

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Viavardis 5 mg filmom obložene tablete
Viavardis 10 mg filmom obložene tablete
Viavardis 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mg filmom obložene tablete:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg vardenafila (u obliku vardenafilklorid trihidrata).

10 mg filmom obložene tablete:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg vardenafila (u obliku vardenafilklorid trihidrata).

20 mg filmom obložene tablete:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg vardenafila (u obliku vardenafilklorid trihidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

5 mg filmom obložene tablete:

Narančasto-smeđe, okrugle, blago bikonveksne, filmom obložene tablete s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom 5 na jednoj strani, 5,5 mm u promjeru.

10 mg filmom obložene tablete:

Narančasto-smeđe, ovalne, blago bikonveksne, filmom obložene tablete, s urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom 10 na drugoj strani, dimenzija 10,5 mm x 5,5 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

20 mg filmom obložene tablete:

Narančasto-smeđe, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s ukošenim rubovima, s urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom 20 na drugoj strani, 10 mm u promjeru. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca. Eretilna disfunkcija je nesposobnost postizanja ili održavanja erekcije penisa dovoljne za zadovoljavajući spolni odnos.

Da bi Viavardis djelovao, potrebna je seksualna stimulacija.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena u odraslih muškaraca

Preporučena doza je 10 mg koja se uzima po potrebi približno 25 do 60 minuta prije spolnog odnosa. Na temelju djelotvornosti i podnošljivosti doza se može povećati na 20 mg ili smanjiti na 5 mg. Maksimalna preporučena doza je 20 mg. Maksimalna preporučena učestalost doziranja je jedanput na dan. Viavardis se može uzimati s hranom ili bez nje. Početak djelovanja može biti odgođen ako se uzme uz obrok bogat mastima (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od ≥ 65 godina)

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. Međutim, povećanje na maksimalnu dozu od 20 mg treba pažljivo razmotriti ovisno o podnošljivosti u pojedine osobe (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A-B) trebalo bi započeti liječenje dozom od 5 mg. Na temelju podnošljivosti i djelotvornosti, doza se kasnije može povećati. Maksimalna doza koja se preporučuje u bolesnika s umjerenom oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh B) je 10 mg (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), trebalo bi započeti liječenje dozom od 5 mg. Na temelju podnošljivosti i djelotvornosti, doza se može povećati na 10 mg i 20 mg.

Pedijatrijska populacija

Viavardis nije indiciran u osoba mlađih od 18 godina. Nema relevantne indikacije za primjenu lijeka Viavardis u djece.

Primjena u bolesnika koji uzimaju druge lijekove

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

Kad se primjenjuje u kombinaciji s inhibitorima CYP3A4, kao što su eritromicin ili klaritromicin, doza vardenafila ne smije biti veća od 5 mg (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.

Kontraindicirana je istodobna primjena vardenafila i nitrata ili bilo kojeg drugog spoja koji oslobađa dušikov oksid (kao što je amil nitrit) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Viavardis je kontraindiciran u bolesnika koji su izgubili vid na jedno oko zbog neareritičke prednje ishemijske optičke neuropatije (NAION), bez obzira na to je li ta epizoda bila povezana s prethodnom izloženosti inhibitoru fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije općenito se ne bi smjeli primjenjivati u muškaraca kojima se inače ne savjetuje spolna aktivnost (npr. bolesnici s teškim kardiovaskularnim poremećajima kao što su nestabilna angina ili teško zatajenje srca [klasa III ili IV prema *New York Heart Association*]).

Sigurnost primjene vardenafila nije ispitana u sljedećim podskupinama bolesnika i stoga je njegova primjena kontraindicirana dok se ne prikupe dodatne informacije:

- teško oštećena funkcija jetre (Child-Pugh C),
- završni stadij bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu,
- hipotenzija (krvni tlak < 90/50 mm Hg),
- nedavno preboljeli moždani udar ili infarkt miokarda (u prethodnih 6 mjeseci),
- nestabilna angina i poznati nasljedni degenerativni poremećaji mrežnice, poput retinitis pigmentosa.

Istodobna primjena vardenafila s jakim inhibitorima CYP3A4 ketokonazolom i itrakonazolom (oralni oblik) kontraindicirana je u muškaraca starijih od 75 godina.

Kontraindicirana je istodobna primjena vardenafila s inhibitorima proteaze HIV-a, kao što su ritonavir i indinavir, jer su to vrlo jaki inhibitori CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Kontraindicirana je istodobna primjena inhibitora PDE5, uključujući vardenafil, sa stimulatorima gvaniilat ciklaze kao što je riocigvat, jer može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je uzeti anamnezu i napraviti fizikalni pregled kako bi se dijagnosticirala erektilna disfunkcija i utvrdili mogući podležeci uzroci prije nego što se razmotri farmakološko liječenje.

