

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levitra 10 mg orodispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10 mg vardenafilu (ako hydrochlorid).

Pomocné látky:

7,96 mg sorbitolu (E420) a 1,80 mg aspartámu (E951) v orodispergovateľnej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta.

Biele okrúhle tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov. Erektálna dysfunkcia je neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu penisu dostatočnú pre uspokojivý sexuálny výkon.

Na účinnosť Levitry je potrebná sexuálna stimulácia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Levitra 10 mg orodispergovateľné tablety nie sú bioekvivalentné s Levitrou 10 mg filmom obalené tablety (pozri časť 5.1). Maximálna dávka pre Levitru orodispergovateľná tableta je 10 mg/deň.

Použitie u dospelých mužov

Levitra 10 mg orodispergovateľné tablety sa užívajú podľa potreby približne 25 až 60 minút pred sexuálnou aktivitou.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (≥65 rokov)

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky. Zvýšenie na maximálnu dávku Levitry 20 mg filmom obalené tablety sa však má starostlivo zvážiť v závislosti od individuálnej tolerancie (pozri časti 4.4 a 4.8).

Porucha funkcie pečene

Levitra 10 mg orodispergovateľné tablety nie sú indikované na úvodnú dávku u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A).

Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene majú začať liečbu Levitrou 5 mg filmom obalené tablety. Na základe tolerancie a účinnosti možno dávku zvýšiť na Levitru 10 mg a Levitru 20 mg filmom obalené tablety alebo Levitru 10 mg orodispergovateľné tablety.

Maximálna dávka odporúčaná u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) je Levitra 10 mg vo forme filmom obalených tabliet (pozri časť 5.2).

Levitra 10 mg orodispergovateľné tablety nie sú na používanie u pacientov so stredne ťažkou (Child-Pugh B) a ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C; pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min.) sa má zväziť úvodná dávka Levitry 5 mg filmom obalené tablety. Na základe tolerancie a účinnosti možno dávku zvýšiť na Levitra 10 mg a 20 mg filmom obalené tablety alebo Levitra 10 mg orodispergovateľné tablety. Levitra orodispergovateľná tableta nie je na používanie u pacientov v konečnom štádiu zlyhania obličiek (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Levitra orodispergovateľné tablety nie sú určené pre jedincov mladších ako 18 rokov. Nie je náležitá indikácia na používanie Levitry orodispergovateľné tablety u detí a mladistvých.

Použitie u pacientov, ktorí užívajú iné lieky

Súbežné používanie stredne silných alebo silných inhibítorov CYP3A4

Ak sa súbežne podávajú stredne silné alebo silné inhibítory CYP3A4 je potrebné dávku vardenafilu upraviť (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Orodispergovateľná tableta sa má položiť v ústach na jazyk, kde sa rýchlo rozpadne a potom sa má prehltnúť. Levitra orodispergovateľné tablety sa musia užívať bez zapitia tekutinou a bezprostredne po vybratí z blistra.

Levitra orodispergovateľné tablety možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie vardenafilu s nitrátmi alebo donormi oxidu dusnatého (ako je amylnitrit) v akejkoľvek forme je kontraindikované (pozri časti 4.5 a 5.1).

Levitra je kontraindikovaná u pacientov, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora fosfodiesterázy 5 (PDE5) (pozri časť 4.4).

Lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie sa vo všeobecnosti nemajú používať u mužov, ktorým sa sexuálna aktivita neodporúča (napr. pacienti s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami, ako je nestabilná angína pectoris alebo ťažké srdcové zlyhanie [New York Heart Association III alebo IV]).

Bezpečnosť vardenafilu sa v nasledovných podskupinách pacientov neskúmala, a preto je jeho použitie kontraindikované, až pokiaľ nebudú dostupné ďalšie informácie:

- ťažká porucha funkcie pečene (Child-Pugh C),
- ochorenie obličiek v konečnom štádiu, ktoré si vyžaduje dialýzu,
- hypotenzia (krvný tlak <90/50 mmHg),
- nedávno prekonaná mozgová príhoda alebo infarkt myokardu v anamnéze (počas uplynulých 6 mesiacov),
- nestabilná angína pectoris a známe dedičné retinálne degeneratívne poruchy, ako sú retinitis pigmentosa.

Súbežné používanie vardenafilu so silnými inhibítormi CYP3A4 ketokonazolom a itrakonazolom (perorálna forma) je kontraindikované u mužov starších ako 75 rokov.

Súbežné používanie vardenafilu s inhibítormi HIV proteázy, ako sú ritonavir a indinavir je kontraindikované, pretože sú to veľmi silné inhibítory CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Súbežné podanie PDE5 inhibítorov, vrátane vardenafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred zvážením farmakologickej liečby sa má zistiť zdravotná anamnéza a vykonať fyzické vyšetrenie potrebné na stanovenie diagnózy erektilnej dysfunkcie a určenie jej možných základných príčin.

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie majú lekári zohľadniť kardiovaskulárny stav pacientov, keďže sexuálna aktivita je spojená s určitým stupňom kardiálneho rizika (pozri časť 4.3). Vardenafil má vazodilatačné vlastnosti, ktoré vedú k miernemu a prechodnému zníženiu tlaku krvi (pozri časť 5.1). Pacienti s obštrukciou výtoky z ľavej komory, napr. aortálnou stenózou a idiopatickou hypertrofickou subaortálnou stenózou, môžu byť citliví na účinok vazodilatacií vrátane inhibítorov fosfodiesterázy typu 5.

