

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vardenafil Holsten, 5 mg, tabletki  
Vardenafil Holsten, 10 mg, tabletki  
Vardenafil Holsten, 20 mg, tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 5 mg tabletkę zawiera 2,5 mg aspartamu (E951).

Każda 10 mg tabletkę zawiera 5 mg aspartamu (E951).

Każda 20 mg tabletkę zawiera 10 mg aspartamu (E951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Vardenafil Holsten 5 mg ma postać pomarańczowych, okrągłych, obustronnie wypukłych tabletek (średnica: 6 mm) z wytłoczoną cyfrą „5” po jednej stronie.

Vardenafil Holsten 10 mg ma postać pomarańczowych, okrągłych, obustronnie wypukłych tabletek (średnica: 7 mm) z wytłoczoną liczbą „10” po jednej stronie.

Vardenafil Holsten 20 mg ma postać pomarańczowych, okrągłych, obustronnie wypukłych tabletek (średnica: 9 mm) z wytłoczonym napisem „20” po jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Stosowanie u dorosłych mężczyzn

Zalecaną dawką jest 10 mg, przyjmowane w razie potrzeby około 25 do 60 minut przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. W zależności od skuteczności i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do 20 mg lub zmniejszyć do 5 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg. Maksymalna zalecana częstość stosowania - raz na dobę. Produkt leczniczy Vardenafil Holsten można zażywać razem z pokarmem lub bez niego. Początek działania może być opóźniony, jeżeli lek przyjmuje się razem z posiłkiem wysokotłuszczowym (patrz punkt 5.2).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku nie jest konieczne. Jednakże, zwiększenie do dawki maksymalnej 20 mg należy uważnie rozważyć w zależności od indywidualnej tolerancji (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

### Dzieci i młodzież

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

#### *Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP 3A4*

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

### Sposób podawania

Do podawania doustnego.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

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

Bezpieczeństwa stosowania wardenafilu nie badano w następujących podgrupach pacjentów i dlatego jego stosowanie jest przeciwwskazane do czasu uzyskania dalszych informacji:

- ciężka niewydolność wątroby (C w skali Childa-Pugha),
- schyłkowa niewydolność nerek wymagająca leczenia dializami,
- niedociśnienie (ciśnienie tętnicze <90/50 mmHg),
- niedawno przebyty (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa oraz rozpoznane wrodzone choroby zwyrodnieniowe siatkówki, takie jak barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (retinitis pigmentosa).

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

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

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

Odnotowano ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym nagły zgon, tachykardię, zawał mięśnia sercowego, tachyarytmie komorową, dławicę piersiową oraz zaburzenia naczyniowo-mózgowe (w tym przemijający napad niedokrwienności i krwotok mózgowy), występujące w związku czasowym z przyjmowaniem wardenafilu. U większości pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia, stwierdzono wcześniej obecność czynników ryzyka chorób układu krążenia. Nie jest jednak możliwe ostateczne ustalenie czy zdarzenia te mają bezpośredni związek z czynnikami ryzyka, z przyjęciem wardenafilu, z aktywnością seksualną czy z połączeniem tych lub innych czynników.

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

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Vardenafil Holsten tabletki z innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Dlatego nie zaleca się stosowania takich połączeń.

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

*Jednoczesne stosowanie leków blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne*

Jednoczesne stosowanie wardenafilu z lekami blokującymi receptory  $\alpha$ -adrenergiczne może

u niektórych pacjentów doprowadzić do objawowego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, ponieważ obydwa leki rozszerzają naczynia krwionośne. U pacjentów z ustalonym leczeniem lekami blokującymi receptory  $\alpha$ -adrenergiczne leczenie wardenafilem należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki początkowej 5 mg w postaci tabletek. Wardenafil może być stosowany w dowolnym momencie, niezależnie od przyjmowanej tamsulozyny lub alfuzosyny. W przypadku jednoczesnego stosowania innych leków blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne oraz wardenafilu należy zachować odstęp między podaniem leków (patrz punkt 4.5). U pacjentów, którzy już przyjmują optymalną dawkę wardenafilu, terapię lekami blokującymi receptory  $\alpha$ -adrenergiczne należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki. Stopniowe zwiększanie dawki leków blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne może powodować dalsze obniżanie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów stosujących wardenafil.

