Zawroty głowy		Nagła utrata słuchu
Zaburzenia serca			Kołatanie serca Tachykardia	Zawał serca Tachyarytmia komorowa Dławica piersiowa	Nagły zgon
Zaburzenia naczyńniowe		Nagle zaczerwienienie		Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Przekrwienie błony śluzowej nosa	Duszność Uczucie zatkanego nosa	Krwawienie z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność	Refluks żołądkowo-przełykowy Zapalenie żołądka Ból brzucha, żołądka i jelit Biegunka Wymioty Nudności Suchość w jamie ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Rumień Wysypka	Nadwrażliwość na światło	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból pleców Zwiększona aktywność we krwi fosfokinazy kreatynowej Ból mięśni Zwiększona sztywność i skurcz mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Nasilone erekcje	Priapizm	Krwawienie z prącia Hematospermia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Złe samopoczucie	Ból w klatce piersiowej	
--	--	--	------------------	-------------------------	--

W badaniach klinicznych i spontanicznych raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu podczas stosowania wszystkich inhibitorów PDE5, w tym wardenafilu zgłaszano: krwawienie z prącia, hematospermię i krwiomocz.

U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), po podaniu wardenafilu, tabletki powlekane w dawce 20 mg, częściej niż u pacjentów młodszych (< 65 lat) występowały: bóle głowy (16,2% do 11,8%) i zawroty głowy (3,7% do 0,7%). Wykazano, że częstość występowania działań niepożądanych (szczególnie „zawrotów głowy”) jest nieznacznie większa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach na ochotnikach wardenafil podawany w pojedynczych dawkach do 80 mg na dobę (tabletki powlekane) był dobrze tolerowany i nie powodował ciężkich objawów niepożądanych.

W przypadku podawania wardenafilu w większych dawkach i częściej niż jest to zalecane (40 mg, tabletki powlekane dwa razy na dobę) zgłaszano przypadki silnego bólu pleców. Nie było to związane z toksycznym wpływem wardenafilu na mięśnie lub układ nerwowy.

W przypadkach przedawkowania, jeśli konieczne, należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Nie oczekuje się aby dializa nerkowa zwiększała klirens, ponieważ wardenafil w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza i wydala się z moczem w nieistotnym stopniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji, kod ATC: G04BE09.

Wardenafil stosuje się doustnie w celu poprawy erekcji u mężczyzn z zaburzeniami wzwodu.

W warunkach naturalnych, tj. z pobudzeniem seksualnym, wardenafil przywraca prawidłowy wzwód w wyniku zwiększenia napływu krwi do prącia.

Erekcja prącia jest procesem hemodynamicznym. Podczas pobudzenia seksualnego dochodzi do uwalniania tlenu azotu. Związek ten aktywuje enzym cyklazę guanylową, co prowadzi do zwiększenia stężenia cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) w ciałach jamistych. Powoduje to z kolei rozkurcz mięśni gładkich, który pozwala na większy napływ krwi do prącia. Stężenie cGMP zależy od szybkości jego syntezy z udziałem cyklazy guanylowej oraz od szybkości jego rozpadu przez hydrolizujące cGMP fosfodiesterazy (PDE).

Wardenafil jest silnym i selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy 5 (PDE5), specyficznej wobec cGMP i mającej największe znaczenie wśród pozostałych fosfodiesteraz w ciałach jamistych.

Wardenafil znacznie nasila działanie endogenego tlenu azotu w ciałach jamistych wskutek hamowania PDE5. Kiedy dochodzi do uwolnienia tlenu azotu, które jest wynikiem pobudzenia seksualnego, hamowanie PDE5 przez wardenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem

konieczne do wystąpienia korzystnych efektów leczniczych wardenafilu.

Badania *in vitro* wykazały, że wardenafil silniej hamuje PDE5 niż inne znane fosfodiesterazy (>15-krotnie silniej niż PDE6, >130-krotnie silniej niż PDE1, >300-krotnie silniej niż PDE11 i ponad 1000-krotnie silniej niż PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 i PDE10).

U niektórych mężczyzn uczestniczących w badaniu pletyzmograficznym prącia (RigiScan), wardenafil (20 mg) powodował erekcję uznaną za wystarczającą do penetracji (60% sztywności w oznaczeniu Rigi Scan) już po 15 minutach od przyjęcia leku. Całkowita odpowiedź na wardenafil była istotna statystycznie, w porównaniu z placebo, po 25 minutach od jego zastosowania.