Prije početka bilo kakvog liječenja erektilne disfunkcije, liječnici trebaju razmotriti kardiovaskularno stanje bolesnika, budući da je sa spolnom aktivnošću povezan određeni stupanj rizika za srce (vidjeti dio 4.3). Vardenafil ima vazodilatacijska svojstva, što dovodi do blagog i prolaznog sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1). Bolesnici s opstruktivnim smetnjama izlaznog trakta lijeve klijetke, npr. aortalnom stenozom i idiopatskom hipertrofičnom subaortalnom stenozom, mogu biti osjetljivi na djelovanje vazodilatatora uključujući inhibitore fosfodiesteraze tipa 5.

Prijavljeni su ozbiljni kardiovaskularni događaji u vremenskoj povezanosti s primjenom vardenafila, uključujući iznenadnu smrt, tahikardiju, infarkt miokarda, ventrikularnu tahiaritmiju, anginu pektorisa i cerebrovaskularne poremećaje (uključujući tranzitornu ishemijsku ataku i cerebralno krvarenje). Većina bolesnika u kojih su zabilježeni navedeni događaji već je imala postojeće čimbenike kardiovaskularnog rizika. Međutim, nije moguće sa sigurnošću utvrditi jesu li ovi događaji izravno povezani s navedenim čimbenicima rizika, s primjenom vardenafila, sa seksualnom aktivnošću ili s kombinacijom tih ili drugih čimbenika.

Lijekove za liječenje erektilne disfunkcije treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija, kavernoza fibroza ili Peyronieva bolest) ili u bolesnika sa stanjima zbog kojih su skloniji prijelazu (kao što su anemija srpastih stanica, multipli mijelom ili leukemija).

Djelotvornost i sigurnost primjene kombinacija Viavardis filmom obloženih tableta s drugim lijekovima za erektilnu disfunkciju nije ispitana. Stoga se primjena takvih kombinacija ne preporučuje.

Podnošljivost maksimalne doze od 20 mg može biti slabija u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Istodobna primjena alfa blokatora

Istodobna primjena alfa blokatora i vardenafila može dovesti do simptomatske hipotenzije u nekih bolesnika zato što su oba vazodilatatori. Istodobno liječenje vardenafilom smije se započeti samo ako je bolesnik stabiliziran na terapiji alfa blokatorom. U bolesnika stabilnih na terapiji alfa blokatorom, primjenu vardenafila treba započeti najmanjom preporučenom početnom dozom od 5 mg filmom

obloženim tabletama. Vardenafil se može primijeniti u bilo koje vrijeme s tamsulozinom ili alfuzosinom. Kad je istodobno propisan s drugim alfa blokatorima, trebalo bi primjenjivati vardenafil nakon vremenskog razmaka (vidjeti dio 4.5). U onih bolesnika koji već uzimaju sebi prilagođenu dozu vardenafila, terapiju alfa blokatorom treba započeti najnižom dozom. Postupno povećanje doze alfa-blokatora može biti povezano s dodatnim sniženjem krvnog tlaka u bolesnika koji uzimaju vardenafil.

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

Istodobnu primjenu vardenafila s jakim inhibitorima CYP3A4, kao što su itrakonazol i ketokonazol (oralni oblik) potrebno je izbjegavati, jer se postižu vrlo visoke koncentracije vardenafila u plazmi ako se ovi lijekovi kombiniraju (vidjeti dijelove 4.5 i 4.3).

Kada se istodobno daju umjereni inhibitori CYP3A4, kao što su eritromicin i klaritromicin, može biti neophodno prilagoditi dozu vardenafila (vidjeti dijelove 4.5 i 4.2).

Smatra se i da istodobno uzimanje grejpa ili soka od grejpa izaziva porast koncentracije vardenafila u plazmi. Ova se kombinacija treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Utjecaj na QTc interval

Pokazalo se da jednokratne oralne doze vardenafila od 10 mg prosječno produljuje QTc interval za 8 ms, a doze od 80 mg za 10 ms. Jednokratne doze vardenafila od 10 mg primijenjene istodobno s 400 mg gatifloksacina, djelatne tvari sa sličnim učinkom na QT, pokazale su aditivni učinak s povećanjem QTc intervala od 4 ms u usporedbi s onim kad se svaka od te dvije djelatne tvari primjenjuje sama. Kliničko značenje ovih QT promjena nije poznato (vidjeti dio 5.1).

Klinička važnost ovog nalaza nije poznata i ne može se generalizirati na sve bolesnike u svim situacijama, jer će to ovisiti o rizičnim čimbenicima individualnog bolesnika i osjetljivosti koja se može razviti u bilo kojem trenu. Lijekove koji mogu produljiti QTc interval, uključujući vardenafil, najbolje je izbjegavati u bolesnika s važnim čimbenicima rizika, na primjer, hipokalemijom, kongenitalnim produljenjem QT intervala, istodobnom primjenom antiaritmika skupine 1A (npr. kinidin, prokainamid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol).