V časovej súvislosti s užívaním vardenafilu boli hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane náhlej smrti, tachykardie, infarktu myokardu, komorovej tachyarytmie, anginy pectoris a cerebrovaskulárnych porúch (zahŕňajúcich tranzitórny ischemický atak a krvácanie do mozgu). Väčšina pacientov, u ktorých boli hlásené tieto príhody, mala už predtým prítomné kardiovaskulárne rizikové faktory. Nedá sa však definitívne určiť, či tieto príhody priamo súvisia s týmito rizikovými faktormi, vardenafilom, so sexuálnou aktivitou alebo s kombináciou týchto alebo iných faktorov.

Lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie sa majú používať s opatnosťou u pacientov s anatomickou deformáciou penisu (ako je zakrivenie, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov so stavmi, ktoré môžu predisponovať k priapizmu (ako je kosáčiková anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií Levitry orodispergovateľné tablety s Levitrou filmom obalené tablety alebo s inou liečbou na erektilnú dysfunkciu sa neskúmali. Z tohto dôvodu sa použitie týchto kombinácií neodporúča.

Tolerancia maximálnej dávky Levitry 20 mg filmom obalených tabliet môže byť u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nižšia (pozri časti 4.2 a 4.8).

Súbežné používanie alfa-blokátorov

Súbežné používanie alfablokátorov a vardenafilu môže viesť u niektorých pacientov k symptomatickej hypotenzii, pretože obe sú vazodilataciá. Súbežná liečba vardenafilom sa má začať len ak bol pacient stabilizovaný na svojej liečbe alfablokátorom. U tých pacientov, ktorí sú stabilizovaní na liečbe alfablokátorom, sa má liečba vardenafilom začať najnižšou odporúčanou úvodnou dávkou 5 mg filmom obalené tablety. Pacienti, ktorí sa liečia alfablokátorom nemajú na úvodnú dávku používať Levitru 10 mg orodispergovateľné tablety. Vardenafil sa s tamsulozínom alebo s alfuzosínom môže podávať kedykoľvek. Pri iných alfablokátoroch sa má zväziť časový odstup od ich podania, ak je súbežne predpísané podávanie vardenafilu (pozri časť 4.5). U tých pacientov, ktorí už užívajú optimalizovanú dávku vardenafilu, sa má liečba alfablokátorom začať najnižšou dávkou. U pacientov užívajúcich vardenafil môže byť postupné zvyšovanie dávky alfa-blokátora spojené s ďalším znížením krvného tlaku.

Súbežné používanie inhibítorov CYP3A4

Má sa predísť súbežnému používaniu vardenafilu a silných inhibítorov CYP3A4, ako je itrakonazol a ketokonazol (perorálna forma), pretože pri kombinácii týchto liekov sa dosiahli veľmi vysoké plazmatické koncentrácie vardenafilu (pozri časti 4.5 a 4.3).

Úprava dávky vardenafilu môže byť potrebná, ak sa súbežne podávajú stredne silné inhibítory CYP3A4, ako sú erytromycín a klaritromycín (pozri časť 4.2 a 4.5).

Pri súbežnom požití grapefruitu alebo grapefruitového džúsu sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií vardenafilu. Tejto kombinácii sa má zabrániť (pozri časť 4.5).

Účinok na interval QTc

Dokázalo sa, že jednorazové perorálne dávky 10 mg vardenafilu predlžujú interval QTc priemerne o 8 ms a 80 mg vardenafilu priemerne o 10 ms. Dokázalo sa, že jednorazové dávky 10 mg vardenafilu podané súbežne so 400 mg gatifloxacinu, liečivom s porovnateľným účinkom na QT, spôsobujú dodatočné predĺženie QTc o ďalšie 4 ms v porovnaní so samostatným podaním oboch liečiv. Klinický vplyv týchto zmien QT nie je známy (pozri časť 5.1).

Klinický význam tohto nálezu nie je známy a nemožno ho zovšeobecniť pre všetkých pacientov pri všetkých podmienkach, pretože bude závisieť od individuálnych rizikových faktorov a citlivostí, ktoré môžu byť u daného pacienta kedykoľvek prítomné. U pacientov s významnými rizikovými faktormi, napr. hypokaliémiou, kongenitálnym predĺžením QT, súbežným podávaním antiarytmík triedy IA (napr. chinidín, prokaínamid), alebo triedy III (napr. amiodaron, sotalol), je najlepšie vyhnúť sa liekom, ktoré môžu predĺžiť interval QTc vrátane vardenafilu.

Účinok na zrak

V súvislosti s užitím Levitra a ostatných inhibítorov PDE5 sa hlásili poruchy zraku a prípady neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION).. Analýza pozorovaných údajov naznačuje zvýšené riziko akútnej NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou po expozícii inhibítorom PDE5, ako sú vardenafil, tadalafil a sildenafil (pozri časť 4.8). Keďže to môže byť relevantné pre všetkých pacientov vystavených vardenafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhle poruchy videnia prestal užívať Levitra orodispergovateľné tablety a ihneď sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3).

Účinok na krvácanie

In vitro štúdie s ľudskými krvnými doštičkami ukazujú, že samotný vardenafil nemá žiadny antiagregačný účinok, no pri vysokých (super-terapeutických) koncentráciách vardenafil zosilňuje antiagregačný účinok donora oxidu dusnatého nitroprusidu sodného. Vardenafil podávaný samostatne alebo v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou nemal u ľudí žiadny účinok na čas krvácania (pozri časť 4.5). Nie sú dostupné žiadne informácie o bezpečnosti podávania vardenafilu pacientom s poruchami krvácania alebo aktívnou peptickou ulceráciou. Z tohto dôvodu sa má vardenafil podávať týmto pacientom iba po starostlivom vyhodnotení prínosu a rizika.

