RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vardenafil Astron 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di vardenafil (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Vardenafil Astron 5 mg: compresse rivestite con film, di colore beige, rotonde di circa 5,5 mm di diametro, biconvesse, marcate con "FA1" da un lato e piane dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti. La disfunzione erettile consiste nell'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione idonea per un'attività sessuale soddisfacente.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché Vardenafil Astron possa essere efficace.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli uomini adulti

La dose raccomandata è 10 mg al bisogno, da assumere da 25 a 60 minuti prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 20 mg oppure ridotta a 5 mg.

La dose massima raccomandata è di 20 mg. Il medicinale non deve essere somministrato più di una volta al giorno. Vardenafil Astron può essere assunto indipendentemente dai pasti. Se viene assunto con un pasto ricco di grassi, l'effetto può manifestarsi con ritardo (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani. Tuttavia, un incremento fino alla dose massima di 20 mg deve essere valutato con attenzione, in funzione della tollerabilità individuale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (Child-Pugh A-B) si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia, la dose può successivamente essere aumentata. La dose massima raccomandata in pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh B) è 10 mg (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Danno renale

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con danno renale da lieve a moderato.

Nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min), si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia la dose può essere aumentata a 10 mg e successivamente a 20 mg.

Popolazione pediatrica

Vardenafil Astron non è indicato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni. Non esiste alcuna indicazione per l'uso di Vardenafil Astron nei bambini.

Uso nei pazienti in trattamento con altri medicinali

Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

Nell'impiego in associazione con inibitori del CYP3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, la dose di vardenafil non deve superare i 5 mg (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somministrazione concomitante di vardenafil con i nitrati o con le fonti di ossido di azoto (come il nitrito di amile) in qualsiasi forma è controindicata (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Vardenafil Astron è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della fosfodiesterasi 5 (PDE5) (vedere paragrafo 4.4).

I medicinali indicati per il trattamento della disfunzione erettile non devono essere utilizzati nei soggetti per i quali l'attività sessuale è sconsigliata (ad es. pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile o grave insufficienza cardiaca [classe III o IV secondo la New York Heart Association]).

La sicurezza del vardenafil non è stata studiata nei pazienti che presentano le seguenti patologie e il suo utilizzo è quindi controindicato fino a quando non si renderanno disponibili ulteriori informazioni:

- grave compromissione epatica (Child-Pugh C),
- insufficienza renale terminale che richieda la dialisi,
- ipotensione (pressione arteriosa <90/50 mmHg),
- storia recente di ictus o infarto del miocardio (negli ultimi 6 mesi),
- angina instabile e disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come la retinite pigmentosa.

L'uso concomitante di vardenafil e i potenti inibitori del CYP3A4 ketoconazolo e itraconazolo (forme orali) è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni.

L'uso concomitante di vardenafil e inibitori dell'HIV proteasi come ritonavir e indinavir è controindicato, in quanto questi sono inibitori molto potenti del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

La co-somministrazione degli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché può portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego

Prima di considerare un trattamento farmacologico, devono essere eseguiti un'anamnesi ed un esame obiettivo, per diagnosticare la disfunzione erettile e stabilirne le potenziali cause.

Prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici devono valutare le condizioni cardiovascolari dei loro pazienti, poiché esiste un certo rischio cardiaco associato all'attività sessuale (vedere paragrafo 4.3). Il vardenafil ha proprietà vasodilatatorie, che provocano lieve e transitoria diminuzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con ostruzione dell'eiezione ventricolare sinistra, per esempio stenosi aortica e stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, possono risultare sensibili all'azione dei vasodilatatori inclusi gli inibitori della fosfodiesterasi Tipo 5.

I medicinali indicati per il trattamento della disfunzione erettile devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (ad es. incurvamento, fibrosi dei corpi cavernosi o malattia di Peyronie), o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (ad es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di vardenafil compresse rivestite con film con vardenafil compresse orodispersibili o con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. L'uso di queste associazioni non è pertanto raccomandato.

La tollerabilità della dose massima di 20 mg può essere minore nei pazienti anziani (≥65 anni) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Uso concomitante di alfa-bloccanti

L'uso concomitante di alfa-bloccanti e vardenafil può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti in quanto entrambi i medicinali sono vasodilatatori. Il trattamento concomitante con vardenafil deve essere iniziato solo quando il paziente sia stabilizzato nella terapia con alfa-bloccante. In quei pazienti che sono stabili nella terapia con alfa-bloccante, vardenafil deve essere iniziato partendo dalla dose iniziale più bassa raccomandata di 5 mg compresse rivestite con film. Il vardenafil può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina o l'alfuzosina. Con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che già assumono vardenafil ad una dose ottimale, l'alfa-bloccante deve essere iniziato alla dose più bassa. Un aumento graduale nella dose di alfa-bloccante può essere associato ad un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti che assumono vardenafil.

Uso concomitante di inbitori del CYP3A4

L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (forme orali) deve essere evitato dato che una combinazione di questi medicinali porta a concentrazioni plasmatiche di vardenafil molto elevate (vedere paragrafi 4.5 e 4.3).

Può essere necessario un aggiustamento della dose di vardenafil in caso di somministrazione contemporanea di inibitori moderati del CYP3A4 come l'eritromicina e la claritromicina (vedere paragrafi 4.5 e 4.2).

E' probabile che la concomitante assunzione di pompelmo o succo di pompelmo aumenti le concentrazioni plasmatiche di vardenafil. Questa associazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Effetto sull'intervallo QTc

Dosi orali singole di 10 mg e 80 mg di vardenafil hanno dimostrato di prolungare l'intervallo QTc in media rispettivamente di 8 msec e 10 msec. Dosi singole di 10 mg di vardenafil, somministrate assieme a 400 mg di

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

gatifloxacina, un principio attivo con effetti simili sull'intervallo QT, hanno mostrato un effetto additivo sul QTc di 4 msec, rispetto all'effetto di ciascuno dei due principi attivi assunti singolarmente. L'impatto clinico di questi cambiamenti del QT non è noto (vedere paragrafo 5.1).

La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta e non può essere generalizzata a tutti i pazienti ed in tutte le circostanze, dato che questo dipende da fattori di rischio individuali e dalla suscettibilità che può essere presente ad un dato momento ed in ogni determinato paziente. E' consigliabile evitare la somministrazione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc, incluso il vardenafil, in pazienti con rilevanti fattori di rischio, per esempio ipokaliemia, prolungamento congenito del tratto QT, concomitante somministrazione di medicinali antiaritmici di classe 1A (es: chinidina, procainamide) o classe III (es: amiodarone, sotalolo).