Utjecaj na vid

Oslabljen vid i slučajevi neareritičke ishemijske optičke neuropatije (NAION) zabilježeni su u vezi s uzimanjem vardenafila i drugih inhibitora PDE5. Analize podataka iz opservacijskih ispitivanja upućuju na povišeni rizik od akutnog NAION-a u muškaraca s erektilnom disfunkcijom nakon izlaganja PDE5 inhibitorima, kao što su vardenafil, tadalafil i sildenafil (vidjeti dio 4.8). S obzirom na to da navedeno može biti relevantno za sve bolesnike izložene vardenafilu, bolesnika treba savjetovati da u slučaju iznenadnog slabljenja vida prestane uzimati lijek Viavardis i odmah potraži savjet liječnika (vidjeti dio 4.3).

Utjecaj na krvarenje

In vitro ispitivanja na ljudskim trombocitima pokazuju da vardenafil sam po sebi nema antiagregacijski učinak, ali u visokim (višim od terapijskih) koncentracijama pojačava antiagregacijski učinak natrijevog nitroprusida, koji je donor dušikovog oksida. U ljudi vardenafil sam ili u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom nije utjecao na vrijeme krvarenja (vidjeti dio 4.5). Nema dostupnih informacija o sigurnosti primjene vardenafila u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnim peptičkim ulkusom. Stoga se vardenafil u ovih bolesnika smije primjenjivati samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj drugih lijekova na vardenafil

In vitro ispitivanja

Vardenafil pretežno metaboliziraju jetreni enzimi putem izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP), čemu donekle pridonose izoenzimi CYP3A5 i CYP2C. Stoga inhibitori ovih izoenzima mogu smanjiti klirens vardenafila.

In vivo ispitivanja

Istodobna primjena inhibitora proteaze HIV-a indinavira (800 mg tri puta na dan), jakog inhibitora CYP3A4, s vardenafilom (10 mg filmom obložena tableta) rezultirala je 16-strukim povećanjem AUC vardenafila i 7-strukim povećanjem C_{max} vardenafila. Nakon 24 sata, razina vardenafila u plazmi snizila se na približno 4% maksimalne razine vardenafila u plazmi (C_{max}).

Istodobna primjena vardenafila s ritonavikom (600 mg dvaput na dan) rezultirala je 13-strukim povećanjem C_{max} vardenafila i 49-strukim povećanjem AUC₀₋₂₄ vardenafila kod istodobne primjene vardenafila u dozi od 5 mg. Ta je interakcija posljedica blokiranja jetrenog metabolizma vardenafila ritonavikom, vrlo jakim inhibitorom CYP3A4, koji također inhibira CYP2C9. Ritonavir je značajno produljio poluvijek vardenafila na 25,7 sati (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena ketokonazola (200 mg), jakog inhibitora CYP3A4, s vardenafilom (5 mg) rezultirala je 10-strukim povećanjem AUC vardenafila i 4-strukim povećanjem C_{max} vardenafila (vidjeti dio 4.4).

Premda nisu provedena posebna ispitivanja interakcija, može se očekivati da će istodobna primjena drugih jakih inhibitora CYP3A4 (kao što je itraconazol) proizvesti razine vardenafila u plazmi koje su usporedive s onima kakve proizvodi ketokonazol. Istodobnu primjenu vardenafila s jakim inhibitorima CYP3A4, kao što su itraconazol i ketokonazol (kroz usta), treba izbjegavati (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). U muškaraca starijih od 75 godina, istodobna primjena vardenafila s itraconazolom ili ketokonazolom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena eritromicina (500 mg tri puta na dan), inhibitora CYP3A4, s vardenafilom (5 mg) rezultirala je 4-strukim povećanjem AUC i 3-strukim povećanjem C_{max} vardenafila. Premda nije provedeno posebno ispitivanje interakcije, može se očekivati da će istodobna primjena klaritromicina rezultirati sličnim učincima na AUC i C_{max} vardenafila. Kad se primjenjuje u kombinaciji s umjereno jakim inhibitorom CYP3A4, kao što je eritromicin ili klaritromicin, možda bude potrebno prilagoditi dozu vardenafila (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Cimetidin (400 mg dvaput na dan), nespecifični inhibitor citokroma P450, nije imao nikakav učinak na AUC i C_{max} vardenafila kad se primjenjivao istodobno s vardenafilom (20 mg) u zdravih ispitanika.

Sok od grejpa, koji je slabi inhibitor metaboliziranja putem izoenzima CYP3A4 u stijenci crijeva, može izazvati umjereno povećanje razine vardenafila u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Na farmakokinetiku vardenafila (20 mg) nije utjecala istodobna primjena H₂-antagonista ranitidina (150 mg dvaput na dan), digoksina, varfarina, glibenklamida, alkohola (srednja vrijednost maksimalne razine alkohola u krvi 73 mg/dl) niti jednokratne doze antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid).

Premda nisu provedena zasebna ispitivanja interakcija sa svim lijekovima, analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da istodobna primjena sljedećih lijekova ne utječe na farmakokinetiku vardenafila: acetilsalicilatna kiselina, ACE inhibitori, beta blokatori, slabi inhibitori CYP3A4, diuretici i lijekovi za liječenje šećerne bolesti (derivati sulfonilureje i metformin).