Wardenafil powoduje łagodne i przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego, które w większości przypadków nie ma znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenia ciśnienia skurczowego w pozycji leżącej wynosiły – 6,9 mmHg (dawka 20 mg) i – 4,3 mmHg (dawka 40 mg), w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie placebo. Wyniki te są zgodne z działaniem rozkurczającym naczyń inhibitorów PDE5 i prawdopodobnie wynikają ze zwiększenia stężenia cGMP w komórkach mięśni gładkich naczyń. Pojedyncze lub wielokrotne, doustne dawki wardenafilu (do 40 mg) nie powodowały klinicznie istotnych zmian elektrokardiograficznych u zdrowych mężczyzn ochotników.

W randomizowanym, skrzyżowanym, z podwójnie ślełą próbą, badaniu po podaniu dawki pojedynczej, z udziałem 59 zdrowych mężczyzn, porównano wpływ wardenafilu (10 mg i 80 mg), syldenafilu (50 mg i 400 mg) oraz placebo na odstęp QT. Jako aktywną kontrolę wewnętrzną włączono moksyflokscynę (400 mg). Efekty na odstęp QT były mierzone w godzinę po podaniu (średni t_{max} dla wardenafilu). Głównym celem tego badania było wykluczenie wpływu na odstęp QTc, większego niż 10 milisekund (tj. wykazanie braku wpływu) po jednorazowym podaniu doustnym 80 mg wardenafilu w porównaniu do placebo. Wyniki oceniano na podstawie zmian w wartościach wyliczonych zgodnie ze wzorem przeliczeniowym Fridericia ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) w 1 godzinę po podaniu w stosunku do wartości początkowych. Wyniki dla wardenafilu mierzone po upływie 1 godziny od podania wykazały zwiększenie QTc (Fridericia) o 8 milisekund (90% CI: 6-9) i 10 milisekund (90% CI: 8-11) dla dawek 10 i 80 mg w porównaniu do placebo oraz zwiększenie QTci o 4 milisekundy (90% CI: 3-6) i 6 milisekund (90% CI: 4-7) dla dawek 10 i 80 mg w porównaniu do placebo. Przy wartościach t_{max} , tylko średnia zmiana w QTc dla wardenafilu 80 mg przekroczyła ustaloną dla badania granicę (średnio 10 milisekund, 90% CI (8-11)). W przypadku zastosowania indywidualnych wzorów przeliczeniowych żadna z wartości nie przekraczała granicy.

W oddzielnym badaniu, przeprowadzonym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, 44 zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki 10 mg wardenafilu lub 50 mg syldenafilu jednocześnie z 400 mg gatyflokscyny (lek o porównywalnym wpływie na odstęp QT). W obu przypadkach po zastosowaniu wardenafilu, jak i syldenafilu stwierdzono zwiększenie QTc (Fridericia), o odpowiednio 4 milisekundy (wardenafil) i o 5 milisekund (syldenafil), w porównaniu do któregośkolwiek z tych leków podawanego osobno. Rzeczywisty wpływ tych zmian QT na obraz kliniczny jest nieznan.

Dodatkowe informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych wardenafil podano ponad 17 000 mężczyznom w wieku 18 - 89 lat z zaburzeniami erekcji, z których wielu miało liczne choroby współistniejące. Ponad 2 500 pacjentów było leczonych wardenafilem przez 6 miesięcy lub dłużej. Ponad 900 osób z tej grupy było leczonych przez rok lub dłużej.

Badania objęły następujące grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku (22%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (35%), cukrzycą (29%), chorobą niedokrwienną serca i innymi chorobami układu krążenia (7%), przewlekłymi chorobami płuc (5%), hiperlipidemią (22%), depresją (5%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (9%). W badaniach tych, następujące grupy pacjentów nie były wystarczająco reprezentowane: pacjenci w podeszłym wieku (>75 lat, 2,4%) oraz pacjenci z niektórymi chorobami układu krążenia (patrz punkt 4.3). Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z chorobami ośrodkowego układu nerwowego (z wyjątkiem pacjentów z uszkodzonym rdzeniem kręgowym), u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub wątroby, u pacjentów po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy mniejszej (z wyjątkiem prostatektomii oszczędzającej unerwienie), urazach miednicy lub radioterapii, u pacjentów z obniżonym popędem seksualnym lub z anatomicznymi zniekształceniami prącia.

W głównych badaniach klinicznych leczenie wardenafilem (w postaci tabletek powlekanych) prowadziło do

poprawy erekcji w porównaniu z placebo. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy podejmowali stosunek płciowy po upływie 4 do 5 godzin od przyjęcia produktu leczniczego, stosunek udanych penetracji i utrzymania erekcji był zgodnie większy niż w grupie przyjmującej placebo.