Effetto sulla vista

Disturbi della vista e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) sono stati segnalati in associazione all'uso di vardenafil e di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Vardenafil Astron e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Effetto sul sanguinamento

Gli studi *in vitro* con piastrine umane indicano che il vardenafil non ha, di per sé, un effetto antiaggregante, ma ad alte concentrazioni (sovra-terapeutiche) potenzia l'effetto antiaggregante della fonte di ossido di azoto nitroprussiato di sodio. Nell'uomo, il vardenafil, da solo o in associazione con acido acetilsalicilico, non ha avuto alcun effetto sul tempo di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). Non sono disponibili informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di vardenafil nei pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva. Il vardenafil dev'essere pertanto somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Effetti di altri medicinali sul vardenafil

Studi *in vitro*

Il vardenafil viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C. Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi possono ridurre la clearance del vardenafil.

Studi *in vivo*

La somministrazione di indinavir (800 mg 3 volte al giorno), inibitore delle proteasi dell'HIV e potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (10 mg compresse rivestite con film), ha dato luogo ad un incremento di 16 volte della AUC e di 7 volte della Cmax del vardenafil. A distanza di 24 ore, i livelli plasmatici di vardenafil erano scesi a circa il 4% del livello plasmatico massimo (Cmax).

La somministrazione contemporanea di vardenafil con ritonavir (600 mg 2 volte al giorno), ha dato luogo ad un incremento di 13 volte della Cmax e ad un incremento di 49 volte della AUC0-24 del vardenafil quando somministrato in concomitanza con 5 mg di vardenafil. L'interazione è una conseguenza del blocco del metabolismo epatico del vardenafil da parte del ritonavir, inibitore molto potente del CYP3A4 che inibisce anche il CYP2C9. Il ritonavir prolunga significativamente l'emivita del vardenafil fino a 25,7 ore (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

La somministrazione di ketoconazolo (200 mg), potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 10 volte della AUC e di 4 volte della Cmax del vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione, si deve ritenere che l'uso concomitante di altri potenti inibitori del CYP3A4 (come l'itraconazolo) dia luogo a livelli plasmatici di vardenafil paragonabili a quelli prodotti dal ketoconazolo. L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (uso orale) deve essere evitato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di vardenafil con itraconazolo o ketoconazolo è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di eritromicina (500 mg 3 volte al giorno), un inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 4 volte della AUC e di 3 volte della Cmax del vardenafil. Sebbene non sia stato condotto uno specifico studio di interazione, si deve ritenere che la somministrazione concomitante di claritromicina dia luogo a effetti simili sulla AUC e sulla Cmax del vardenafil. Quando il vardenafil viene usato in combinazione con un inibitore moderato del CYP3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La cimetidina (400 mg 2 volte al giorno), un inibitore aspecifico del citocromo P450, somministrata insieme con vardenafil (20 mg) a volontari sani, non ha avuto effetto sulla AUC e sulla Cmax del vardenafil.

Il succo di pompelmo, essendo un debole inibitore del metabolismo del CYP3A4 intestinale, può portare ad un modesto incremento dei livelli plasmatici di vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica del vardenafil (20 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante con l'H2-antagonista ranitidina (150 mg 2 volte al giorno), con la digossina, il warfarin, la glibenclamide, l'alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl) o singole dosi di antiacido (magnesio idrossido/alluminio idrossido).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica del vardenafil in seguito alla somministrazione concomitante con i seguenti medicinali: acido acetilsalicilico, ACE-inibitori, beta-bloccanti, deboli inibitori del CYP3A4, diuretici e medicinali per il trattamento del diabete (sulfoniluree e metformina).

<u>Effetti del vardenafil su altri medicinali</u>

Non sono disponibili dati sull'interazione tra vardenafil ed inibitori aspecifici delle fosfodiesterasi, come la teofillina o il dipiridamolo.

Studi *in vivo*

In uno studio condotto su 18 volontari sani maschi, non si è osservato potenziamento dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), in seguito alla somministrazione di vardenafil (10 mg) a diversi intervalli di tempo (da 1 a 24 ore) prima della dose di nitroglicerina. Vardenafil 20 mg compresse rivestite con film ha potenziato l'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), assunta 1 e 4 ore dopo la somministrazione di vardenafil a pazienti sani di mezza età. Non è stato osservato alcun effetto sulla pressione sanguigna quando la nitroglicerina è stata assunta 24 ore dopo la somministrazione di una singola dose di vardenafil compressa rivestita con film da 20 mg. Tuttavia, non essendo disponibili informazioni riguardo ad un possibile potenziamento da parte del vardenafil degli effetti ipotensivi dei nitrati nei pazienti, l'uso concomitante con questa classe di medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Il nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come farmaco che attiva i canali di potassio. In qualità di nitrato può causare gravi interazioni quando somministrato insieme al vardenafil.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Dato che la monoterapia con alfa-bloccanti può provocare marcata riduzione della pressione arteriosa, specialmente ipotensione posturale e sincope, sono stati condotti studi di interazione tra alfa-bloccanti e vardenafil. In due studi d'interazione in volontari sani normotesi, dopo titolazione forzata ad alte dosi degli alfa-bloccanti tamsulosina o terazosina, è stata segnalata ipotensione (in alcuni casi sintomatica) in un numero significativo di soggetti dopo somministrazione concomitante di vardenafil. Tra i soggetti trattati con terazosina, il riscontro di ipotensione era più frequente quando il vardenafil e la terazosina venivano somministrati contemporaneamente rispetto a quando la somministrazione era separata da un'intervallo di 6 ore.

Sulla base dei risultati di studi d'interazione condotti con vardenafil in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH), in terapia stabile con tamsulosina, terazosina o alfuzosina, si è osservato che:

- Quando il vardenafil (compresse rivestite con film) è stato somministrato a dosi di 5, 10 o 20 mg in aggiunta ad una terapia stabile con tamsulosina, non si è avuta riduzione sintomatica della pressione arteriosa, sebbene in 3/21 soggetti trattati con tamsulosina siano stati riscontrati valori pressori sistolici in ortostatismo transitoriamente inferiori a 85 mmHg.

- Quando il vardenafil, alla dose di 5 mg (compresse rivestite con film), è stato somministrato contemporaneamente a terazosina 5 o 10 mg, un paziente su 21 ha manifestato ipotensione posturale sintomatica. Non si è osservata ipotensione quando la somministrazione di vardenafil 5 mg e terazosina era separata da un intervallo di 6 ore.