#### *Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu CYP3A4*

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

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

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

#### *Wpływ na odstęp QTc*

Wykazano, że doustne podanie wardenafilu w pojedynczej dawce 10 mg lub 80 mg powoduje wydłużenie odstępu QTc średnio o (odpowiednio) 8 milisekund i 10 milisekund. Podanie pojedynczej dawki 10 mg wardenafilu jednocześnie z 400 mg gatyfloksacyny, substancji czynnej o porównywalnym wpływie na odstęp QT, prowadziło do wydłużenia o dodatkowe 4 milisekundy odstępu QTc, w porównaniu do którejkolwiek z tych substancji czynnych podawanej osobno. Wpływ tych zmian QT na obraz kliniczny nie jest znany (patrz punkt 5.1). Znaczenie kliniczne tego odkrycia nie jest znane i nie można go uogólniać na wszystkich pacjentów w każdych warunkach, ponieważ jego wystąpienie będzie uzależnione od indywidualnych czynników ryzyka i stanów predysponujących, które mogą wystąpić w dowolnym czasie i u każdego pacjenta.

Najlepiej jest unikać stosowania leków, które mogą wydłużyć odstęp QTc, w tym wardenafilu, u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka, np. z hipokaliemią, wrodzonym zespołem wydłużonego QT, stosujących jednocześnie leki przeciwarytmiczne z klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol).

#### *Ciężkie niepożądane reakcje skórne*

W związku z leczeniem wardenafilem zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) i (lub) zespół martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na takie reakcje, należy natychmiast przerwać podawanie wardenafilu i nie należy go nigdy wznowiać u tego pacjenta.

#### *Wpływ na wzrok*

W związku z przyjmowaniem produktu leczniczego Vardenafil Holsten i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia, centralną surowiczą chorioretinopatię (ang. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), i przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). Analizy danych obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko ostrej NAION u mężczyzn z zaburzeniami erekcji po ekspozycji na inhibitory PDE5, takie jak wardenafil, tadalafil i sildenafil (patrz punkt 4.8). Ponieważ może

to być istotne dla wszystkich pacjentów stosujących wardenafil, pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie produktu leczniczego Vardenafil Holsten i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

#### *Wpływ na krwawienie*

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

Vardenafil Holsten zawiera aspartam, będący źródłem fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla osób z fenylketonurią.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ innych produktów leczniczych na wardenafil

#### *Badania in vitro*

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

#### *Badania in vivo*

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

Jednoczesne podawanie wardenafilu (5 mg) z rytonawirem (600 mg dwa razy na dobę) spowodowało 13-krotne zwiększenie  $C_{max}$  wardenafilu oraz 49-krotne zwiększenie AUC<sub>0-24</sub> wardenafilu. Interakcja ta wynika z zahamowania wątrobowego metabolizmu wardenafilu przez rytonawir, który jest bardzo silnym inhibitorem CYP3A4, hamującym także CYP2C9. Rytonawir znamienne wydłużył okres półtrwania wardenafilu do 25,7 godziny (patrz punkt 4.3).

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

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

Jednoczesne podawanie wardenafilu (5 mg) z erytromycyną (500 mg trzy razy na dobę), inhibitorem CYP3A4, spowodowało 4-krotne zwiększenie AUC wardenafilu oraz 3-krotne zwiększenie  $C_{max}$  wardenafilu. Chociaż nie przeprowadzono specyficznych badania dotyczącego takiej interakcji, podobnych wartości AUC i  $C_{max}$  wardenafilu można

oczekiwać, jeśli jednocześnie stosowana jest klarytromycyna. W przypadku jednoczesnego podawania wardenafilu z produktami, które w umiarkowanym stopniu hamują aktywność enzymów cytochromu CYP 3A4, takimi jak: erytromycyna lub klarytromycyna, może być konieczne dostosowanie dawki wardenafilu (patrz punkty 4.2 i 4.4). Jednoczesne podawanie wardenafilu (20 mg) i cymetydyny (400 mg dwa razy na dobę) - niespecyficznego inhibitora cytochromu P-450, nie miało wpływu na AUC i  $C_{max}$  wardenafilu u zdrowych ochotników.

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

Jednoczesne podawanie wardenafilu (20 mg) z antagonistą receptora  $H_2$  - ranitydyną (150 mg dwa razy na dobę), digoksyną, warfaryną, glibenklamidem, alkoholem (średnie maksymalne stężenie alkoholu we krwi 73 mg/dl) lub z pojedynczymi dawkami leków zobojętniających kwas solny w żołądku (wodorotlenek magnezu / wodorotlenek glinu) nie miało wpływu na farmakokinetykę wardenafilu.

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

#### Wpływ wardenafilu na inne produkty lecznicze

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

#### *Badania in vivo*

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

U zdrowych mężczyzn w średnim wieku wardenafil (20 mg w postaci tabletek) nasilał działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi wywołane przez nitroglicerynę (0,4 mg), podaną podjęzykowo w 1 i 4 godziny po zastosowaniu wardenafilu. Nie zaobserwowano wpływu na ciśnienie krwi, jeżeli nitroglicerynę podawano 24 godziny po podaniu dawki wardenafilu (20 mg w postaci tabletek). Jednak ze względu na brak danych dotyczących możliwego nasilania hipotensyjnego działania azotanów (nitratów) przez wardenafil u pacjentów, jednoczesne stosowanie tych leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nikorandyl – jest połączeniem aktywatora kanału potasowego i azotanu. Ze względu na zawartość azotanu może powodować poważne interakcje z wardenafilem.