Utjecaj vardenafila na druge lijekove

Ne postoje podaci o interakciji vardenafila i nespecifičnih inhibitora fosfodiesteraze, kao što su teofilin i dipiridamol.

In vivo ispitivanja

Nije bio primijećen pojačani učinak sublingvalnog nitroglicerina (0,4 mg) na sniženje krvnog tlaka kad se vardenafil (10 mg) davao u različitim vremenskim razmacima (1 h do 24 h) prije doze nitroglicerina u ispitivanju u 18 zdravih muških ispitanika. Vardenafil 20 mg filmom obložena tableta pojačala je učinak sublingvalnog nitroglicerina (0,4 mg) na sniženje krvnog tlaka u zdravih sredovječnih ispitanika kad se nitroglicerina uzimao 1 i 4 sata nakon primjene vardenafila. Nije primijećen učinak na krvni tlak kad se nitroglicerina uzeo 24 sata nakon primjene jednokratne doze vardenafil 20 mg filmom obložene tablete. Međutim, ne postoje informacije o mogućem pojačanom hipotenzivnom učinku nitrata zbog vardenafila u bolesnika, pa je stoga njihova istodobna primjena kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Nikorandil je hibrid lijeka koji otvara kalijeve kanale i nitrata. Zbog nitratne sastavnice, može ući u ozbiljne interakcije s vardenafilom.

Budući da monoterapija alfa blokatorima može prouzročiti izrazito sniženje krvnog tlaka, osobito posturalnu hipotenziju i sinkopu, provedena su ispitivanja interakcija s vardenafilom. U dva ispitivanja interakcija u zdravih normotenzivnih ispitanika nakon forsirane titracije alfa blokatorima tamsulozinom ili terazosinom do visokih doza te nakon istodobne primjene vardenafila, zabilježena je hipotenzija (u nekim slučajevima simptomatska) u značajnog broja ispitanika. Kod ispitanika liječenih terazosinom hipotenzija je bila češće primijećena kad su se vardenafil i terazosin primjenjivali istodobno nego kad su se primjenjivali u razmaku od 6 sati.

Na temelju rezultata ispitivanja interakcija provedenih s vardenafilom u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (BHP) na stabilnoj terapiji tamsulozinom, terazosinom ili alfuzosinom:

- Kad se vardenafil (filmom obložene tablete) davao u dozama od 5,10 ili 20 mg uz postojeću stabilnu terapiju tamsulozinom, nije bilo simptomatskog smanjenja krvnog tlaka, premda je 3/21 ispitanika liječenih tamsulozinom pri ustajanju imalo prolazno smanjene vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka ispod 85 mm Hg.
- Kad se vardenafil 5 mg (filmom obložene tablete) davao istodobno s terazosinom od 5 ili 10 mg, jedan od 21 bolesnika razvio je simptomatsku posturalnu hipotenziju. Hipotenzija nije bila primijećena kad su se vardenafil 5 mg i terazosin primijenili u razmaku od 6 sati.
- Kad se vardenafil (filmom obložene tablete) davao u dozama od 5 ili 10 mg uz postojeću stabilnu terapiju alfuzosinom, u usporedbi s placebom nije bilo simptomatskog sniženja krvnog tlaka.

Stoga se istodobno liječenje smije započeti samo ako je bolesnikov tlak stabilan na terapiji alfa blokatorima. U tih bolesnika koji su stabilni na terapiji alfa blokatorom vardenafil treba započeti najmanjom preporučenom početnom dozom od 5 mg. Viavardis se može uzimati vremenski neovisno o tamsulozinu ili alfuzosinu. Kad je vardenafil propisan istodobno s drugim alfa blokatorima, mora se razmotriti vremenski razmak između njihove primjene (vidjeti dio 4.4).

Nije se pokazalo da postoje značajne interakcije kad su se varfarin (25 mg), kojeg metabolizira CYP2C9 ili digoksin (0,375 mg) primjenjivali istodobno s vardenafilom (20 mg filmom obložene tablete). Relativna bioraspoloživost glibenklamida (3,5 mg) se nije promijenila kad se primjenjivao istodobno s vardenafilom (20 mg). U posebnom ispitivanju, gdje se vardenafil (20 mg) primjenjivao istodobno sa sporooslobađajućim nifedipinom (30 mg ili 60 mg) u bolesnika s hipertenzijom, sistolički krvni tlak u ležećem položaju se smanjio za dodatnih 6 mm Hg, dijastolički krvni tlak u ležećem položaju za dodatnih 5 mm Hg, a srčana frekvencija je narasla za 4 otkucaja po minuti.

Kad su se vardenafil (20 mg filmom obložene tablete) i alkohol (srednja vrijednost maksimalne razine alkohola u krvi od 73 mg/dl) uzimali zajedno, vardenafil nije pojačao učinke alkohola na krvni tlak i brzinu rada srca, a farmakokinetika vardenafila se nije promijenila.