- Quando il vardenafil (compresse rivestite con film) è stato somministrato a dosi di 5 o 10 mg in aggiunta ad una terapia stabile con alfuzosina, non si è avuta riduzione sintomatica della pressione arteriosa in confronto al placebo.

Pertanto, il trattamento concomitante con vardenafil deve essere iniziato solo quando il paziente sia in terapia stabile con alfa-bloccante, partendo dalla dose iniziale più bassa raccomandata di 5 mg. Vardenafil Astron può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina o l'alfuzosina. Con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni, quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state evidenziate interazioni significative quando il warfarin (25 mg), che è metabolizzato dal CYP2C9, o la digossina (0,375 mg) sono stati somministrati insieme con il vardenafil (20 mg compresse rivestite con film). La biodisponibilità relativa della glibenclamide (3,5 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di vardenafil (20 mg). In uno studio specifico, in cui il vardenafil (20 mg) è stato somministrato insieme con nifedipina a lento rilascio (30 mg o 60 mg) in pazienti ipertesi, si è osservata una ulteriore riduzione della pressione sistolica in posizione supina di 6 mmHg e della pressione diastolica in posizione supina di 5 mmHg, accompagnata da un aumento della frequenza cardiaca di 4 bpm.

In seguito all'assunzione di vardenafil (20 mg compresse rivestite con film) insieme con alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl), il vardenafil non ha potenziato gli effetti dell'alcol sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca e la farmacocinetica del vardenafil non è stata modificata.

Il vardenafil (10 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (2 x 81 mg).

<u>Riociguat</u>

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo degli inibitori della PDE5. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole della associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non è indicato l'uso di Vardenafil Astron nelle donne. Non sono disponibili studi con vardenafil nelle donne in gravidanza. Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Poiché nel corso degli studi clinici con vardenafil sono stati segnalati episodi di capogiro e di visione alterata, prima di guidare veicoli o di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a Vardenafil Astron.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici con vardenafil compresse rivestite con film o vardenafil 10 mg compresse orodispersibili sono state generalmente passeggere e di intensità lieve o moderata. La reazione avversa segnalata più comunemente è la cefalea, che si è manifestata nel 10% o più dei pazienti.

Le reazioni avverse sono classificate secondo la convezione MedDRA sulla frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati:

Classificazione per sistemi ed organi	**Molto comune** (≥1/10)	**Comune** (≥1/100, <1/10)	**Non comune** (≥1/1.000, <1/100)	**Raro** (≥1/1.000, <1/100)	**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni				Congiuntivite	
Disturbi del sistema immunitario			Edema allergico e angioedema	Reazione allergica	
Disturbi psichiatrici			Disturbi del sonno	Ansia	

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Sonnolenza Parestesia e disestesia	Sincope Crisi convulsiva Amnesia	
Patologie dell'occhio			Disturbo visivo Iperemia oculare Distorsioni della visione dei colori Dolore oculare e fastidio oculare Fotofobia	Aumento della pressione intraoculare Aumento della lacrimazione	Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica Difetti della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito Vertigine		Sordità improvvisa
Patologie cardiache			Palpitazione Tachicardia	Infarto miocardico Tachi-aritmia ventricolare Angina pectoris	
Patologie vascolari		Vampate di calore		Ipotensione Ipertensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale	Dispnea Congestione sinusale	Epistassi	

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie gastrointestinali		Dispepsia	Malattia da reflusso gastro-esofageo Gastrite Dolore gastrointestinale e addominale Diarrea Vomito Nausea Bocca secca		
Patologie epatobiliari			Aumento delle transaminasi	Aumento della gamma-glutamil transferasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eritema Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore alla schiena Aumento della creatina fosfochinasi Mialgia Aumento del tono muscolare e dei crampi		
Patologie renali e urinarie					Ematuria

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Aumento dell'erezione	Priapismo	Emorragia dal pene Ematospermia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Sentirsi poco bene	Dolore toracico	

Negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee della fase postmarketing, con l'uso tutti gli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, sono state segnalate anche emorragia dal pene, ematospermia ed ematuria.

Alla dose di 20 mg di vardenafil compresse rivestite con film, i pazienti anziani (≥ 65 anni) hanno manifestato con maggior frequenza cefalea (16,2% verso 11,8%) e capogiri (3,7% verso 0,7%), rispetto ai pazienti più giovani (<65 anni). In generale è stato osservato che l'incidenza degli eventi avversi (specialmente "capogiro") è leggermente più alta nei pazienti con anamnesi di ipertensione.

Segnalazioni durante la fase di commercializzazione di un'altra specialità medicinale della stessa classe

Patologie vascolari

In associazione temporale con l'uso di un altro medicinale di questa classe, durante la fase di postmarketing, sono state segnalate gravi reazioni cardiovascolari, fra cui emorragia cerebrovascolare, morte cardiaca improvvisa, attacco ischemico transitorio, angina instabile ed aritmia ventricolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 80 mg al giorno di vardenafil (compresse rivestite con film), il medicinale è stato tollerato senza che comparissero reazioni avverse importanti.

Quando il vardenafil è stato somministrato a dosi superiori e con maggior frequenza rispetto al regime posologico raccomandato (40 mg compresse rivestite con film 2 volte al giorno), sono stati segnalati casi di dolore lombare intenso, peraltro non associato a tossicità muscolare o neurologica.

In caso di sovradosaggio, dovranno essere adottate le necessarie misure di supporto. La dialisi renale non accelera la clearance, poiché il vardenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato in misura significativa nelle urine.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci usati nella disfunzione erettile, codice ATC: G04BE09.

Il vardenafil è una terapia orale per migliorare la funzione erettile nei pazienti con disfunzione erettile. In condizioni normali, ovvero in presenza di una stimolazione sessuale, esso ripristina la funzione erettile compromessa grazie ad un aumento del flusso sanguigno al pene.

L'erezione del pene è un processo emodinamico. Durante la stimolazione sessuale, viene rilasciato ossido di azoto. Quest'ultimo attiva l'enzima guanil-ciclasi, che provoca un aumento dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP) nei corpi cavernosi. Questo, a sua volta, produce il rilassamento della muscolatura liscia, consentendo un maggiore afflusso di sangue al pene. I livelli di cGMP sono regolati dalla velocità di sintesi, attraverso la guanil-ciclasi, e dalla velocità di degradazione attraverso le fosfodiesterasi (PDE) che idrolizzano il cGMP.