W badaniach przeprowadzonych w szerokiej populacji mężczyzn z zaburzeniami erekcji z zastosowaniem ustalonych dawek leku w postaci tabletek powlekanych, w ciągu 3-miesięcznej obserwacji 68% (po dawce 5 mg), 76% (po dawce 10 mg) i 80% (po dawce 20 mg) pacjentów uzyskiwało skuteczne penetracje (SEP2) w porównaniu z 49% pacjentów w grupie placebo. Zdolność do utrzymania erekcji (SEP3) w tej zróżnicowanej populacji z zaburzeniami erekcji występowała z częstością 53% (po dawce 5 mg), 63% (po dawce 10 mg) i 65% (po dawce 20 mg) w porównaniu z 29% w grupie placebo.

W puli danych z głównych badań dotyczących skuteczności proporcje pacjentów uzyskujących satysfakcjonującą penetrację po przyjęciu wardenafilu kształtowały się następująco: w psychogennych zaburzeniach erekcji (77-87%), w zaburzeniach erekcji o podłożu mieszanym (69-83%), w zaburzeniach erekcji o podłożu organicznym (64-75%), u pacjentów w podeszłym wieku (52-75%), u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (70-73%), u pacjentów z hiperlipidemią (62-73%), u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc (74-78%), u pacjentów z depresją (59-69%), u pacjentów jednocześnie przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe (62-73%).

W badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą wardenafil w dawkach 10 mg i 20 mg znamienne w stosunku do placebo poprawiał wyniki w zakresie jakości erekcji, zdolności do uzyskania i utrzymania erekcji wystarczająco długo, aby odbyć satysfakcjonujący stosunek płciowy, i sztywności członka. Współczynniki odpowiedzi dotyczące uzyskiwania i utrzymywania erekcji po zakończeniu 3-miesięcznego leczenia wynosiły odpowiednio 61% i 49% (po dawce 10 mg) oraz 64% i 54% (po dawce 20 mg) w porównaniu z 36% i 23% w grupie placebo.

W badaniach klinicznych u pacjentów po prostatektomii, wardenafil w dawkach 10 mg i 20 mg znamienne w porównaniu z placebo poprawiał wyniki w zakresie jakości erekcji, zdolności do uzyskania i utrzymania erekcji wystarczająco długo, aby odbyć satysfakcjonujący stosunek płciowy i sztywności członka. Współczynniki odpowiedzi dotyczące uzyskiwania i utrzymywania erekcji po zakończeniu 3-miesięcznego leczenia wynosiły odpowiednio 47% i 37% (po dawce 10 mg) oraz 48% i 34% (po dawce 20 mg) w porównaniu z 22% i 10% w grupie placebo.

W badaniu klinicznym u pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, wardenafil zastosowany w zmiennych dawkach znamienne w porównaniu z placebo poprawiał wyniki w zakresie jakości erekcji, zdolności do uzyskania i utrzymania erekcji wystarczająco długo, aby odbyć satysfakcjonujący stosunek płciowy, i sztywności członka. Liczba pacjentów, u których wartość wskaźnika w domenie funkcji erekcyjnej IIEF powróciła do normy (≥ 26) wynosiła 53% u pacjentów stosujących wardenafil w porównaniu z 9% w grupie placebo. Współczynniki odpowiedzi dotyczące uzyskiwania i utrzymywania erekcji po zakończeniu 3-miesięcznego leczenia wynosiły odpowiednio 76% i 59% u pacjentów stosujących wardenafil w porównaniu z 41% i 22% w grupie placebo oraz były znamienne klinicznie i statystycznie ($p < 0,001$).

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania wardenafilu zostały potwierdzone w badaniach długotrwałych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego wardenafil we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania biorównoważności wykazały, że wardenafil 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, nie jest biorównoważny z produktem leczniczym wardenafil 10 mg tabletki powlekane. Dlatego postać ulegająca rozpadowi w jamie ustnej nie powinna być stosowana jako równoważna do produktu leczniczego wardenafil 10 mg tabletki powlekane.

Wchłanianie

W odniesieniu do wardenafilu w postaci tabletek powlekanych, wardenafil wchłania się szybko i u niektórych mężczyzn uzyskuje maksymalne stężenie w osoczu już po 15 minutach po podaniu doustnym. Nie mniej jednak

w 90% przypadków maksymalne stężenie leku w osoczu uzyskiwane jest w ciągu 30 do 120 minut (mediana 60 minut) od jego zażycia na czczo. Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 15%. Po podaniu doustnym AUC oraz C_{max} wardenafilu zwiększają się niemal wprost proporcjonalnie do dawki w zalecanym przedziale dawek (5-20 mg).