Vardenafil (10 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja izazvano acetilsalicilatnom

kiselinom (2 x 81 mg).

Riocigvat

Pretklinička ispitivanja pokazala su aditivan učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada su se inhibitori PDE5 primjenjivali u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da riocigvat pojačava hipotenzivne učinke inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog učinka ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući vardenafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Viavardis nije indiciran za primjenu u žena. Ne postoje ispitivanja vardenafila u trudnica. Nema dostupnih podataka o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Kako su u kliničkim ispitivanjima vardenafila zabilježene omaglica i abnormalan vid, bolesnici bi trebali znati kako reagiraju na lijek Viavardis prije nego što počnu upravljati vozilom ili raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave zabilježene uz vardenafil filmom obložene tablete u kliničkim su ispitivanjima bile općenito prolazne i blage do umjerene naravi. Najčešće zabilježena nuspojava, koja se javila u $\geq 10\%$ bolesnika, bila je glavobolja.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene po učestalosti prema MedDRA konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u silaznom redoslijedu po ozbiljnosti.

Zabilježene su sljedeće nuspojave:

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije				konjunktivitis	
Poremećaji imunološkog sustava			alergijski edem i angioedem	alergijska reakcija	
Psihijatrijski poremećaji			poremećaj spavanja	anksioznost	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica	somnolencija, parestezija i dizestezija	sinkopa, napadaji, amnezija, tranzitorna ishemijska ataka	cerebralno krvarenje
Poremećaji oka			smetnje vida, očna hiperemija,	povećan intraokularni tlak,	neareritička prednja

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
			izobličena percepcija boja, bol u očima i nelagoda u očima, fotofobija	pojačana lakrimacija	ishemijska optička neuropatija, oslabljen vid
Poremećaji uha i labirinta			tinitus, vrtoglavica		iznenadna gluhoća
Srčani poremećaji			palpitacije, tahikardija	infarkt miokarda, ventrikularna tahiaritmija, angina pektoris	iznenadna smrt
Krvožilni poremećaji		navale crvenila		hipertenzija, hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kongestija nosa	dispneja, kongestija sinusa	epistaksa	
Poremećaji probavnog sustava		dispepsija	gastroezofagealna refluksna bolest, gastritis, gastrointestinalna bol i bol u abdomenu, proljev, povraćanje, mučnina, suha usta		
Poremećaji jetre i žuči			povišene transaminaze	povišena gama-glutamil transferaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			eritem, osip	reakcija fotoosjetljivosti	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			bolovi u leđima, povišena kreatin fosfokinaza, mialgija, pojačan tonus mišića i grčevi		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			pojačana erekcija	prijapizam	krvarenje iz penisa, hematospermija
Opći poremećaji i reakcije na			loše osjećanje	bol u prsištu	

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
mjestu primjene					

Opis odabranih nuspojava

Krvarenje iz penisa, hematospermija i hematurija zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima i u spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene svih inhibitora PDE5, uključujući vardenafil.

Uz vardenafil filmom obložene tablete od 20 mg, stariji (u dobi od ≥ 65 godina) bolesnici imali su veću učestalost glavobolja (16,2% nasuprot 11,8%) i omaglice (3,7% nasuprot 0,7%) nego mlađi bolesnici (u dobi od < 65 godina). Općenito se pokazalo da je incidencija nuspojava (osobito “omaglica”) blago viša u bolesnika s hipertenzijom u anamnezi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima jednokratne doze u zdravih dobrovoljaca, doze do uključivo 80 mg vardenafila (filmom obložene tablete) na dan podnosile su se bez vidljivih ozbiljnih nuspojava.

Kad se vardenafil primjenjivao u višim dozama i češće od preporučenog režima doziranja (40 mg filmom obložene tablete dvaput na dan) zabilježeni su slučajevi teških bolova u leđima. To nije bilo povezano s mišićnom ili neurološkom toksičnošću.

U slučaju predoziranja, nužno je primijeniti potrebne standardne mjere potpornog liječenja. Smatra se da hemodijaliza neće ubrzati klirens jer se vardenafil u visokom postotku veže na proteine plazme te se stoga ne eliminira urinom u značajnoj mjeri.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: urologici, lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije, ATK oznaka: G04BE09.

Vardenafil je oralna terapija za poboljšanje erektilne funkcije u muškaraca s erektilnom disfunkcijom. U prirodnoj situaciji, tj. uz seksualnu stimulaciju, vardenafil obnavlja oštećenu erektilnu funkciju pojačavajući dotok krvi u penis.

Erekcija penisa je hemodinamski proces. Tijekom seksualne stimulacije oslobađa se dušikov oksid. On aktivira enzim gvanilat ciklazu, što rezultira povećanom razinom cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) u kavernožnom tijelu. To pak rezultira opuštanjem glatkog mišićja, što omogućuje pojačan dotok krvi u penis. Razinu cGMP regulira brzina sinteze putem gvanilat ciklaze i brzina razgradnje putem cGMP hidrolizirajućih fosfodiesteraza (PDE).