Il vardenafil è un inibitore potente e selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5), la PDE predominante nei corpi cavernosi dell'uomo. Il vardenafil, tramite l'inibizione della PDE5, potenzia notevolmente l'effetto dell'ossido di azoto endogeno nei corpi cavernosi. Quando l'ossido di azoto viene rilasciato in risposta alla stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte del vardenafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nei corpi cavernosi. E' necessaria pertanto la stimolazione sessuale affinché il vardenafil possa produrre i suoi benefici effetti terapeutici.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il vardenafil è più potente sulla PDE5 di quanto non sia sulle altre fosfodiesterasi note (>15 volte rispetto alla PDE6, >130 volte rispetto alla PDE1, >300 volte rispetto alla PDE11 e >1.000 volte rispetto alle PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 e PDE10).

In uno studio condotto con pletismografia peniena (RigiScan), già 15 minuti dopo la somministrazione di una dose di 20 mg di vardenafil si sono registrate, in alcuni soggetti, erezioni sufficienti per la penetrazione (rigidità del 60%). La risposta globale di questi soggetti al vardenafil è diventata statisticamente significativa rispetto al placebo 25 minuti dopo la somministrazione.

Vardenafil provoca una diminuzione lieve e transitoria della pressione sanguigna che, nella maggioranza dei casi, non si traduce in sintomi clinici. La media del decremento massimo della pressione arteriosa sistolica in posizione supina, in seguito a dosaggi di 20 e 40 mg di vardenafil, è stata pari a – 6,9 mmHg per 20 mg e – 4,3 mmHg per 40 mg di vardenafil, in confronto con il placebo. Questi effetti sono coerenti con l'effetto vasodilatatorio degli inibitori della PDE5 e sono probabilmente dovuti all'aumento dei livelli di cGMP nelle cellule muscolari lisce. Dosi orali singole e multiple di vardenafil fino a 40 mg non hanno prodotto effetti clinicamente rilevanti sugli ECG di volontari sani.

Uno studio randomizzato, in crossover, in doppio cieco e in singola dose, eseguito con 59 volontari sani ha confrontato gli effetti sul tratto QT di vardenafil (10 mg – 80 mg), sildenafil (50 mg e 400 mg) e placebo. La moxifloxacina (400 mg) è stata inclusa come controllo attivo interno. Gli effetti sul tratto QT sono stati misurati un'ora dopo la somministrazione (Tmax medio per vardenafil). L'obiettivo primario di questo studio è stato escludere un effetto superiore a 10 msec (per dimostrare, quindi, la mancanza di effetto) di una singola dose orale di 80 mg di vardenafil sul tratto QT in confronto a placebo, misurato in base alla variazione nella formula di correzione di Fridericia (QTcF=QT/RR1/3) dal basale rispetto ad una ora dopo la somministrazione. Il vardenafil ha dimostrato un aumento del QTc (Fridericia) di 8 msec (90% CI: 6-9) e 10 msec (90% CI: 8-11) alle dosi di 10 e 80 mg in confronto a placebo e un aumento nel QTc di 4 msec (90% CI: 3-6) e 6 msec (90% CI: 4-7) alla dose di 10 mg e 80 mg in confronto a placebo, un'ora dopo la somministrazione della dose. Al Tmax solo la media nel QTcF di vardenafil 80 mg risultava al di fuori dei limiti stabiliti nello studio (media 10 msec, 90% CI: 8-11). Nessun valore al di fuori dei limiti è stato riscontrato usando la formula di correzione individuale.

In un altro studio post-marketing in 44 volontari sani, dosi singole di 10 mg di vardenafil o 50 mg di sildenafil sono state somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un farmaco con effetti simili

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sull'intervallo QT. Sia il vardenafil sia il sildenafil hanno provocato un incremento dell'effetto sul QTc Friedericia di 4 msec (vardenafil) e 5 msec (sildenafil), rispetto all'effetto di ciascun farmaco assunto singolarmente. Il reale impatto clinico di questi cambiamenti è sconosciuto.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili

L'efficacia e la sicurezza di vardenafil 10 mg compresse orodispersbili sono state dimostrate separatamente in un'ampia popolazione in due studi randomizzati che hanno coinvolto 701 pazienti con disfunzione erettile trattati fino a 12 settimane. La distribuzione dei pazienti nei sottogruppi predefiniti includeva pazienti anziani (51%), pazienti con anamnesi di diabete mellito (29%), di dislipidemia (39%) e di ipertensione (40%).

Nella valutazione complessiva dei dati dei due studi clinici con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili, i punteggi IIEF-EF ottenuti con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili sono risultati significativamente più alti rispetto al placebo.

Nel 71% di tutti i tentativi di rapporto sessuale riportati negli studi clinici si è avuta una penetrazione soddisfacente rispetto al 44% di tutti i tentativi nel gruppo placebo. Risultati analoghi sono stati osservati anche nei sottogruppi, nei pazienti anziani (65%), nei pazienti con anamnesi di diabete mellito (63%), di dislipidemia (66%) e di ipertensione (70%) si è avuta una penetrazione soddisfacente in tutti i tentativi di rapporto sessuale.

Con vardenafil compresse orodispersibili circa il 63% dei tentativi di rapporto sessuale riportati ha avuto esito postivo in termini di mantenimento dell'erezione rispetto al 26% circa di tutti i tentativi del gruppo placebo. Nei sottogruppi predefiniti di pazienti si è avuto esito positivo in termini di mantenimento dell'erezione nel 57% (pazienti anziani), 56%(pazienti con anamnesi di diabete mellito), 59% (pazienti con anamnesi di dislipidemia) e 60% (pazienti con anamnesi di ipertensione) di tutti i tentativi riportati utilizzando vardenafil 10 mg compresse orodispersibili.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Negli studi clinici, il vardenafil è stato somministrato ad oltre 17.000 pazienti con disfunzione erettile (DE), di età compresa fra i 18 e gli 89 anni, molti dei quali presentavano molteplici patologie associate. Oltre 2.500 pazienti sono stati trattati con vardenafil per un periodo di almeno sei mesi. Di questi, oltre 900 sono stati trattati per un anno o più.

Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (22%), ipertesi (35%), diabete mellito (29%), cardiopatia ischemica ed altre patologie cardiovascolari (7%), pneumopatia cronica (5%), iperlipidemia (22%), depressione (5%), prostatectomia radicale (9%). I seguenti gruppi non erano ben rappresentati negli studi clinici: anziani (> 75 anni, 2,4%) e pazienti con determinate condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati eseguiti studi clinici in pazienti con patologie del SNC (eccetto la lesione midollare), pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, chirurgia pelvica (eccetto la prostatectomia con risparmio bilaterale dei fasci nervosi), trauma, radioterapia, diminuito desiderio sessuale o anomalie anatomiche del pene.