W przypadku przyjmowania wardenafilu w postaci tabletek powlekanych z posiłkiem wysokotłuszczowym (zawierającym 57% tłuszczu) szybkość wchłaniania leku jest zmniejszona i towarzyszy jej zwiększenie mediany t_{max} o 1 godz. oraz zmniejszenie C_{max} średnio o 20%. AUC wardenafilu nie zmienia się. Po posiłku zawierającym 30% tłuszczu, stopień i szybkość wchłaniania wardenafilu (t_{max} , C_{max} i AUC) pozostają niezmienione w porównaniu ze stosowaniem wardenafilu na czczo.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wardenafilu w stanie równowagi wynosi 208 l, co wskazuje na jego przenikanie do tkanek.

Wardenafil oraz jego główny metabolit w krążeniu (M1) w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza (w około 95% wardenafilu i M1). Zarówno dla wardenafilu, jak i dla jego metabolitu M1 wiązanie z białkami osocza nie zależy od całkowitych stężeń leku.

Pomiary stężeń wardenafilu w nasieniu zdrowych ochotników, 90 minut po przyjęciu leku wykazały, że do nasienia pacjentów może przeniknąć nie więcej niż 0,00012% podanej dawki.

Metabolizm

Wardenafil w postaci tabletek powlekanych jest metabolizowany głównie w wątrobie przez enzymy cytochromu P-450 (CYP): izoformę CYP3A4 przy pewnym udziale izoform CYP3A5 i CYP2C.

U ludzi jeden z głównych metabolitów w krążeniu (M1) powstaje w wyniku deetylacji wardenafilu. Metabolit M1 jest dalej metabolizowany, a jego okres półtrwania wynosi około 4 godzin. Część M1 w układzie krążenia występuje w postaci glukuronidu. Metabolit M1 wykazuje podobny do wardenafilu profil selektywności wobec fosfodiesteraz, a jego zdolność do hamowania PDE5 *in vitro* odpowiada około 28% zdolności wardenafilu, co oznacza, że M1 ma około 7% udział w całkowitej skuteczności.

Eliminacja

Ogólnoustrojowy klirens wardenafilu wynosi 56 l/godz., czego wynikiem jest końcowy okres półtrwania wynoszący około 4-5 godzin. Po podaniu doustnym wardenafil jest wydalany w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 91-95% podanej dawki) i w mniejszym stopniu z moczem (około 2-6% podanej dawki).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (65 lat i starszych) wątrobowy klirens wardenafilu był zmniejszony w porównaniu z wartościami uzyskanymi u zdrowych młodszych ochotników (od 18 do 45 lat). Przeciętnie u mężczyzn w podeszłym wieku przyjmujących wardenafil w postaci tabletek powlekanych AUC było większe średnio o 52%, a C_{max} było większe o 34% w porównaniu z wartościami u młodszych mężczyzn (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 80 ml/min) farmakokinetyka wardenafilu była podobna, jak w grupie kontrolnej z prawidłową czynnością nerek.

U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/minutę) średnie wartości AUC były o 21% większe, a średnie wartości C_{max} o 23% mniejsze w porównaniu z wynikami uzyskanymi u osób bez zaburzeń czynności nerek. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy klirensiem kreatyniny a ekspozycją na wardenafil (AUC i C_{max}) (patrz punkt 4.2). Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych wardenafilu u pacjentów wymagających dializowania (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (A i B wg skali Child-Pugh) klirens wardenafilu był zmniejszony proporcjonalnie do stopnia zaburzeń czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) średnie wartości AUC i C_{max} były większe odpowiednio o 17% i 22% w porównaniu z wynikami otrzymanymi w grupie kontrolnej u osób zdrowych. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) średnie wartości AUC

i C_{max} były większe odpowiednio do 160% i 133% w porównaniu z wynikami otrzymanymi u osób zdrowych (patrz punkt 4.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych wardenafilu (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Krospowidon, typ B
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry beige 03F570025

Skład materiału powlekającego (otoczki)

Hypromeloza (6 mPas)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tartrazyna (E 102)
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 mg, 10 mg, 20 mg (blister Aluminium/OPA/Aluminium/PVC) - 3 lata

5 mg, 10 mg, 20 mg (blister Aluminium-PVC i Aluminium-PVC/PVdC) - 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

5 mg, 10 mg, 20 mg (blister Aluminium/OPA/Aluminium/PVC)
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

5 mg, 10 mg (blister Aluminium-PVC i Aluminium-PVC/PVdC)
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

20 mg (blister Aluminium-PVC i Aluminium-PVC/PVdC)
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Vardenafil Aristo, 5 mg, tabletki powlekane:

2, 4, 8, 12 i 20 tabletek w blistrach z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC, Aluminium-PVC i Aluminium-PVC/PVdC w tekturowym pudełku.

Vardenafil Aristo, 10 mg i 20 mg, tabletki powlekane:

2, 4, 8, 12, 20 i 30 tabletek w blistrach z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC, Aluminium-PVC i Aluminium-PVC/PVdC w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26587, 26588, 26589

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

17.08.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

sierpień 2021