Aspartám

Tento liek obsahuje 1,80 mg aspartámu v každej 10 mg orodispergovateľnej tablete. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý, ak máte fenylketonúriu (skratka PKU z anglického phenylketonuria), zriedkavú genetickú poruchu, pri ktorej sa hromadí látka fenylalanín, pretože telo ju nevie správne odstrániť.

Sorbitol

Tento liek obsahuje 7,96 mg sorbitolu v každej 10 mg orodispergovateľnej tablete.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na vardenafil

In vitro štúdie

Vardenafil sa primárne metabolizuje pečeňovými enzýmami cez izoformu 3A4 cytochrómu P450 (CYP) s čiastočným príspevom izoformiem CYP3A5 a CYP2C. Z tohto dôvodu inhibítory týchto izoenzýmov znižujú klírens vardenafilu.

In vivo štúdie

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteázy indinaviru (800 mg trikrát denne), silného inhibítora CYP3A4, s vardenafilom (10 mg filmom obalené tablety) malo za následok 16-násobné zvýšenie AUC vardenafilu a 7-násobné zvýšenie C_{\max} vardenafilu. Po 24 hodinách sa plazmatické hladiny vardenafilu znížili na približne 4 % maximálnej plazmatickej hladiny (C_{\max}) vardenafilu.

Súbežné podávanie vardenafilu s ritonavikom (600 mg dvakrát denne) malo za následok 13-násobné zvýšenie C_{\max} vardenafilu a 49-násobné zvýšenie AUC₀₋₂₄ vardenafilu, keď sa podával súbežne s 5 mg vardenafilu. Interakcia je dôsledkom blokovania hepatálneho metabolizmu vardenafilu ritonavikom, veľmi silným inhibítorm CYP3A4, ktorý inhibuje aj CYP2C9. Ritonavir významne predĺžil polčas vardenafilu na 25,7 hodín (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie ketokonazolu (200 mg), silného inhibítora CYP3A4, s vardenafilom (5 mg) malo za následok 10-násobné zvýšenie AUC vardenafilu a 4-násobné zvýšenie C_{\max} vardenafilu (pozri časť 4.4).

I napriek tomu, že sa nevykonali špecifické štúdie interakcií, možno predpokladať, že súbežné použitie iných silných inhibítora CYP3A4 (ako je itrakonazol) zapríčini plazmatické hladiny vardenafilu, ktoré sú porovnateľné s plazmatickými hladinami spôsobenými ketokonazolom. Súbežnému používaniu vardenafilu so silným inhibítorm CYP3A4, ako je itrakonazol a ketokonazol (perorálne použitie) sa má zabrániť (pozri časti 4.3 a 4.4). U mužov starších ako 75 rokov je súbežné používanie vardenafilu s itrakonazolom alebo ketokonazolom kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie erytromycínu (500 mg trikrát denne), inhibítora CYP3A4, a vardenafilu (5 mg) malo za následok 4-násobné zvýšenie AUC a 3-násobné zvýšenie C_{\max} vardenafilu. I napriek tomu, že sa nevykonala špecifická štúdia interakcií, možno predpokladať, že súbežné podanie klaritromycínu bude mať za následok podobné vplyvy na AUC a C_{\max} vardenafilu. Ak sa použije v kombinácii so stredne silným inhibítorm CYP3A4, ako je erytromycín alebo klaritromycín, môže byť potrebná úprava dávky vardenafilu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Cimetidín (400 mg dvakrát denne), nešpecifický inhibítorm cytochrómu P450, nemal pri súbežnom podaní s vardenafilom (20 mg) zdravým dobrovoľníkom žiadny účinok na AUC a C_{\max} vardenafilu.

Grapefruitový džús ako slabý inhibítorm CYP3A4 metabolizmu v črevnej stene môže viesť k miernym zvýšeniam plazmatických hladín vardenafilu (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika vardenafilu (20 mg) nebola ovplyvnená súbežným podaním s H₂-antagonistom ranitidínom (150 mg dvakrát denne), digoxínom, warfarínom, glibenklamidom, alkoholom (priemerné maximálne hladiny alkoholu v krvi 73 mg/dl) alebo jednorazovými dávkami antacida (hydroxid horečnatý/hydroxid hlinitý).

I napriek tomu, že sa nevykonali špecifické štúdie interakcií so všetkými liekmi, populačná farmakokinetická analýza neukázala žiadny účinok nasledovných súbežne podaných liekov na farmakokinetiku vardenafilu: kyselina acetylsalicylová, inhibítory ACE, betablokátory, slabé inhibítory CYP3A4, diuretiká a lieky na liečbu cukrovky (sulfonylurea a metformín).

Účinky vardenafilu na iné lieky

Nie sú žiadne údaje o interakcii vardenafilu a nešpecifických inhibítora fosfodiesterázy, ako sú teofylín alebo dipyridamol.

In vivo štúdie

V štúdií s 18 zdravými mužmi sa nepozorovalo žiadne zosilnenie účinku znižujúceho krvný tlak sublingválneho nitroglycerínu (0,4 mg), keď sa vardenafil (10 mg) podával v rôznych časových intervaloch (1 hodina až 24 hodín) pred dávkou nitroglycerínu. Vardenafil 20 mg filmom obalené tablety zosilnili účinok znižujúci krvný tlak sublingválneho nitroglycerínu (0,4 mg) užitého 1 a 4 hodiny po podaní vardenafilu zdravým jedincom v strednom veku. Nepozoroval sa žiadny účinok na krvný tlak, keď sa nitroglycerín užil 24 hodín po podaní jednorazovej dávky vardenafilu 20 mg

filmom obalené tablety. U pacientov však nie sú žiadne informácie o možnom zosilnení hypotenzívnych účinkov nitrátov vardenafilom, a preto je súbežné používanie Levitra 10 mg orodispergovateľné tablety a nitrátov kontraindikované (pozri časť 4.3).