Negli studi pilota, il trattamento con vardenafil (compresse rivestite con film) ha dato luogo ad un miglioramento della funzione erettile in confronto al placebo. Nel piccolo numero di pazienti che ha avuto un rapporto fino a quattro-cinque ore dopo la somministrazione, la percentuale di successo per la penetrazione ed il mantenimento dell'erezione è stata coerentemente superiore rispetto al placebo.

Negli studi a dosaggio fisso (compresse rivestite con film), in una popolazione allargata di pazienti con DE, il 68% (5 mg), 76% (10 mg) e 80% (20 mg) dei pazienti ha ottenuto una penetrazione soddisfacente (SEP2) in confronto al 49% del placebo durante i 3 mesi dello studio. La capacità di mantenere l'erezione (SEP 3) in questa popolazione allargata è stata ottenuta nel 53% (5 mg), 63% (10 mg) e 65% (20 mg) in confronto al 29% del placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Dai dati assemblati dei principali studi di efficacia, la proporzione di pazienti che ha avuto una penetrazione soddisfacente in seguito alla somministrazione di vardenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (77-87%), disfunzione erettile mista (69-83%) disfunzione erettile organica (64-75%), anziani (52-75%), patologia cardiaca ischemica (70-73%), iperlipidemia (62-73%), pneumopatia cronica (74-78%), depressione (59-69%), e pazienti trattati in concomitanza con antiipertensivi (62-73%).

In uno studio clinico in pazienti con diabete mellito, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 61% e 49% con 10 mg e del 64% e 54% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 36% e 23% riportato con il placebo.

In uno studio clinico in pazienti prostatectomizzati, il vardenafil, a dosi di 10 mg e 20 mg, ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 47% e 37% con 10 mg e del 48% e 34% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 22 % e 10% riportato con il placebo.

In uno studio clinico a dosaggio flessibile in pazienti con lesione midollare, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un soddisfacente rapporto sessuale e la rigidità peniena. Il numero di pazienti tornati ad un punteggio IIEF normale (≥26) è stato pari al 53% per il vardenafil rispetto al 9% per il placebo. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 76% e 59% con vardenafil rispetto al 41% e 22% con il placebo, dato significativo da un punto di vista sia clinico che statistico ($p<0,001$).

L'efficacia e la tollerabilità del vardenafil sono state mantenute negli studi a lungo termine.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che la compressa orodispersibile di vardenafil da 10 mg non è bioequivalente alla compressa rivestita con film da 10 mg; quindi la formulazione orodispersibile non deve essere usata come equivalente di vardenafil 10 mg compresse rivestite con film.

Assorbimento

Nel caso di vardenafil compresse rivestite con film, il vardenafil viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime già riscontrabili, in alcuni soggetti, dopo 15 minuti dalla somministrazione orale. Nel 90% dei casi, tuttavia, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta è del 15%. Dopo somministrazione orale di vardenafil, nell'intervallo posologico raccomandato (5–20 mg), la AUC e la Cmax aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Quando le compresse rivestite con film di vardenafil vengono assunte con un pasto ricco di grassi (contenuto in grassi 57%) la velocità di assorbimento si riduce, con un incremento del Tmax mediano di 1 ora e una riduzione media della Cmax del 20 %, senza modificazioni della AUC. Dopo un pasto contenente il 30% di grassi, la velocità e l'entità dell'assorbimento del vardenafil (Tmax, Cmax e AUC) sono immodificate rispetto alla somministrazione a digiuno.

Il vardenafil viene rapidamente assorbito in seguito a somministrazione senza acqua delle compresse orodispersibili di vardenafil da 10 mg. Il tempo mediano per raggiungere la Cmax varia da 45 a 90 minuti ed è simile o leggermente più prolungato (di 8-45 min) rispetto a quello delle compresse rivestite con film. Con le compresse orodispersibili da 10 mg l'AUC media del vardenafil è aumentata del 21-29% (nei pazienti con disfunzione erettile di mezza età e anziani) o del 44% (nei soggetti giovani sani) rispetto alle compresse rivestite con film, come risultato dell'assorbimento locale di una piccola quantità di farmaco nella cavità orale. Non si osserva una differenza costante nella Cmax media fra le compresse orodispersibili e le compresse rivestite con film.

Nei soggetti che hanno assunto vardenafil 10 mg compresse orodispersibili con un pasto ricco di grassi non si è osservato nessun effetto sull'AUC e sul Tmax del vardenafil, mentre con l'assunzione a stomaco pieno la Cmax si è ridotta del 35%. Sulla base di questi risultati vardenafil 10 mg compresse orodispersibili può essere assunto con o senza cibo.

Se le compresse orodispersibili di vardenafil da 10 mg vengono assunte con l'acqua, l'AUC si riduce del 29%, la Cmax rimane invariata e il Tmax mediano diminuisce di 60 minuti rispetto all'assunzione senza acqua. Vardenafil 10 mg compresse orodispersibili deve essere assunto senza liquidi.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione del vardenafil allo stato stazionario è pari a 208 l, ad indicare che il farmaco si distribuisce nei tessuti.

Il vardenafil ed il suo principale metabolita in circolo (M1) sono entrambi altamente legati alle proteine plasmatiche (circa il 95% per vardenafil o M1). Sia per il vardenafil che per M1, il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco.

Sulla base delle misurazioni effettuate in volontari sani 90 minuti dopo la somministrazione di vardenafil, nel liquido seminale dei pazienti potrà comparire al massimo lo 0,00012% della dose somministrata.

Biotrasformazione

Il vardenafil, nelle compresse di rivestite con film, viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C.

Il principale metabolita in circolo nell'uomo (M1) deriva dalla de-etilazione del vardenafil e viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita di eliminazione di circa 4 ore. Nel circolo sistemico, M1 è in parte presente sotto forma di glucuronide. Il metabolita M1 ha un profilo di selettività per le fosfodiesterasi simile a quello del vardenafil ed una potenza in vitro per la fosfodiesterasi di tipo 5 pari a circa il 28% di quella del farmaco immodificato, contribuendo all'efficacia per il 7% circa.

In seguito all'assunzione di vardenafil 10 mg compresse orodispersibili, l'emivita terminale media del vardenafil varia da 4 a 6 ore. L'emivita di eliminazione del metabolita M1 è simile a quella del farmaco progenitore, essendo compresa fra 3 e 5 ore.

Eliminazione

La clearance corporea totale del vardenafil è di 56 l/h con un'emivita terminale di circa 4-5 ore. Dopo somministrazione orale, il vardenafil viene eliminato sotto forma di metaboliti principalmente nelle feci

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

(circa il 91-95% della dose somministrata) ed in misura minore nelle urine (circa il 2-6% della dose somministrata).

