

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje vardenafilum 10 mg (ve formě vardenafili hydrochloridum).

Pomocné látky:

7,96 mg sorbitolu (E420) a 1,8 mg aspartamu (E951) v jedné tabletě dispergovatelné v ústech.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Bílé kulaté tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

K dosažení účinku přípravku Levitra je nezbytná sexuální stimulace.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech není bioekvivalentní přípravku Levitra 10 mg potahované tablety (viz bod 5.1). Maximální dávka pro přípravek Levitra tablety dispergovatelné v ústech je 10 mg/den.

##### *Použití u dospělých mužů*

Přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech se užívá dle potřeby přibližně 25 až 60 minut před sexuální aktivitou.

##### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### Starší muži (věk $\geq$ 65 let)

U starších mužů není nutno upravovat dávkování. Zvýšení na maximální dávku 20 mg přípravku Levitra potahované tablety by však mělo být pečlivě zváženo v závislosti na individuální snášenlivosti (viz body 4.4 a 4.8).

##### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace A) není přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech indikován k podání v rámci počáteční dávky.

Pacienti s mírným poškozením jaterní funkce by měli zahájit léčbu s přípravkem Levitra 5 mg potahované tablety. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka postupně zvýšena pomocí přípravků Levitra 10 mg potahované tablety a Levitra 20 mg potahované tablety, nebo pomocí přípravku Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace B) je doporučovaná maximální dávka 10 mg přípravku Levitra potahované tablety (viz bod 5.2).

Přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech není určen k použití u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace B a C; viz bod 4.3).

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) by mělo být zvaženo podání počáteční dávky 5 mg přípravku Levitra potahované tablety. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena pomocí přípravků Levitra 10 mg potahované tablety a Levitra 20 mg potahované tablety, nebo přípravku Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech. Přípravek Levitra tablety dispergovatelné v ústech není určen pro pacienty v terminálním stádiu selhání ledvin (viz bod 4.3).

#### Děti a mladiství

Tablety dispergovatelné v ústech Levitra nejsou indikovány pro jedince mladší než 18 let. Neexistuje žádná relevantní indikace k použití tablet dispergovatelných v ústech Levitra u dětí a dospívajících.

#### Použití u pacientů užívajících další léčivé přípravky

##### Současné užívání se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP 3A4

V případě současného užívání středně silných nebo silných inhibitorů CYP 3A4 je třeba dávku vardenafilu upravit (viz bod 4.5).

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tableta dispergovatelná v ústech se dá na jazyk, kde se rychle rozpustí a následně se spolkne. Tableta přípravku Levitra dispergovatelná v ústech se nesmí zapíjet, musí být použita okamžitě po vyjmutí z blistru.

Tablety Levitra dispergovatelné v ústech se mohou používat nezávisle na jídle.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

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

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

- těžká porucha funkce jater (Child-Pughova klasifikace C),
- selhání ledvin v terminální fázi, vyžadující hemodialýzu,

- hypotenze (krevní tlak <90/50 mmHg),
- cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu v nedávné době (v posledních 6 měsících),
- nestabilní angina pectoris a hereditární degenerativní poškození sítnice jako např. retinitis pigmentosa v anamnéze.

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

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

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

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

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

Bezpečnost a účinnost použití tablet Levitra dispergovatelných v ústech v kombinaci s potahovanými tabletami Levitra nebo s dalšími způsoby léčby erektilní dysfunkce, nebyly hodnoceny. Použití těchto kombinací se proto nedoporučuje.

Snášitelnost maximální dávky 20 mg přípravku Levitra potahované tablety může být u starších pacientů (věk  $\geq 65$  let) snížena (viz body 4.2 a 4.8).

##### *Současné užívání s alfablokátory*

Současné užívání alfablokátorů a vardenafilu může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii, neboť obě látky patří mezi vazodilatancia. Současná léčba vardenafilem by měla být zahájena pouze v případě, že je pacient na léčbě alfablokátory stabilizován. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, by měla být léčba vardenafilem zahájena podáním přípravku Levitra 5 mg potahované tablety v nejnižší doporučené počáteční dávce 5 mg. Pacienti, léčení alfablokátory nesmějí přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užívat při počáteční dávce. S tamsulosinem nebo s alfuzosinem může být vardenafil podáván kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory je vhodné zvážit časový odstup v užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají optimální dávku vardenafilu, by měla být zahájena léčba alfablokátorem v nejnižší dávce. Postupné zvyšování dávky alfablokátoru může být u pacientů užívajících vardenafil spojeno s dalším snížením krevního tlaku.