Nikorandil je hybrid aktivátora draslíkových kanálov a nitrátu. Vzhľadom na nitrátovú zložku má potenciál pre závažné interakcie s vardenafilom.

Keďže monoterapia alfa-blokátorom môže spôsobiť výrazné zníženie krvného tlaku, najmä posturálnu hypotenziu a synkopu, vykonali sa štúdie interakcií s vardenafilom. V dvoch štúdiách interakcií so zdravými normotenznými dobrovoľníkmi po povinnej titrácii alfablokátorov tamsulozínu alebo terazosínu, na vysoké dávky, sa u významného počtu jedincov po súbežnom podaní vardenafilu hlásila hypotenzia (v niektorých prípadoch symptomatická). U jedincov liečených terazosínom sa hypotenzia pozorovala častejšie, keď sa vardenafil a terazosín podali súbežne, ako keď bolo ich podanie oddelené časovým intervalom 6 hodín.

Na základe výsledkov štúdií interakcií vykonaných s vardenafilom u pacientov s benígnou hyperpláziou prostaty (BPH) na stabilnej liečbe tamsulozínom, terazosínom alebo alfuzosínom:

- Keď sa vardenafil (filmom obalené tablety) podával v dávkach 5, 10 alebo 20 mg pri základnej stabilnej liečbe tamsulosínom, nedošlo k žiadnemu symptomatickému zníženiu krvného tlaku, hoci 3/12 jedincov liečených tamsulozínom mali pri postavení sa prechodný systolický krvný tlak nižší ako 85 mmHg.
- Keď sa vardenafil 5 mg (filmom obalené tablety) podal súbežne s terazosínom 5 alebo 10 mg, jeden z 21 pacientov mal symptomatickú posturálnu hypotenziu. Hypotenzia sa nepozorovala, keď bol medzi podaním vardenafilu 5 mg a terazosínu odstup 6 hodín.
- Keď sa vardenafil (filmom obalené tablety) podával v dávkach 5 alebo 10 mg pri základnej stabilnej liečbe alfuzosínom, v porovnaní s placebom nedošlo k žiadnemu symptomatickému zníženiu krvného tlaku.

Z tohto dôvodu sa má súbežná liečba začať len ak bol pacient stabilizovaný na svojej liečbe alfa-blokátorom. U tých pacientov, ktorí sú stabilizovaní na liečbe alfablokátorom, sa má liečba vardenafilom začať najnižšou odporúčanou úvodnou dávkou 5 mg. Levitra sa s tamsulosínom alebo alfuzosínom môže podávať kedykoľvek. Pri iných alfablokátoroch sa má zväziť časový odstup od ich podania, ak je súbežne predpísaný vardenafil (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí sa liečia alfablokátorom nemajú na úvodnú dávku užívať Levitra 10 mg orodispergovateľné tablety (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podaní warfarínu (25 mg), ktorý sa metabolizuje CYP2C9 alebo digoxínu (0,375 mg) s vardenafilom (20 mg filmom obalené tablety) sa nepotvrdili žiadne signifikantné interakcie. Relatívna biologická dostupnosť glibenklamidu (3,5 mg) nebola ovplyvnená súbežným podaním vardenafilu (20 mg). V špecifickej štúdií, v ktorej sa vardenafil (20 mg) súbežne podával s pomaly uvoľňovaným nifedipínom (30 mg alebo 60 mg) hypertenzným pacientom, bolo dodatočné zníženie systolického krvného tlaku v ľahu na chrbte o 6 mmHg a diastolického krvného tlaku v ľahu na chrbte o 5 mmHg spojené so zvýšenou srdcovou frekvenciou o 4 údery za minútu.

Ak sa vardenafil (20 mg filmom obalené tablety) užil spolu s alkoholom (priemerná maximálna hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl), vardenafil nezosilnil účinky alkoholu na krvný tlak a srdcovú frekvenciu a farmakokinetika vardenafilu sa nezmenila.

Vardenafil (10 mg) nezosilňoval predĺženie času krvácania spôsobené kyselinou acetylsalicylovou (2 x 81 mg).

Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súčasne s riociguátom. Klinické štúdie preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibitorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku

spomínanej kombinácie. Súčasné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane vardenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Levitra nie je určená na použitie u žien. Nie sú k dispozícii žiadne štúdie s vardenafilom u gravidných žien. Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonal sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V klinických skúšaníach s vardenafilom sa hlásil závrat a abnormálne videnie. Pred vedením vozidla alebo obsluhou strojov si musia byť pacienti vedomí toho, ako reagujú na Levitra orodispergovateľné tablety.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky, ktoré sa hlásili v klinických skúšaníach s Levitrou filmom obalenými tabletami alebo 10 mg orodispergovateľnými tabletami boli vo všeobecnosti prechodné a mierne až stredne ťažké. Najčastejšie hlásený nežiaduci účinok, ktorý sa vyskytol u ≥ 10 % pacientov bola bolesť hlavy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa konvencie frekvencií MedDRA: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Hlásili sa nasledovné nežiaduce účinky:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy				konjunktivitída	
Poruchy imunitného systému			alergický edém a angioedém	alergická reakcia	
Psychické poruchy			porucha spánku	úzkosť	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat	somnolencia parestézia a dyzestézia	synkopa záchvat kŕčov amnézia, tranzitórny ischemický atak	krvácanie do mozgu
Poruchy oka			porucha videnia prekrvenie oka poruchy farebného videnia bolesť oka a očné ťažkosti fotofóbia	zvýšený vnútroočný tlak zvýšené slzenie	neareritická predná ischemická neuropatia zrkovného nervu zrkové poruchy
Poruchy ucha a labyrintu			tinitus vertigo		náhla hluchota