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Anziani

La clearance epatica del vardenafil nei volontari sani anziani (65 anni ed oltre) è risultata ridotta rispetto a quella dei volontari sani più giovani (18 - 45 anni). In media, nei maschi anziani che avevano assunto vardenafil compresse rivestite con film, la AUC del vardenafil è risultata del 52% e la Cmax del 34% superiore rispetto a quella rilevata nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti anziani (65 anni o più) che avevano assunto le compresse orodispersibili di vardenafil l'AUC e la Cmax del vardenafil erano aumentate, rispettivamente, del 31-39% e del 16-21%, rispetto ai pazienti di età pari o inferiore ai 45 anni. Non si è riscontrato accumulo di vardenafil nel plasma di pazienti di età pari o inferiore ai 45 anni o pari o superiore ai 65 anni, a seguito dell'assunzione di una dose unica giornaliera di 10 mg di vardenafil compresse orodispersibili per 10 giorni.

Danno renale

Nei volontari con compromissione renale di grado da lieve a moderato (clearance della creatinina 30-80 ml/min), la farmacocinetica del vardenafil è risultata simile a quella di un gruppo di controllo con funzionalità renale normale. In pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC media è risultata aumentata del 21% e la Cmax media diminuita del 23% in confronto ai volontari senza compromissione renale. Non si è osservata una correlazione statisticamente significativa fra la clearance della creatinina e l'esposizione al vardenafil (AUC e Cmax) (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti per i quali è indicata la dialisi non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B), è stata riscontrata una riduzione della clearance del vardenafil proporzionale al grado di compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), si è osservato un aumento della AUC e della Cmax del vardenafil del 17% e del 22% rispetto a quelle dei volontari sani di controllo. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), si è osservato un aumento della AUC e della Cmax del vardenafil rispettivamente del 160% e del 133% rispetto ai corrispondenti valori dei volontari sani di controllo (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh C) non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Crospovidone (E1202)

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Cellulosa microcristallina (E460)

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento:

Ipromellosa (6 cps) (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Ferro ossido giallo (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVdC-Alluminio in astucci da 2, 4, 8, 12, 20, 24 e 48 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astron Research Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

045505017 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL

045505029 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505031 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 8 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505043 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505056 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505068 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505070 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vardenafil Astron 10 mg compresse rivestite con film

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di vardenafil (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Vardenafil Astron 10 mg: compresse rivestite con film, di colore beige, rotonde di circa 6,8 mm di diametro, biconvesse, marcate con "FA2" da un lato e piane dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti. La disfunzione erettile consiste nell'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione idonea per un'attività sessuale soddisfacente.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché Vardenafil Astron possa essere efficace.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli uomini adulti

La dose raccomandata è 10 mg al bisogno, da assumere da 25 a 60 minuti prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 20 mg oppure ridotta a 5 mg.

La dose massima raccomandata è di 20 mg. Il medicinale non deve essere somministrato più di una volta al giorno. Vardenafil Astron può essere assunto indipendentemente dai pasti. Se viene assunto con un pasto ricco di grassi, l'effetto può manifestarsi con ritardo (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani. Tuttavia, un incremento fino alla dose massima di 20 mg deve essere valutato con attenzione, in funzione della tollerabilità individuale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (Child-Pugh A-B) si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia, la dose può successivamente essere aumentata. La dose massima raccomandata in pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh B) è 10 mg (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Danno renale

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con danno renale da lieve a moderato.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min), si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia la dose può essere aumentata a 10 mg e successivamente a 20 mg.

Popolazione pediatrica

Vardenafil Astron non è indicato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni. Non esiste alcuna indicazione per l'uso di Vardenafil Astron nei bambini.

Uso nei pazienti in trattamento con altri medicinali

Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

Nell'impiego in associazione con inibitori del CYP3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, la dose di vardenafil non deve superare i 5 mg (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somministrazione concomitante di vardenafil con i nitrati o con le fonti di ossido di azoto (come il nitrito di amile) in qualsiasi forma è controindicata (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Vardenafil Astron è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della fosfodiesterasi 5 (PDE5) (vedere paragrafo 4.4).

I medicinali indicati per il trattamento della disfunzione erettile non devono essere utilizzati nei soggetti per i quali l'attività sessuale è sconsigliata (ad es. pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile o grave insufficienza cardiaca [classe III o IV secondo la New York Heart Association]).

La sicurezza del vardenafil non è stata studiata nei pazienti che presentano le seguenti patologie e il suo utilizzo è quindi controindicato fino a quando non si renderanno disponibili ulteriori informazioni:

- grave compromissione epatica (Child-Pugh C),
- insufficienza renale terminale che richieda la dialisi,
- ipotensione (pressione arteriosa <90/50 mmHg),
- storia recente di ictus o infarto del miocardio (negli ultimi 6 mesi),
- angina instabile e disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come la retinite pigmentosa.

L'uso concomitante di vardenafil e i potenti inibitori del CYP3A4 ketoconazolo e itraconazolo (forme orali) è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni.

L'uso concomitante di vardenafil e inibitori dell'HIV proteasi come ritonavir e indinavir è controindicato, in quanto questi sono inibitori molto potenti del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione degli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché può portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego

Prima di considerare un trattamento farmacologico, devono essere eseguiti un'anamnesi ed un esame obiettivo, per diagnosticare la disfunzione erettile e stabilirne le potenziali cause.

Prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici devono valutare le condizioni cardiovascolari dei loro pazienti, poiché esiste un certo rischio cardiaco associato all'attività sessuale (vedere paragrafo 4.3). Il vardenafil ha proprietà vasodilatatorie, che provocano lieve e transitoria diminuzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con ostruzione dell'eiezione ventricolare sinistra, per esempio stenosi aortica e stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, possono risultare sensibili all'azione dei vasodilatatori inclusi gli inibitori della fosfodiesterasi Tipo 5.

I medicinali indicati per il trattamento della disfunzione erettile devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (ad es. incurvamento, fibrosi dei corpi cavernosi o malattia di Peyronie), o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (ad es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di vardenafil compresse rivestite con film con vardenafil compresse orodispersibili o con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. L'uso di queste associazioni non è pertanto raccomandato.