Vardenafil je jaki i selektivni inhibitor specifične fosfodiesteraze tipa 5 cGMP-a (PDE5), najzastupljenije fosfodiesteraze u kavernožnom tijelu u ljudi. Vardenafil izrazito pojačava učinak endogenog dušikovog oksida u kavernožnom tijelu tako što inhibira PDE5. Kad se, kao odgovor na seksualnu stimulaciju, oslobodi dušikov oksid, inhibicija PDE5 vardenafilom rezultira povećanim

razinama cGMP u kavernožnom tijelu. Seksualna stimulacija je stoga potrebna da bi vardenafil imao svoj koristan terapijski učinak.

In vitro ispitivanja pokazala su da vardenafil ima jači učinak na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze (>15-struko u odnosu na PDE6, >130-struko u odnosu na PDE1, >300-struko u odnosu na PDE11 i >1000-struko u odnosu na PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 i PDE10).

Ispitivanje s pletizmografijom penisa (RigiScan) pokazalo je da vardenafil od 20 mg u nekih muškaraca izaziva erekciju dostatnu za penetraciju (60% ukrućenja po RigiScan-u) već 15 minuta nakon doziranja. U usporedbi s placebom, ukupni odgovor ispitanika postao je statistički značajan 25 minuta nakon doziranja.

Vardenafil uzrokuje blaga i prolazna smanjenja krvnog tlaka koja, u većini slučajeva, nemaju klinički značajne učinke. Najveće prosječno smanjenje sistoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju nakon 20 mg i 40 mg vardenafila bilo je – 6,9 mm Hg uz 20 mg i – 4,3 mm Hg uz 40 mg vardenafila, u usporedbi s placebom. Ovi su učinci u skladu s vazodilatacijskim učincima inhibitora PDE5 i vjerojatno su posljedica povišenih razina cGMP u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila. Jednokratne i višekratne oralne doze vardenafila do 40 mg nisu izazvale nikakve klinički značajne promjene u EKG nalazima zdravih muških dobrovoljaca.

U dvostruko slijepom, ukriženom, randomiziranom ispitivanju jednokratne doze u 59 zdravih muškaraca usporedili su se učinci vardenafila (10 mg i 80 mg), sildenafil (50 mg i 400 mg) i placebo na QT interval. Moksifloksacin (400 mg) je bio uključen kao aktivna interna kontrola. Učinci na QT interval mjereni su jedan sat nakon primjene doze (prosječni tmax za vardenafil). Primarni cilj ovog ispitivanja bio je isključiti učinak veći od 10 ms (tj., pokazati nedostatak učinka) jednokratne oralne doze vardenafila od 80 mg na QTc (korigirani QT) interval u usporedbi s placebom, što se mjerilo promjenom QTc intervala korigiranog prema Fridericijinoj formuli ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) od početne vrijednosti do vremenske točke 1 sata nakon primjene doze. Rezultati vardenafila pokazali su produženje QTc (Fridericia) za 8 ms (90% CI: 6-9) i 10 ms (90% CI: 8-11) uz doze od 10 i 80 mg u usporedbi s placebom i produženje QTci (individualno korigirani QT) za 4 ms (90% CI: 3-6) i 6 ms (90% CI: 4-7) uz doze od 10 i 80 mg u usporedbi s placebom jedan sat nakon primjene doze. Kod tmax, samo je srednja vrijednost promjene QTcF-a (QTc korigiran po Fridericia formuli) uz vardenafil od 80 mg bila izvan ispitivanjem utvrđenih granica (prosječno 10 ms, 90% CI: 8-11). Kad su se koristile individualizirane korekcijske formule (QTci), niti jedna vrijednost nije bila izvan granice.

U posebnom ispitivanju u 44 zdrava dobrovoljca u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet primijenile su se jednokratne doze od 10 mg vardenafila ili 50 mg sildenafil istodobno s 400 mg gatifloksacina, lijeka s usporedivim učinkom na QT interval. I vardenafil i sildenafil pokazali su produljenje QTc (Fridericia) učinka za 4 ms (vardenafil) i 5 ms (sildenafil) u usporedbi samo s jednim ili samo s drugim lijekom. Stvarni klinički učinak ovih promjena QT intervala nije poznat.

Dodatne informacije o kliničkim ispitivanjima

Vardenafil se u kliničkim ispitivanjima primijenio u više od 17 000 muškaraca s erektilnom disfunkcijom (ED) u dobi od 18-89 godina, od kojih su mnogi imali više komorbiditetnih stanja. Više od 2500 bolesnika liječilo se vardenafilom šest mjeseci ili dulje. Među njima, 900 bolesnika se liječilo godinu dana ili dulje.