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			palpitácie tachykardia	infarkt myokardu komorové tachyarytmie angína pectoris	náhla smrť
Poruchy ciev		sčervenanie		hypotenzia hypertenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		upchatie nosa	dyspnoe upchatie prinosových dutín	epistaxa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		dyspepsia	gastro- ezofageálny reflux gastritída gastrointestinálna bolesť a bolesť brucha hnačka vracanie nauzea sucho v ústach		
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšené transaminázy	zvýšená gama- glutamyltransfe- ráza	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			erytém vyrážka	fotosenzitívna reakcia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť chrbta zvýšená kreatínfosfokináza myalgia zvýšené napätie svalov a kĺče	svalová rigidita	
Poruchy obličiek a močových ciest					hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			zvýšenie intenzity erektie	priapizmus	krvácanie z penisu hematosper- mia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			celkový pocit nepohody	bolesť hrudníka	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie z penisu, hematospermia a hematúria sa hlásili v klinických skúšaníach a spontánnych hláseniach po uvedení lieku na trh pri používaní všetkých inhibítorov PDE5 vrátane vardenafilu.

Pri dávke 20 mg Levitry filmom obalených tabliet sa u starších pacientov (vo veku ≥65 rokov) oproti mladším pacientom (vo veku <65 rokov) zaznamenal vyšší výskyt bolesti hlavy (16,2 % voči 11,8 %) a závratov (3,7 % voči 0,7 %). Potvrdilo sa, že celkovo je výskyt nežiaducich účinkov (najmä „závratu“) mierne vyšší u pacientov s hypertenziou v anamnéze.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

V štúdiách s jednorazovou dávkou s dobrovoľníkmi boli dávky až do a vrátane 80 mg vardenafilu (filmom obalené tablety) denne tolerované bez prejavov závažných nežiaducich účinkov.

Prípady ťažkej bolesti chrbta sa hlásili po podávaní vardenafilu vo vyšších dávkach a častejšie než je odporúčaný dávkovací režim (40 mg filmom obalených tabliet dvakrát denne). Toto nesúviselo so žiadnou svalovou alebo neurologickou toxicitou.

V prípadoch predávkovania sa podľa potreby majú zvoliť štandardné podporné opatrenia. Neočakáva sa, že renálna dialýza urýchli klírens, keďže vardenafil sa značne viaže na plazmatické proteíny a nevylučuje sa významne močom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologikum, Liečivá používané na erektilnú dysfunkciu, ATC kód: G04BE09.

Vardenafil je perorálny liek na zlepšenie erektilnej funkcie u mužov s erektilnou dysfunkciou. V prirodzenom prostredí, t.j. so sexuálnou stimuláciou, obnovuje narušenú erektilnú funkciu tým, že zvyšuje prítok krvi do penisu.

Erekcia penisu je hemodynamický proces. Počas sexuálnej stimulácie sa uvoľňuje oxid dusnatý. Aktivuje enzým guanylátcyklázu, čím dochádza k zvýšeniu hladiny cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) v corpus cavernosum. Toto následne spôsobí relaxáciu hladkých svalov, čo umožní zvýšený prítok krvi do penisu. Hladina cGMP je regulovaná rýchlosťou syntézy sprostredkovanou guanylátcyklázou a rýchlosťou degradácie sprostredkovanou cGMP-hydrolyzujúcou fosfodiesterázou (PDEs).

Vardenafil je silný a selektívny inhibítor cGMP špecifickej fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), najvýznamnejšej PDE v ľudskom corpus cavernosum. Vardenafil účinne zvyšuje vplyv endogénneho oxidu dusnatého v corpus cavernosum tým, že inhibuje PDE5. Keď sa oxid dusnatý uvoľní v dôsledku odpovede na sexuálnu stimuláciu, inhibícia PDE5 vardenafilom spôsobí zvýšené hladiny cGMP v corpus cavernosum. Sexuálna stimulácia je preto potrebná, aby vardenafil vyvolal užitočné terapeutické účinky.

In vitro štúdie ukázali, že vardenafil má silnejší účinok na PDE5 než na iné známe fosfodiesterázy (>15-násobne v porovnaní s PDE6, >130-násobne v porovnaní s PDE1, >300-násobne v porovnaní s PDE11 a >1 000-násobne v porovnaní s PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 a PDE10).

V štúdiu penilnej plestyzmografie (RigiScan) spôsobil vardenafil v dávke 20 mg erekcie považované za dostatočné na penetráciu (60% rigidita podľa RigiScan) u niektorých mužov už 15 minút po podaní dávky. Celková odpoveď týchto jedincov na vardenafil sa stala štatisticky signifikantná, v porovnaní s placebom, 25 minút po podaní dávky.

Vardenafil spôsobuje mierne a prechodné zníženia krvného tlaku, ktoré vo väčšine prípadov, nevyústili do klinických účinkov. Priemerné maximálne zníženia systolického krvného tlaku v ľahu na chrbte po 20 mg a 40 mg vardenafilu boli -6,9 mmHg po 20 mg a -4,3 mmHg po 40 mg vardenafilu v porovnaní s placebom. Tieto účinky sú v zhode s vazodilatačnými účinkami inhibítorov PDE5 a sú pravdepodobne spôsobené v dôsledku zvýšených hladín cGMP vo vaskulárnych bunkách hladkých svalov. Jednorazové a viacnásobné perorálne dávky vardenafilu až do 40 mg nespôsobili žiadne klinicky významné zmeny v EKG u zdravých mužských dobrovoľníkov.