La tollerabilità della dose massima di 20 mg può essere minore nei pazienti anziani (≥65 anni) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Uso concomitante di alfa-bloccanti

L'uso concomitante di alfa-bloccanti e vardenafil può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti in quanto entrambi i medicinali sono vasodilatatori. Il trattamento concomitante con vardenafil deve essere iniziato solo quando il paziente sia stabilizzato nella terapia con alfa-bloccante. In quei pazienti che sono stabili nella terapia con alfa-bloccante, vardenafil deve essere iniziato partendo dalla dose iniziale più bassa raccomandata di 5 mg compresse rivestite con film. Il vardenafil può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina o l'alfuzosina. Con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che già assumono vardenafil ad una dose ottimale, l'alfa-bloccante deve essere iniziato alla dose più bassa. Un aumento graduale nella dose di alfa-bloccante può essere associato ad un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti che assumono vardenafil.

Uso concomitante di inbitori del CYP3A4

L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (forme orali) deve essere evitato dato che una combinazione di questi medicinali porta a concentrazioni plasmatiche di vardenafil molto elevate (vedere paragrafi 4.5 e 4.3).

Può essere necessario un aggiustamento della dose di vardenafil in caso di somministrazione contemporanea di inibitori moderati del CYP3A4 come l'eritromicina e la claritromicina (vedere paragrafi 4.5 e 4.2).

E' probabile che la concomitante assunzione di pompelmo o succo di pompelmo aumenti le concentrazioni plasmatiche di vardenafil. Questa associazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Effetto sull'intervallo QTc

Dosi orali singole di 10 mg e 80 mg di vardenafil hanno dimostrato di prolungare l'intervallo QTc in media rispettivamente di 8 msec e 10 msec. Dosi singole di 10 mg di vardenafil, somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un principio attivo con effetti simili sull'intervallo QT, hanno mostrato un effetto additivo sul QTc di 4 msec, rispetto all'effetto di ciascuno dei due principi attivi assunti singolarmente. L'impatto clinico di questi cambiamenti del QT non è noto (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta e non può essere generalizzata a tutti i pazienti ed in tutte le circostanze, dato che questo dipende da fattori di rischio individuali e dalla suscettibilità che può essere presente ad un dato momento ed in ogni determinato paziente. E' consigliabile evitare la somministrazione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc, incluso il vardenafil, in pazienti con rilevanti fattori di rischio, per esempio ipokaliemia, prolungamento congenito del tratto QT, concomitante somministrazione di medicinali antiaritmici di classe 1A (es: chinidina, procainamide) o classe III (es: amiodarone, sotalolo).

Effetto sulla vista

Disturbi della vista e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) sono stati segnalati in associazione all'uso di vardenafil e di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Vardenafil Astron e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Effetto sul sanguinamento

Gli studi *in vitro* con piastrine umane indicano che il vardenafil non ha, di per sé, un effetto antiaggregante, ma ad alte concentrazioni (sovra-terapeutiche) potenzia l'effetto antiaggregante della fonte di ossido di azoto nitroprussiato di sodio. Nell'uomo, il vardenafil, da solo o in associazione con acido acetilsalicilico, non ha avuto alcun effetto sul tempo di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). Non sono disponibili informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di vardenafil nei pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva. Il vardenafil dev'essere pertanto somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Effetti di altri medicinali sul vardenafil

Studi *in vitro*

Il vardenafil viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C. Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi possono ridurre la clearance del vardenafil.

Studi *in vivo*

La somministrazione di indinavir (800 mg 3 volte al giorno), inibitore delle proteasi dell'HIV e potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (10 mg compresse rivestite con film), ha dato luogo ad un incremento di 16 volte della AUC e di 7 volte della Cmax del vardenafil. A distanza di 24 ore, i livelli plasmatici di vardenafil erano scesi a circa il 4% del livello plasmatico massimo (Cmax).

La somministrazione contemporanea di vardenafil con ritonavir (600 mg 2 volte al giorno), ha dato luogo ad un incremento di 13 volte della Cmax e ad un incremento di 49 volte della AUC0-24 del vardenafil quando somministrato in concomitanza con 5 mg di vardenafil. L'interazione è una conseguenza del blocco del metabolismo epatico del vardenafil da parte del ritonavir, inibitore molto potente del CYP3A4 che inibisce anche il CYP2C9. Il ritonavir prolunga significativamente l'emivita del vardenafil fino a 25,7 ore (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di ketoconazolo (200 mg), potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 10 volte della AUC e di 4 volte della Cmax del vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione, si deve ritenere che l'uso concomitante di altri potenti inibitori del CYP3A4 (come l'itraconazolo) dia luogo a livelli plasmatici di vardenafil paragonabili a

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

quelli prodotti dal ketoconazolo. L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (uso orale) deve essere evitato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di vardenafil con itraconazolo o ketoconazolo è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di eritromicina (500 mg 3 volte al giorno), un inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 4 volte della AUC e di 3 volte della Cmax del vardenafil. Sebbene non sia stato condotto uno specifico studio di interazione, si deve ritenere che la somministrazione concomitante di claritromicina dia luogo a effetti simili sulla AUC e sulla Cmax del vardenafil. Quando il vardenafil viene usato in combinazione con un inibitore moderato del CYP3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La cimetidina (400 mg 2 volte al giorno), un inibitore aspecifico del citocromo P450, somministrata insieme con vardenafil (20 mg) a volontari sani, non ha avuto effetto sulla AUC e sulla Cmax del vardenafil.

Il succo di pompelmo, essendo un debole inibitore del metabolismo del CYP3A4 intestinale, può portare ad un modesto incremento dei livelli plasmatici di vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica del vardenafil (20 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante con l'H2-antagonista ranitidina (150 mg 2 volte al giorno), con la digossina, il warfarin, la glibenclamide, l'alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl) o singole dosi di antiacido (magnesio idrossido/alluminio idrossido).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica del vardenafil in seguito alla somministrazione concomitante con i seguenti medicinali: acido acetilsalicilico, ACE-inibitori, beta-bloccanti, deboli inibitori del CYP3A4, diuretici e medicinali per il trattamento del diabete (sulfoniluree e metformina).

<u>Effetti del vardenafil su altri medicinali</u>

Non sono disponibili dati sull'interazione tra vardenafil ed inibitori aspecifici delle fosfodiesterasi, come la teofillina o il dipiridamolo.