Zastupljene su bile sljedeće skupine bolesnika: stariji (22%), bolesnici s hipertenzijom (35%), šećernom bolešću (29%), ishemijskom bolešću srca i drugim kardiovaskularnim bolestima (7%), kroničnom plućnom bolešću (5%), hiperlipidemijom (22%), depresijom (5%) i radikalnom prostatektomijom (9%). Sljedeće skupine nisu bile dobro zastupljene u kliničkim ispitivanjima: stariji (> 75 godina, 2,4%) i bolesnici s određenim kardiovaskularnim bolestima (vidjeti dio 4.3). Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s bolestima središnjeg živčanog sustava (osim ozljede leđne moždine), teškim oštećenjem bubrega ili jetre, operacijom u zdjelici (osim prostatektomije s poštednom živaca) ili traumom ili radioterapijom i smanjenom spolnom željom ili anatomskim deformacijama

penisa.

U pivotalnim je ispitivanjima liječenje vardenafilom (filmom obložene tablete) rezultiralo poboljšanjem erektilne funkcije u usporedbi s placebo. U malog broja bolesnika koji su pokušali imati spolni odnos do četiri ili pet sati nakon uzimanja doze, učestalost uspješne penetracije i održavanja erekcije bila je dosljedno viša nego uz placebo.

U ispitivanjima fiksne doze (filmom obložene tablete) u široj populaciji muškaraca s erektilnom disfunkcijom, 68% (5 mg), 76% (10 mg) i 80% (20 mg) bolesnika imalo je uspješnu penetraciju (SEP 2) u usporedbi s 49% koji su primali placebo tijekom tromjesečnog razdoblja ispitivanja. Sposobnost održavanja erekcije (SEP 3) u ovoj širokoj populaciji s ED bila je 53% (5 mg), 63% (10 mg) i 65% (20 mg) u usporedbi s 29% bolesnika koji su primali placebo.

U objedinjenim podacima iz velikih ispitivanja djelotvornosti, udio bolesnika koji su imali uspješnu penetraciju uz vardenafil bili su sljedeći: psihogena erektilna disfunkcija (77-87%), miješana erektilna disfunkcija (69-83%), organska erektilna disfunkcija (64-75%), stariji (52-75%), ishemijska bolest srca (70-73%), hiperlipidemija (62-73%), kronična bolest pluća (74-78%), depresija (59-69%) i bolesnici istodobno liječeni antihipertenzivima (62-73%).

U kliničkom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću vardenafil je značajno poboljšao rezultat prema IIEF-u, sposobnost postizanja i održavanja erekcije dovoljno dugo za uspješni spolni odnos i ukrućenost penisa u usporedbi s placebo pri dozama vardenafila od 10 mg i 20 mg. Stope odgovora za mogućnost postizanja odnosno održavanja erekcije iznosile su 61% odnosno 49% uz dozu od 10 mg i 64% odnosno 54% uz dozu od 20 mg vardenafila u usporedbi s 36% odnosno 23% uz placebo u bolesnika koji su dovršili tri mjeseca liječenja.

U kliničkom ispitivanju u bolesnika nakon prostatektomije vardenafil je značajno poboljšao rezultat prema IIEF-u, sposobnost postizanja i održavanja erekcije dovoljno dugo za uspješan spolni odnos i ukrućenost penisa u usporedbi s placebo kod doza vardenafila od 10 mg i 20 mg. Stope odgovora za mogućnost postizanja odnosno održavanja erekcije bile su 47% odnosno 37% uz 10 mg i 48% odnosno 34% uz 20 mg vardenafila u usporedbi s 22% odnosno 10% uz placebo u bolesnika koji su dovršili tri mjeseca liječenja.

U kliničkom ispitivanju fleksibilnih doza u bolesnika s ozljedom ledne moždine vardenafil je značajno poboljšao rezultat prema IIEF indeksu, sposobnost postizanja i održavanja erekcije dovoljno dugo za uspješan spolni odnos i ukrućenost penisa u usporedbi s placebo. Postotak bolesnika u kojih se vratio normalan rezultat prema IIEF indeksu (≥ 26) iznosio je 53% uz vardenafil u usporedbi s 9% uz placebo. Stope odgovora za sposobnost postizanja odnosno održavanja erekcije bile su 76% odnosno 59% uz vardenafil u usporedbi s 41% odnosno 22% uz placebo u bolesnika koji su dovršili tri mjeseca liječenja, a što je bilo klinički i statistički značajno ($p < 0,001$).

U dugotrajnim ispitivanjima, vardenafil je zadržao djelotvornost i sigurnost.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju erektilne disfunkcije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ispitivanja bioekvivalencije pokazala su da vardenafil 10 mg raspadljive tablete za usta nisu bioekvivalentne vardenafil 10 mg filmom obloženim tabletama; stoga se oblik raspadljivih tableta za usta ne smije koristiti kao ekvivalent vardenafil 10 mg filmom obloženim tabletama.