Dvojito zaslepené, skrížené, randomizované klinické skúšanie s jednorazovou dávkou s 59 zdravými mužmi porovnávalo účinky vardenafilu (10 mg a 80 mg), sildenafilu (50 mg a 400 mg) a placebo na interval QT. Moxifloxacín (400 mg) bol zaradený ako aktívna interná kontrola. Účinky na interval QT sa merali jednu hodinu po dávke (priemerný t_{max} pre vardenafil). Primárnym koncovým ukazovateľom tejto štúdie bolo vylúčiť väčší ako 10 ms účinok (t.j. potvrdiť nedostatočný účinok) jednorazovej 80 mg perorálnej dávky vardenafilu na interval QTc v porovnaní s placebom, meraného pomocou zmeny vo vzorci korekcie podľa Fridericia ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) od východiskovej hodnoty v časovom bode 1 hodinu po dávke. Výsledky vardenafilu ukázali zvýšenie QTc (Fridericia) o 8 ms (90% CI: 6-9) a 10 ms (90% CI: 8-11) pri 10 a 80 mg dávkach v porovnaní s placebom a zvýšenie QTci o 4 ms (90% CI: 3-6) a 6 ms (90% CI: 4-7) pri 10 a 80 mg dávkach v porovnaní s placebom, jednu hodinu po dávke. Pri t_{max} bola mimo hranice stanovenej štúdiou (priemerných 10 ms, 90%CI (8-11)) len priemerná zmena v QTcF pre vardenafil 80 mg. Pri použití individuálneho vzorca korekcie nebola žiadna z hodnôt mimo hranice.

V samostatnej štúdií po uvedení lieku na trh so 44 zdravými dobrovoľníkmi sa jednorazové dávky 10 mg vardenafilu alebo 50 mg sildenafilu podali súbežne so 400 mg gatifloxacínu, liečivom s porovnateľným účinkom na QT. Dokázalo sa, že vardenafil aj sildenafil spôsobujú zvýšenie QTc (podľa Fridericia), a to o 4 ms (vardenafil) a 5 ms (sildenafil), v porovnaní so samostatnými liečivami. Skutočný klinický vplyv týchto zmien QT nie je známy.

Ďalšie informácie o klinických skúšaní s vardenafilom 10 mg orodispergovateľnými tabletami

Účinnosť a bezpečnosť vardenafilu 10 mg orodispergovateľných tabliet sa osobitne dokázala na širokej populácii v dvoch štúdiách zahŕňajúcich 701 randomizovaných pacientov s erektilnou dysfunkciou, ktorí sa liečili do 12 týždňov. Rozdelenie pacientov v preddefinovaných podskupinách pokrývalo starších pacientov (51 %) pacientov s diabetes mellitus (29 %) s dyslipidémiou (39 %) a s hypertenziou (40 %) v anamnéze.

V zhromaždených údajoch z dvoch klinických skúšaní s vardenafilom 10 mg orodispergovateľnými tabletami bolo skóre IIEF-EF (medzinárodný index erektilnej dysfunkcie (IIEF, International Index of Erectile Function; erektilná funkcia (EF, erectile function) významne vyššie po vardenafile 10 mg orodispergovateľnej tablete než po placebe.

Podiel 71 % zo všetkých hlásených pokusov sexuálnej aktivity v klinických skúšaní malo úspešnú penetráciu v porovnaní so 44 % zo všetkých pokusov v skupine s placebom. Tieto výsledky sa tiež prejavili v podskupine so staršími pacientmi (65 %), s pacientmi s diabetes mellitus v anamnéze (63 %), s pacientmi s dyslipidémiou (66 %) a hypertenziou (70 %) v anamnéze, kde všetky hlásené pokusy sexuálnej aktivity mali úspešnú penetráciu.

Približne 63 % zo všetkých hlásených pokusov sexuálnej aktivity po vardenafile 10 mg orodispergovateľných tabletách bolo úspešných z hľadiska udržania erekcie v porovnaní s približne 26 % zo všetkých placebom kontrolovaných pokusov sexuálnej aktivity. V preddefinovaných podskupinách bolo úspešných z hľadiska udržania erekcie 57 % (starší pacienti), 56 % (pacienti s diabetom mellitus a anamnéze), 59 % (pacienti s dyslipidémiou v anamnéze) a 60 % (pacienti s hypertenziou v anamnéze) zo všetkých hlásených pokusov po vardenafile 10 mg orodispergovateľných tabletách.

Ďalšie informácie o klinických skúšaní

V klinických skúšaní sa vardenafil podával viac ako 17 000 mužom s erektilnou dysfunkciou (ED) vo veku 18-89 rokov, z ktorých mali mnohí mnohopočetné komorbidné stavy. Viac ako

2 500 pacientov sa liečilo vardenafilom počas 6 mesiacov alebo dlhšie. Z nich bolo viac ako 900 pacientov liečených jeden rok alebo dlhšie.

Zastúpené boli nasledovné skupiny pacientov: staršie osoby (22 %), pacienti s hypertenziou (35 %), diabetes mellitus (29 %), ischemickým ochorením srdca a inými kardiovaskulárnymi ochoreniami (7 %), chronickým ochorením pľúc (5 %), hyperlipidémiou (22 %), depresiou (5 %), radikálnou prostatektómiou (9 %). V klinických skúšaní neboli dobre zastúpené nasledovné skupiny: staršie osoby (>75 rokov, 2,4 %) a pacienti s určitými kardiovaskulárnymi stavmi (pozri časť 4.3). Nevykonali sa žiadne klinické skúšaní s ochoreniami CNS (okrem zranenia miechy), u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene, po operácii panvy (okrem nervy šetriacej prostatektómie) alebo po úraze alebo rádioterapii a s hypoaktívnou sexuálnou túžbou alebo anatomickými deformáciami penisu.