#### *Současné užívání s inhibitory CYP3A4*

Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP 3A4 (jako jsou itrakonazol a ketokonazol (v perorální formě)) vede k výraznému zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu, a proto je vhodné se této kombinaci vyhnout (viz body 4.5 a 4.3).

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

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

#### *Vliv na QTc interval*

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

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

#### *Vliv na zrak*

V souvislosti s užíváním přípravku Levitra a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku a případy nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION). Analýzy pozorovaných údajů naznačují zvýšené riziko výskytu NAION u mužů s erektilní dysfunkcí po expozici inhibitorům PDE5, jako jsou vardenafil, tadalafil a sildenafil (viz bod 4.8). Protože toto může být relevantní pro všechny muže vystavené vardenafilu, pacient má být informován, že v případě vzniku náhlé poruchy zraku musí přestat užívat přípravek Levitra a musí se ihned poradit s lékařem (viz bod 4.3).

#### *Vliv na krvácení*

*In vitro* studie s lidskými trombocyty prokázaly, že vardenafil nemá sám o sobě antiagregační účinek, avšak při vysokých (supraterapeutických) koncentracích zvyšuje antiagregační účinek nitroprusidu sodného (látka schopná uvolňovat oxid dusnatý). U lidí neměl vardenafil samotný ani v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou žádný vliv na dobu krvácivosti (viz bod 4.5). K dispozici nejsou žádné informace o bezpečnosti podání vardenafilu pacientům s poruchami krvácivosti ani pacientům s aktivní vředovou chorobou. Těmto pacientům by měl být proto vardenafil podáván pouze po pečlivém zvážení poměru rizika k prospěchu léčby.

#### Aspartam

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,8 mg aspartamu v jedné 10mg tabletě dispergovatelné v ústech. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií (PKU), což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

#### Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 7,96 mg sorbitolu v jedné 10mg tabletě dispergovatelné v ústech.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Účinky jiných léčiv na vardenafil

#### *In vitro studie*

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

#### *In vivo studie*

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

Současné podávání vardenafilu s ritonavirem (600 mg 2x denně) vedlo k 13násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu a 49násobnému zvýšení AUC<sub>0-24</sub> vardenafilu, jestliže byl vardenafil podáván v dávce 5 mg. K této interakci dochází v důsledku blokády jaterního metabolismu přípravku Levitra ritonavirem, vysoce účinným CYP3A4 inhibitorem, který inhibuje také CYP2C9. Ritonavir významně prodlužuje poločas přípravku vardenafil na 25,7 hodin (viz bod 4.3).

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

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

Současné podávání inhibitoru CYP3A4 erytromycinu (500 mg 3x denně) s vardenafilem (5 mg) vedlo ke 4násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 3násobnému zvýšení jeho  $C_{max}$ . Ačkoli specifické interakční studie nebyly provedeny, lze předpokládat, že současné podávání s klaritromycinem bude mít na AUC a  $C_{max}$  vardenafilu podobné účinky. Při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou erytromycin a klaritromycin může být nezbytná úprava dávky vardenafilu (viz body 4.2 a 4.4).

U zdravých dobrovolníků nemělo podávání nespecifického inhibitoru cytochromu P450 cimetidinu (400mg 2x denně) zároveň s vardenafilem (20 mg) žádný vliv na AUC a  $C_{max}$  vardenafilu.

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

Farmakokinetika vardenafilu (20 mg) nebyla ovlivněna současným podáváním antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů ranitidinu (150 mg 2x denně), digoxinu, warfarinu, glibenklamidu, požitím alkoholu (průměrná maximální hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl) ani podáním jednorázové dávky antacida (hydroxid hořečnatý/hydroxid hlinitý).