Apsorpcija

Vardenafil se iz vardenafil filmom obloženih tableta brzo apsorbira i postiže maksimalne koncentracije u plazmi u nekih muškaraca već 15 minuta nakon peroralne primjene. Međutim, u 90% slučajeva, maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u roku od 30 do 120 minuta (medijan 60 minuta) od primjene kroz usta natašte. Prosječna apsolutna oralna bioraspodivost je 15%. Nakon peroralne primjene, AUC i C_{max} vardenafila povećavaju se gotovo proporcionalno primijenjenoj dozi unutar raspona preporučenih doza (5-20 mg).

Kad se vardenafil filmom obložene tablete uzmu uz obrok bogat mastima (koji sadrži 57% masti), brzina apsorpcije se smanjuje, uz povećanje medijana t_{max} za 1 sat i prosječno smanjenje C_{max} za 20%. AUC vardenafila se ne mijenja. Nakon obroka koji sadrži 30% masti, brzina i opseg apsorpcije vardenafila (t_{max}, C_{max} i AUC) ostaju nepromijenjeni u usporedbi s primjenom natašte.

Distribucija

Prosječni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže vardenafila je 208 l, što ukazuje na distribuciju u tkiva.

Vardenafil i njegov glavni cirkulirajući metabolit (M1) u visokom se postotku vežu na proteine plazme (približno 95% za vardenafil ili M1). Za vardenafil, kao i M1, vezanje na proteine ne ovisi o ukupnoj koncentraciji lijeka.

Na temelju mjerenja vardenafila u sjemenu zdravih ispitanika 90 minuta nakon uzimanja doze, u spermiji bolesnika može biti prisutno najviše 0,00012% primijenjene doze.

Biotransformacija

Vardenafil u filmom obloženim tabletama metabolizira se pretežno jetrenim metabolizmom putem izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP) uz manji doprinos izoenzima CYP3A5 i CYP2C.

U ljudi, jedini glavni cirkulirajući metabolit (M1) nastaje deetilacijom vardenafila i podliježe daljnjem metabolizmu uz poluvrijeme eliminacije iz plazme od približno 4 sata. Dijelovi M1 u sistemske cirkulaciji su u obliku glukuronida. Metabolit M1 pokazuje sličan profil selektivnosti za fosfodiesterazu kao i vardenafil, a *in vitro* jačinu za fosfodiesterazu tipa 5 od približno 28% u usporedbi s vardenafilom, što pridonosi djelotvornosti od oko 7%.

Eliminacija

Ukupni klirens iz tijela vardenafila je 56 l/h uz rezultirajuće vrijednosti poluvijeka od približno 4-5 sati. Nakon peroralne primjene, vardenafil se izlučuje kao metabolit pretežno u stolici (približno 91-95% primijenjene doze) i u manjoj mjeri u urinu (približno 2-6% primijenjene doze).

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Stariji

Jetreni klirens vardenafila u zdravih starijih ispitanika (u dobi od 65 ili više godina) bio je smanjen u usporedbi s onim u mlađih zdravih ispitanika (u dobi od 18-45 godina). U prosjeku, stariji muškarci koji su uzimali vardenafil filmom obložene tablete imali su 52% veći AUC i 34% veći C_{max} nego mlađi muškarci (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U dobrovoljaca s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min) farmakokinetika vardenafila bila je slična onoj u kontrolnoj skupini s normalnom funkcijom bubrega. U dobrovoljaca s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) srednja vrijednost AUC-a bila je povećana za 21%, a srednja vrijednost C_{max} smanjena za 23% u usporedbi s dobrovoljcima bez oštećenja bubrežne funkcije. Nije bila primijećena statistički značajna korelacija između klirensa kreatinina i izloženosti vardenafilu (AUC i C_{max}) (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika

vardenafila nije se ispitivala u bolesnika kojima je bila potrebna dijaliza (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A i B) klirens vardenafila bio je smanjen proporcionalno stupnju oštećenja funkcije jetre. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) srednja vrijednost AUC-a bila je povećana za 17%, a C_{max} za 22% u usporedbi s onima u zdravih kontrolnih ispitanika. U bolesnika s umjerenim oštećenjem (Child-Pugh B) srednja vrijednost AUC-a bila je veća za 160%, a C_{max} za 133% u usporedbi s onima u zdravih kontrolnih ispitanika (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika vardenafila u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh C) nije ispitana (vidjeti dio 4.3).

Dodatne informacije

In vitro podaci ukazuju na to da se ne mogu isključiti učinci vardenafila na supstrate P-glikoproteina koji su osjetljiviji od digoksina. Dabigatraneteksilat primjer je visoko osjetljivog supstrata intestinalnog P-glikoproteina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon, tip A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete

hipromeloza
makrogol 4000
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC//Al folija): 2, 4, 8, 12 i 20 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Blister s jediničnom dozom (PVC/PVDC//Al folija): 2 x 1, 4 x 1, 8 x 1, 12 x 1 i 20 x 1 filmom obložena tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viavardis 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-825602568

Viavardis 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-269870541

Viavardis 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-291713731

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. ožujka 2017.

Datum obnove odobrenja: 11. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. srpnja 2022.