V pivotných klinických skúšaní mala liečba vardenafilom (filmom obalené tablety) v porovnaní s placebom za následok zlepšenie erektilnej funkcie. U malého počtu pacientov, ktorí sa pokúšali o pohlavný styk až do štyroch až piatich hodín po podaní dávky, bol pomer úspešnosti penetrácie a udržania erekcie trvalo vyšší než pri placebe.

V štúdiách s fixnou dávkou (filmom obalené tablety) na širokej populácii mužov s erektilnou dysfunkciou malo 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) a 80 % (20 mg) pacientov úspešnú penetráciu (SEP 2) v porovnaní so 49 %, ktorí užívali placebo v štúdiu trvajúcej dlhšie ako tri mesiace. Schopnosť udržať erekciu (SEP 3) v tejto širokej populácii s ED bola 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) a 65 % (20 mg) v porovnaní s 29 % užívajúcimi placebo.

V zhromaždených údajoch z hlavných klinických skúšaní účinnosti bol pomer pacientov, ktorí mali úspešnú penetráciu po podaní vardenafilu nasledovný: psychogénna erektilná dysfunkcia (77-87 %), kombinovaná erektilná dysfunkcia (69-83 %), organická erektilná dysfunkcia (64-75 %), staršie osoby (52-75 %), ischemická choroba srdca (70-73 %), hyperlipidémia (62-73 %), chronické ochorenie pľúc (74-78 %), depresia (59-69 %) a pacienti súbežne liečení antihypertenzívami (62-73 %).

V klinickom skúšaní s pacientmi s diabetes mellitus vardenafil významne zlepšil dosiahnuté skóre erektilnej funkcie, schopnosť dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na úspešný pohlavný styk a rigiditu penisu v porovnaní s placebom pri dávkach vardenafilu 10 mg a 20 mg. Pomer odpovedí schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu bol 61 % a 49 % po 10 mg a 64 % a 54 % po 20 mg vardenafilu v porovnaní s 36 % a 23 % po placebe u pacientov, ktorí dokončili trojmesačnú liečbu.

V klinickom skúšaní s pacientmi po prostatektómii vardenafil významne zlepšil dosiahnuté skóre erektilnej funkcie, schopnosť dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na úspešný pohlavný styk a rigiditu penisu v porovnaní s placebom pri dávkach vardenafilu 10 mg a 20 mg. Pomer odpovedí schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu bol 47 % a 37 % po 10 mg a 48 % a 34 % po 20 mg vardenafilu v porovnaní s 22 % a 10 % po placebe u pacientov, ktorí dokončili trojmesačnú liečbu.

V klinickom skúšaní s flexibilnou dávkou s pacientmi so zranením miechy vardenafil významne zlepšil dosiahnuté skóre erektilnej funkcie, schopnosť dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na úspešný pohlavný styk a rigiditu penisu v porovnaní s placebom. Počet pacientov, ktorí sa vrátili na normálny výsledok v oblasti IIEF (≥ 26), bol 53 % po vardenafile v porovnaní s 9 % po placebe. Pomer odpovedí schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu bol 76 % a 59 % po vardenafile v porovnaní so 41 % a 22 % po placebe u pacientov, ktorí dokončili trojmesačnú liečbu, čo bolo klinicky a štatisticky významné ($p < 0,001$).

V dlhodobých štúdiách sa bezpečnosť a účinnosť vardenafilu zachovala.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe erektilnej dysfunkcie (pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bioekvivalenčné štúdie preukázali, že vardenafil 10 mg orodispergovateľná tableta nie je bioekvivalentná s vardenafilom 10 mg filmom obalenými tabletami. Z tohto dôvodu sa orodispergovateľná lieková forma nemôže použiť ako ekvivalent vardenafilu 10 mg filmom obalených tabliet.

Absorpcia

Z vardenafilu filmom obalených tabliet sa vardenafil rýchlo absorbuje s maximálnymi pozorovanými plazmatickými koncentráciami dosiahnutými u niektorých mužov už 15 minút po perorálnom podaní. V 90 % času sa však maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu medzi 30 až 120 minútami (medián 60 minút) po dávke podanej perorálne nalačno. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je 15 %. Po perorálnej dávke vardenafilu sa AUC a C_{max} zvýši takmer proporcionálne k dávke v rozsahu odporúčanej dávky (5-20 mg).

Pri užití Levitry filmom obalených tabliet s jedlom s vysokým obsahom tuku (obsahujúcim 57 % tuku) je rýchlosť absorpcie znížená, s mediánom zvýšenia t_{max} o 1 hodinu a priemernou redukciou C_{max} o 20 %. AUC vardenafilu nie je ovplyvnená. Po jedle obsahujúcom 30 % tuku sú rýchlosť a rozsah absorpcie vardenafilu (t_{max} , C_{max} a AUC) v porovnaní s podaním nalačno nezmenené.

Vardenafil sa rýchlo absorbuje po podaní Levitry 10 mg orodispergovateľných tabliet bez zapitia vodou. Medián času na dosiahnutie C_{max} sa pohybuje medzi 45 až 90 minútami a bol podobný alebo mierne oneskorený (o 8 až 45 min.) v porovnaní s filmom obalenými tabletami. Priemerná AUC vardenafilu sa zvýšila o 21 až 29 % (pacienti v strednom veku a starší pacienti s ED) alebo o 44 % (mladí zdraví jedinci) po 10 mg orodispergovateľných tabletách v porovnaní s filmom obalenými tabletami v dôsledku lokálnej orálnej absorpcie malého množstva liečiva v ústnej dutine. Medzi orodispergovateľnými tabletami a filmom obalenými tabletami nebol zistený zásadný rozdiel v priemernej C_{max} .