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

### Účinky vardenafilu na jiná léčiva

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

#### *In vivo studie*

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

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

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

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

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

Současná léčba by tedy měla být zahájena pouze tehdy, když je pacient stabilizován na léčbě alfablokátory. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, by měla být léčba vardenafilem zahájena nejnižší doporučenou počáteční dávkou 5 mg. S tamsulosinem a alfuzosinem může být Levitra podávána kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory se doporučuje časový odstup v užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.4).

U pacientů léčených alfa blokátory nemá být přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užíván při počáteční dávce (viz bod 4.4).

Žádné významné interakce nebyly prokázány při současném podání warfarinu (25 mg), který je metabolizován prostřednictvím CYP2C9 nebo digoxinu (0,375 mg) s vardenafilem (20 mg ve formě potahovaných tablet). Relativní biologická dostupnost glibenklamidu (3,5 mg) nebyla současným užitím vardenafilu (20 mg) ovlivněna. Ve specifické studii, ve které byl pacientům s hypertenzí podáván vardenafil (20 mg) zároveň s nifedipinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (30 mg nebo 60 mg), došlo u pacientů k přídatnému snížení systolického krevního tlaku o 6 mmHg a

diastolického krevního tlaku o 5 mmHg při měření krevního tlaku v poloze vleže na zádech a ke zvýšení tepové frekvence o 4 tepy za minutu.

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

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

#### Riocigvát

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

### **4.6 Plodnost, těhotenství a kojení**

Přípravek Levitra není určen k podáváním ženám. Neexistují žádné studie hodnotící použití vardenafilu u těhotných žen.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

V průběhu klinických studií s vardenafilem byly hlášeny závratě a poruchy vidění, a proto by pacienti měli znát svou reakci na tablety dispergovatelné v ústech Levitra dříve, než budou řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny při podávání přípravků Levitra ve formě potahovaných tablet nebo 10 mg tablet dispergovatelných v ústech v rámci klinických studií, byly obvykle mírné až střední intenzity. Nejčastějšími nežádoucími účinky, objevujícími se u  $\geq 10\%$  pacientů, byly bolesti hlavy.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle frekvence vyjádřené dle terminologie MedDRA: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé frekvenční skupiny jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Méně časté (<math>\geq 1/1000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Vzácné (<math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>Infekce a infestace</b>				Zánět spojivek	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Alergický otok a angioedém	Alergická reakce	

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (≥1/10)</b>	<b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1000 až &lt;1/100)</b>	<b>Vzácné (≥1/10 000 až &lt;1/1000)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>Psychiatrické poruchy</b>			Poruchy spánku	Úzkost	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Závratě	Somnolence Parestézie a dysestézie	Synkopy Záchvaty Amnézie	
<b>Poruchy oka</b>			Poruchy zraku Oční hyperemie Poruchy barevného vidění Bolest očí a další nepříjemné pocity v oku Fotofobie	Zvýšení nitroočního tlaku Zvýšené slzení	Nearteriitická přední ischemická neuropatie optického nervu Poruchy zraku
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Tinnitus Závrať		Náhlá hluchota
<b>Srdeční poruchy</b>			Tachykardie Palpitace	Infarkt myokardu Angina pectoris Ventrikulární tachyarytmie	
<b>Cévní poruchy</b>		Návaly horka		Hypertenze Hypotenze	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Nosní kongescie	Dušnost Kongescie dutin	Epistaxe	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Dyspepsie	Gastroezofageální refluxní choroba Gastritida Gastrointestinální a abdominální bolest Průjem Zvracení Nevolnost Sucho v ústech		
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Zvýšení transamináz	Zvýšení gama-glutamyltransferázy	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Erytém Vyrážka	Fotosenzitivní reakce	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			Zvýšení kreatinfosfokinázy Myalgie Bolest zad Zvýšený svalový tonus a křeče		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>					Hematurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			Zvýšená erekce	Priapismus	Penilní hemorhagie Hematosperma



<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b> (≥1/10)	<b>Časté</b> (≥1/100 až <1/10)	<b>Méně časté</b> (≥1/1000 až <1/100)	<b>Vzácné</b> (≥1/10 000 až <1/1000)	<b>Není známo</b> (z dostupných údajů nelze určit)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			Pocit indispozice	Bolest na prsou	

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Při užívání dávky 20 mg přípravku Levitra potahované tablety byla u starších pacientů (≥ 65 let) zaznamenána vyšší frekvence bolestí hlavy (16,2 % oproti 11,8 %) a závratí (3,7 % oproti 0,7 %) ve srovnání s mladšími pacienty (<65 let).