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

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

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

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

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

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

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

#### Riocyguat

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność

prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego z wardenafilem były zwykle przemijające i miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym, występującym u  $\geq 10\%$  pacjentów jest ból głowy.

##### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

Zgłoszono następujące działania niepożądane:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				Zapalenie spojówek	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Obrzęk alergiczny i obrzęk naczynioruchowy	Reakcje alergiczne	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			Zaburzenia snu	Niepokój	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność Parestezja i zaburzenia czucia	Omdlenie Napad drgawkowy Amnezja Przemijający napad niedokrwienny	Krwotok mózgowy

<b>Zaburzenia oka</b>			Nieprawidłowe widzenie Przekrwienie oczu Nieprawidłowe rozróżnianie barw Ból oka i dyskomfort oka Światłowstręt	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe Nasilone łzawienie	Nietętnicza przednia niedokrwienność nerwu wzrokowego Zaburzenia widzenia Centralna surowicza chorioretinopatia (CSCR) (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			Szum w uszach Zawroty głowy		Nagła utrata słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>			Kołatanie serca Tachykardia	Zawał serca Tachyarytmia komorowa Dławica piersiowa	Nagły zgon
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Nagłe zaczerwienienie		Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Przekrwienie błony śluzowej nosa	Duszność Uczucie zatkanego nosa	Krwawienie z nosa	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		Niestrawność	Refluks żołądkowo-przłykowy Zapalenie żołądka Ból brzucha, żołądka i jelit Biegunka Wymioty Nudności Suchość w jamie ustnej		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Rumień Wysypka	Nadwrażliwość na światło	Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i (lub) zespół martwicy toksycznej rozplywnej naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4)

<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			Ból pleców Zwiększona aktywność we krwi fosfokinazy kreatynowej Ból mięśni Zwiększona sztywność i skurcz mięśni		
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					Krwiomocz
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			Nasilone erekcje	Priapizm	Krwawienie z prącia Hematospermia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			Złe samopoczucie	Ból w klatce piersiowej	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Krwawienie z prącia, hematospermie i krwiomocz zgłaszano w badaniach klinicznych i spontanicznych danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu podczas stosowania wszystkich inhibitorów PDE5, w tym wardenafilu.

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

U badanych ochotników wardenafil w pojedynczych dawkach do 80 mg na dobę był dobrze tolerowany i nie powodował ciężkich objawów niepożądanych.

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

W przypadkach przedawkowania, w razie potrzeby, należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Dializa nerkowa raczej nie zwiększy klirensu, ponieważ wardenafil w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza i wydala się z moczem w nieistotnym stopniu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Wardenafil jest stosowany doustnie w celu poprawy erekcji u mężczyzn z zaburzeniami wzwodu. W warunkach naturalnych, tj. z pobudzeniem seksualnym, wardenafil przywraca prawidłowy wzwód w wyniku zwiększenia napływu krwi do prącia.

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

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

Wardenafil znacznie nasila działanie endogennego tlenu azotu w ciałach jamistych wskutek hamowania PDE5. Gdy w wyniku pobudzenia seksualnego dochodzi do uwolnienia tlenu azotu, hamowanie PDE5 przez wardenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem konieczne do wystąpienia korzystnych efektów leczniczych wardenafilu.

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

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

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

W randomizowanym, skrzyżowanym, z podwójnie ślełą próbą, badaniu po podaniu jednorazowym, z udziałem 59 zdrowych mężczyzn porównywano wpływ wardenafilu (10 mg i 80 mg), sildenafilu (50 mg i 400 mg) oraz placebo na odstęp QT. Jako aktywną kontrolę wewnętrzną wykorzystano moksyflokscynę (400 mg). Wpływ na odstęp QT mierzono w godzinę po podaniu (średni  $T_{max}$  dla wardenafilu). Głównym celem tego badania było wykluczenie wpływu na odstęp QTc, większego niż 10 milisekund (tj. wykazanie braku wpływu) po jednorazowym podaniu 80 mg wardenafilu doustnie w porównaniu do placebo. Wpływ oceniano na podstawie zmian w wartościach wyliczonych zgodnie ze wzorem przeliczeniowym Fridericia ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) w 1 godzinę po podaniu w stosunku do wartości początkowych. Wyniki dla wardenafilu mierzone po upływie 1 godziny od podania wykazały zwiększenie QTc (Fridericia) o 8 milisekund (90% CI: 6-9) i 10 milisekund (90% CI:

8-11) dla dawek 10 i 80 mg w porównaniu do placebo oraz zwiększenie QTc<sub>i</sub> o 4 milisekundy (90% CI: 3-6) i 6 milisekund (90% CI: 4-7) dla dawek 10 i 80 mg w porównaniu do placebo. Przy wartościach T<sub>max</sub>, tylko średnia zmiana w QTc dla wardenafilu 80 mg przekroczyła ustaloną dla badania granicę (średnio 10 milisekund, 90% CI (8-11)). W przypadku zastosowania indywidualnych wzorów przeliczeniowych żadna z wartości nie przekraczała granicy.