U jedincov užívajúcich Levitru 10 mg orodispergovateľné tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku sa nepozoroval žiadny účinok na AUC a t_{max} vardenafilu, kým C_{max} vardenafilu sa znížila o 35 % pri strave s vysokým obsahom tuku. Na základe týchto výsledkov možno Levitru 10 mg orodispergovateľné tablety užívať s jedlom aj bez jedla.

Ak sa Levitra 10 mg orodispergovateľné tablety zapíjajú vodou, AUC sa zníži o 29 %, C_{max} sa uchová nezmenená a medián t_{max} sa skrúti o 60 minút v porovnaní s užitím nezapitým vodou. Levitra 10 mg orodispergovateľné tablety sa musia užívať bez zapitia tekutinou.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem vardenafilu v rovnovážnom stave je 208 l, čo indikuje distribúciu do tkanív.

Vardenafil a jeho hlavný cirkulujúci metabolit (M1) sa pevne viažu na plazmatické proteíny (približne 95 % vardenafilu alebo M1). Pri vardenafile ako aj pri M1 väzba na proteíny nezávisí od celkovej koncentrácie liečiva.

Na základe meraní vardenafilu v spermiiach zdravých jedincov 90 minút po podaní dávky sa v semene pacientov môže objaviť nie viac ako 0,00012 % podanej dávky.

Biotransformácia

Vardenafil v filmom obalené tablety sa metabolizuje prevažne hepatálnym metabolizmom prostredníctvom izoformy 3A4 cytochrómu P450 (CYP) s čiastočným príspevom izoformami CYP3A5 a CYP2C.

U ľudí je jeden hlavný cirkulujúci metabolit (M1) dôsledkom deetylovania vardenafilu a podlieha ďalšiemu metabolizmu s plazmatickým polčasom eliminácie približne 4 hodiny. Časti M1 sú vo forme glukuronidu v systémovom obehu. Metabolit M1 vykazuje podobný profil selektivity voči

fosfodiesterázam ako vardenafil a *in vitro*, účinnosť na fosfodiesterázu typu 5 je približne 28 % v porovnaní s vardenafilom, čo má za následok podiel na účinnosti približne 7 %.

Priemerný terminálny polčas vardenafilu u pacientov užívajúcich Levitra 10 mg orodispergovateľné tablety je v rozsahu medzi 4-6 hodinami. Polčas eliminácie metabolitu M1 je medzi 3 až 5 hodinami, podobný základnému liečivu.

Eliminácia

Celkový telesný klírens vardenafilu je 56 l/h s výsledným terminálnym polčasom približne 4-5 hodín. Po perorálnom podaní sa vardenafil vylučuje vo forme metabolitov hlavne v stolici (približne 91-95 % podanej dávky) a v menšom rozsahu v moči (približne 2-6 % podanej dávky).

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Staršie osoby

Hepatálny klírens vardenafilu u zdravých starších dobrovoľníkov (65 rokov a starší) bol znížený v porovnaní so zdravými mladšími dobrovoľníkmi (18-45 rokov). Starší muži mali po užití Levitra filmom obalených tabliet v priemere o 52 % vyššiu AUC a o 34 % vyššiu C_{max} ako mladší muži (pozri časť 4.2).

AUC a C_{max} vardenafilu u starších pacientov (65 rokov a starší), ktorí užívali Levitra orodispergovateľné tablety boli zvýšené o 31 až 39 % a 16 až 21 % (v danom poradí) v porovnaní s pacientmi vo veku 45 rokov alebo mladšími. Kumulácia vardenafilu v plazme pacientov vo veku 45 rokov a mladších alebo 65 rokov a starších po jednorazovom dennom podávaní Levitra 10 mg orodispergovateľných tabliet počas desiatich dní sa nepozorovala.

Porucha funkcie obličiek

U dobrovoľníkov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatínu 30-80 ml/min) bola farmakokinetika vardenafilu podobná ako v kontrolnej skupine s normálnou renálnou funkciou. U dobrovoľníkov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatínu <30 ml/min) bola priemerná AUC zvýšená o 21 % a priemerný C_{max} sa znížil o 23 % v porovnaní s dobrovoľníkmi bez poškodenia funkcie obličiek. Medzi klírensom kreatínu a expozíciou vardenafilu (AUC a C_{max}) sa nepozorovala žiadna štatisticky významná korelácia (pozri časť 4.2). Farmakokinetika vardenafilu sa neskúmala u pacientov vyžadujúcich si dialýzu (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A a B) bol klírens vardenafilu znížený proporcionálne ku stupňu poruchy funkcie pečene. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) sa priemerná AUC zvýšila o 17 % a priemerná C_{max} o 22 % v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) sa priemerná AUC zvýšila o 160 % a priemerná C_{max} o 133 % v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami (pozri časť 4.2). Farmakokinetika vardenafilu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) sa neskúmala (pozri časť 4.3).

Ďalšie informácie

Údaje *in vitro* naznačujú, že nie je možné vylúčiť vplyv vardenafilu na substráty P-glykoproteínu citlivejšie ako digoxín. Príkladom vysoko citlivého substrátu črevného P-glykoproteínu je dabigatranetexilát.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Aspartám (E951)
Pepermintová aróma
Magnéziumstearát
Krospovidón
Manitol (E421)
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 x 1 orodispergovateľná tableta v Al/Al perforovanom blistri s jednotlivou dávkou
2 x 1 orodispergovateľná tableta v Al/Al perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou
4 x 1 orodispergovateľná tableta v Al/Al perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou
8 x 1 orodispergovateľná tableta v Al/Al perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/03/248/013-016

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. marec 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. marec 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.