U pacientů s hypertenzí v anamnéze byla obecně pozorována mírně zvýšená incidence nežádoucích účinků (obzvláště „závratí“).

#### Postmarketingová sledování

##### *Cévní poruchy*

Ve sledování po uvedení na trh u jiného přípravku této skupiny byly v časové souvislosti s podáním hlášeny závažné kardiovaskulární příhody zahrnující cerebrovaskulární krvácení, náhlou srdeční smrt, tranzitorní ischemickou ataku, nestabilní anginu pectoris a komorovou arytmií.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologikum, léčivý přípravek používaný k léčbě erektilní dysfunkce, ATC kód: G04BE09

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

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

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

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

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

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

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

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

### Další informace o klinických studiích s vardenafilem 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

Účinnost a bezpečnost vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech byly separátně demonstrovány na širokém spektru populace v rámci dvou studií, kterých se účastnilo 701 randomizovaných pacientů s erektilní dysfunkcí, kteří byli léčeni po dobu až 12 týdnů. Pacienti byli rozděleni do předdefinovaných skupin, skupiny byly tvořeny staršími pacienty (51%), pacienty s diabetes mellitus v anamnéze (29%), pacienty s dyslipidemií (39%) a hypertenzí (40%).

Ze společných dat získaných ze dvou studií s vardenafilem 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, bylo skóre IIEF-EF významně vyšší pro vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech v porovnání s placebem.

V 71% případů ze všech pokusů o sexuální styk, které byly zaznamenány v rámci klinických studií došlo k úspěšné penetraci, oproti 44 % ve skupině s placebem. Tyto výsledky se také odrážely v jednotlivých podskupinách, kde ze všech zaznamenaných pokusů o sexuální styk došlo k úspěšné penetraci u 65% starších pacientů, 63% pacientů s diabetes mellitus, 66% pacientů s dyslipidemií v anamnéze a 70% pacientů s hypertenzí.

U pacientů, kteří užili vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, bylo přibližně 63% všech zaznamenaných pokusů o sexuální styk úspěšných, pokud jde o udržení erekce, v porovnání s placebo skupinou, kde bylo úspěšných pouze 26% ze všech pokusů o sexuální styk. V předdefinovaných skupinách bylo po užití vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech 57% (u starších pacientů), 56% (u pacientů s diabetes mellitus), 59% (u pacientů s dyslipidemií v anamnéze) a 60% u pacientů s hypertenzí ze všech pokusů o sexuální styk úspěšných, pokud jde o udržení erekce.

### Další informace o klinických studiích

V klinických studiích byl vardenafil podáván více než 17 000 mužům s erektilní dysfunkcí (ED) ve věku 18– 89 let, mnozí z nich trpěli četnými dalšími chorobami. Více než 2 500 pacientů bylo léčeno vardenafilem 6 měsíců nebo déle. Více než 900 z těchto pacientů bylo léčeno 1 rok nebo déle. Zastoupeny byly následující skupiny pacientů: starší pacienti (22 %), pacienti s hypertenzí (35 %), pacienti s diabetes mellitus (29 %), pacienti s ischemickou chorobou srdeční a dalšími kardiovaskulárními chorobami (7 %), pacienti s chronickým plicním onemocněním (5 %), s hyperlipidemií (22 %), depresí (5 %) a pacienti po radikální prostatektomii (9 %). Následující skupiny pacientů nebyly v klinických studiích dostatečně zastoupeny: staří pacienti (>75 let, 2,4 %) a pacienti s určitými kardiovaskulárními chorobami (viz bod 4.3). Žádné klinické studie nebyly prováděny u pacientů s onemocněním CNS (kromě poranění míchy), u pacientů s těžkou poruchou renálních nebo hepatálních funkcí, u pacientů po operaci pánve (s výjimkou nervy šetřící prostatektomie) nebo po poranění pánve nebo po pánevní radioterapii a u nemocných se sníženou sexuální touhou nebo u pacientů s anatomickou deformací penisu.