W oddzielnym badaniu, przeprowadzonym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, czterdziestu czterem zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki 10 mg wardenafilu lub 50 mg syldenafilu jednocześnie z 400 mg gatyfloksacyny (lek o porównywalnym wpływie na odstęp QT).

Zarówno po zastosowaniu wardenafilu, jak i syldenafilu stwierdzono zwiększenie QTc (Fridericia), o odpowiednio 4 milisekundy (wardenafil) i o 5 milisekund (syldenafil), w porównaniu do któregośkolwiek z tych leków podawanego osobno. Rzeczywisty wpływ tych zmian QT na obraz kliniczny jest nieznan.

#### Dodatkowe informacje z badań klinicznych

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

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

W głównych badaniach klinicznych leczenie wardenofilem (w postaci tabletek) prowadziło do poprawy erekcji w porównaniu z placebo. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy podejmowali stosunek płciowy po upływie 4 do 5 godzin od przyjęcia leku, stosunek udanych penetracji i utrzymania erekcji był zgodnie większy niż w grupie przyjmującej placebo.

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

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

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

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania wardenafilu zostały potwierdzone w badaniach długotrwałych.

#### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

W odniesieniu do produktu leczniczego wardenafil, tabletki, wardenafil wchłania się szybko i u niektórych mężczyzn uzyskuje maksymalne stężenie w osoczu już po 15 minutach po podaniu doustnym. Jednakże w 90% przypadków maksymalne stężenie leku w osoczu uzyskiwane jest w ciągu 30 do 120 minut (mediana 60 minut) od jego zażycia na czczo. Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 15%. Po podaniu doustnym AUC oraz  $C_{max}$  wardenafilu zwiększają się niemal wprost proporcjonalnie do dawki w zalecanym przedziale dawek (5-20 mg).

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

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wardenafilu w stanie równowagi wynosi 208 l, co wskazuje na jego przenikanie do tkanek. Wardenafil oraz jego główny metabolit w krążeniu (M1) w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza (w około 95% wardenafilu i M1). Zarówno dla wardenafilu, jak i dla jego metabolitu M1 wiązanie z białkami osocza nie zależy od

całkowitych stężeń leku.

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

### Metabolizm

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

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

### Eliminacja

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U ochotników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 80 ml/min) farmakokinetyka wardenafilu była podobna, jak w grupie kontrolnej z prawidłową czynnością nerek. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/minutę) średnie wartości AUC były o 21% większe, a średnie wartości  $C_{max}$  o 23% mniejsze w porównaniu z wynikami uzyskanymi u osób bez zaburzeń czynności nerek. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy klirensiem kreatyniny a ekspozycją na wardenafil (AUC i  $C_{max}$ ) (patrz punkt 4.2). Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych wardenafilu u pacjentów wymagających dializowania (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A i B w skali Childa-Pugha) klirens wardenafilu był zmniejszony proporcjonalnie do stopnia zaburzeń czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (A w skali Childa-Pugha) średnie wartości AUC i  $C_{max}$  były większe odpowiednio o 17% i 22% w porównaniu z wynikami otrzymanymi w grupie kontrolnej u osób zdrowych. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B w skali Childa-Pugha) średnie wartości AUC i  $C_{max}$  były większe odpowiednio do 160% i 133% w porównaniu z wynikami otrzymanymi u osób zdrowych (patrz punkt 4.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha) nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych wardenafilu (patrz punkt 4.3).

### Dodatkowe informacje

Dane z badań *in vitro* wskazują na to, że nie można wykluczyć wpływu wardenafilu na substraty glikoproteiny P bardziej wrażliwe niż digoksyna. Przykładem wysoce wrażliwego substratu jelitowej glikoproteiny P jest eteksylan dabigatranu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon, typ A  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Aspartam (E951)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PCV/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Opakowania wielkości 2, 4, 8, 12 lub 20 tabletek.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Holsten Pharma GmbH  
Hahnstraße 31-35  
60528 Frankfurt nad Menem  
Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

5 mg pozwolenie nr 26666  
10 mg pozwolenie nr 26667

20 mg pozwolenie nr 26668

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

8.10.2021

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

16.10.2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2026