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

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

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

plicní onemocnění (74-78 %), deprese (59-69 %) a pacienti současně léčení antihypertenzivy (62-73 %).

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

V klinických studiích u pacientů po prostatektomii zlepšil vardenafil v dávkách 10 mg a 20 mg významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci činila u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 47 % a 37 % po užívání dávky 10 mg vardenafilu, 48 % a 34 % po užívání dávky 20 mg vardenafilu ve srovnání s 22 % a 10 % pacientů užívajícími placebo.

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

Bezpečnost a účinnost vardenafilu přetrvávaly v dlouhodobých studiích.

#### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

#### Absorpce

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

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

Po podání vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech je vardenafil bez vody rychle absorbován. Medián doby do dosažení  $C_{\max}$  se pohyboval mezi 45 a 90 minutami a byl obdobný nebo mírně opožděný (o 8 až 45) minut oproti času, který byl zaznamenán pro potahované tablety.

Následkem lokální orální absorpce malého množství přípravku v ústní dutině byla střední hodnota AUC zvýšena o 21 až 29% (pacienti ve středním věku a starší pacienti s ED) nebo o 44 % (mladí zdraví dobrovolníci) po podání 10 mg tablet dispergovatelných v ústech oproti hodnotám, které byly zjištěny po podání potahovaných tablet. Nebyla zaznamenán žádný konzistentní rozdíl mezi středními hodnotami  $C_{max}$  tablet dispergovatelných v ústech a potahovaných tablet.

U subjektů, kteří užili vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech s velmi tučným jídlem, nebyl pozorován žádný vliv na  $t_{max}$  ani na AUC vardenafilu, zatímco  $C_{max}$  vardenafilu byla při jeho užití s jídlem snížena o 35% .. Na základě těchto výsledků je možné vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užívat nezávisle na jídle.

Jestliže je vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užíván s vodou, je AUC snížena o 29%,  $C_{max}$  se nemění a medián  $t_{max}$  se zkrátí o 60 minut oproti užití bez vody. Vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech se musí užívat bez zapití tekutinou.

### Distribuce

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

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

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

### Biotransformace

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

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

Střední hodnota terminálního poločasu vardenafilu se u pacientů, kteří užili Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, pohyboval mezi 4-6 hodinami. Poločas eliminace metabolitu M1 se pohybuje mezi 3 až 5 hodinami, jako v případě mateřského přípravku.

### Eliminace

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

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

#### *Starší pacienti*

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

U starších pacientů (ve věku 65 let a starších) byla hodnota AUC vardenafilu po užití vardenafilu orodispersní tablety zvýšena o 31% až 39% a hodnota  $C_{max}$  o 16% až 21% v porovnání s pacienty ve věku do 45 let. Během desetidenního podávání vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech jednou denně bylo zjištěno, že se vardenafil nekumuluje v plazmě ani u pacientů ve věku do 45 let ani u pacientů ve věku nad 65 let.

### *Renální insuficience*

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

### *Hepatální insuficience*

U pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace A a B) byla clearance vardenafilu snížena úměrně stupni jaterního poškození. U pacientů s mírným jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace A) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena průměrná AUC o 17 % a průměrná  $C_{max}$  o 22 %. U pacientů se středně těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace B) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena průměrná AUC o 160 % a průměrná  $C_{max}$  o 133 % (viz bod 4.2). Farmakokinetika vardenafilu u pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace C) nebyla hodnocena (viz bod 4.3).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

aspartam (E951)  
aroma máty peprné  
magnesium-stearát  
krospovidon  
mannitol (E421)  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

1 x 1 tableta dispergovatelná v ústech v alu/alu perforovaném jednodávkovém blistru,  
2 x 1 tableta dispergovatelná v ústech v alu/alu perforovaných jednodávkových blistrech,

4 x 1 tableta dispergovatelná v ústech v alu/alu perforovaných jednodávkových blistrech,  
8 x 1 tableta dispergovatelná v ústech v alu/alu perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/248/013-016

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. března 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 6. března 2008

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. září 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>