Studi *in vivo*

In uno studio condotto su 18 volontari sani maschi, non si è osservato potenziamento dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), in seguito alla somministrazione di vardenafil (10 mg) a diversi intervalli di tempo (da 1 a 24 ore) prima della dose di nitroglicerina. Vardenafil 20 mg compresse rivestite con film ha potenziato l'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), assunta 1 e 4 ore dopo la somministrazione di vardenafil a pazienti sani di mezza età. Non è stato osservato alcun effetto sulla pressione sanguigna quando la nitroglicerina è stata assunta 24 ore dopo la somministrazione di una singola dose di vardenafil compressa rivestita con film da 20 mg. Tuttavia, non essendo disponibili informazioni riguardo ad un possibile potenziamento da parte del vardenafil degli effetti ipotensivi dei nitrati nei pazienti, l'uso concomitante con questa classe di medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Il nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come farmaco che attiva i canali di potassio. In qualità di nitrato può causare gravi interazioni quando somministrato insieme al vardenafil.

Dato che la monoterapia con alfa-bloccanti può provocare marcata riduzione della pressione arteriosa, specialmente ipotensione posturale e sincope, sono stati condotti studi di interazione tra alfa-bloccanti e vardenafil. In due studi d'interazione in volontari sani normotesi, dopo titolazione forzata ad alte dosi degli alfa-bloccanti tamsulosina o terazosina, è stata segnalata ipotensione (in alcuni casi sintomatica) in un numero significativo di soggetti dopo somministrazione concomitante di vardenafil. Tra i soggetti trattati con terazosina, il riscontro di ipotensione era più frequente quando il vardenafil e la terazosina venivano

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

somministrati contemporaneamente rispetto a quando la somministrazione era separata da un'intervallo di 6 ore.

Sulla base dei risultati di studi d'interazione condotti con vardenafil in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH), in terapia stabile con tamsulosina, terazosina o alfuzosina, si è osservato che:

- Quando il vardenafil (compresse rivestite con film) è stato somministrato a dosi di 5, 10 o 20 mg in aggiunta ad una terapia stabile con tamsulosina, non si è avuta riduzione sintomatica della pressione arteriosa, sebbene in 3/21 soggetti trattati con tamsulosina siano stati riscontrati valori pressori sistolici in ortostatismo transitoriamente inferiori a 85 mmHg.

- Quando il vardenafil, alla dose di 5 mg (compresse rivestite con film), è stato somministrato contemporaneamente a terazosina 5 o 10 mg, un paziente su 21 ha manifestato ipotensione posturale sintomatica. Non si è osservata ipotensione quando la somministrazione di vardenafil 5 mg e terazosina era separata da un intervallo di 6 ore.

- Quando il vardenafil (compresse rivestite con film) è stato somministrato a dosi di 5 o 10 mg in aggiunta ad una terapia stabile con alfuzosina, non si è avuta riduzione sintomatica della pressione arteriosa in confronto al placebo.

Pertanto, il trattamento concomitante con vardenafil deve essere iniziato solo quando il paziente sia in terapia stabile con alfa-bloccante, partendo dalla dose iniziale più bassa raccomandata di 5 mg. Vardenafil Astron può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina o l'alfuzosina. Con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni, quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state evidenziate interazioni significative quando il warfarin (25 mg), che è metabolizzato dal CYP2C9, o la digossina (0,375 mg) sono stati somministrati insieme con il vardenafil (20 mg compresse rivestite con film). La biodisponibilità relativa della glibenclamide (3,5 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di vardenafil (20 mg). In uno studio specifico, in cui il vardenafil (20 mg) è stato somministrato insieme con nifedipina a lento rilascio (30 mg o 60 mg) in pazienti ipertesi, si è osservata una ulteriore riduzione della pressione sistolica in posizione supina di 6 mmHg e della pressione diastolica in posizione supina di 5 mmHg, accompagnata da un aumento della frequenza cardiaca di 4 bpm.

In seguito all'assunzione di vardenafil (20 mg compresse rivestite con film) insieme con alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl), il vardenafil non ha potenziato gli effetti dell'alcol sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca e la farmacocinetica del vardenafil non è stata modificata.

Il vardenafil (10 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (2 x 81 mg).

<u>Riociguat</u>

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo degli inibitori della PDE5. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole della associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non è indicato l'uso di Vardenafil Astron nelle donne. Non sono disponibili studi con vardenafil nelle donne in gravidanza. Non sono disponibili dati sulla fertilità.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Poiché nel corso degli studi clinici con vardenafil sono stati segnalati episodi di capogiro e di visione alterata, prima di guidare veicoli o di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a Vardenafil Astron.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici con vardenafil compresse rivestite con film o vardenafil 10 mg compresse orodispersibili sono state generalmente passeggere e di intensità lieve o moderata. La reazione avversa segnalata più comunemente è la cefalea, che si è manifestata nel 10% o più dei pazienti.

Le reazioni avverse sono classificate secondo la convezione MedDRA sulla frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati:

Classificazione per sistemi ed organi	**Molto comune** (≥1/10)	**Comune** (≥1/100, <1/10)	**Non comune** (≥1/1.000, <1/100)	**Raro** (≥1/1.000, <1/100)	**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni				Congiuntivite	
Disturbi del sistema immunitario			Edema allergico e angioedema	Reazione allergica	
Disturbi psichiatrici			Disturbi del sonno	Ansia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Sonnolenza Parestesia e disestesia	Sincope Crisi convulsiva Amnesia	

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'occhio			Disturbo visivo Iperemia oculare Distorsioni della visione dei colori Dolore oculare e fastidio oculare Fotofobia	Aumento della pressione intraoculare Aumento della lacrimazione	Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica Difetti della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito Vertigine		Sordità improvvisa
Patologie cardiache			Palpitazione Tachicardia	Infarto miocardico Tachi-aritmia ventricolare Angina pectoris	
Patologie vascolari		Vampate di calore		Ipotensione Ipertensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale	Dispnea Congestione sinusale	Epistassi	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie gastrointestinali		Dispepsia	Malattia da reflusso gastro-esofageo Gastrite Dolore gastrointestinale e addominale Diarrea Vomito Nausea Bocca secca		
Patologie epatobiliari			Aumento delle transaminasi	Aumento della gamma-glutamil transferasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eritema Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore alla schiena Aumento della creatina fosfochinasi Mialgia Aumento del tono muscolare e dei crampi		
Patologie renali e urinarie					Ematuria

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Aumento dell'erezione	Priapismo	Emorragia dal pene Ematospermia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Sentirsi poco bene	Dolore toracico	

Negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee della fase postmarketing, con l'uso tutti gli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, sono state segnalate anche emorragia dal pene, ematospermia ed ematuria.

Alla dose di 20 mg di vardenafil compresse rivestite con film, i pazienti anziani (≥ 65 anni) hanno manifestato con maggior frequenza cefalea (16,2% verso 11,8%) e capogiri (3,7% verso 0,7%), rispetto ai pazienti più giovani (<65 anni). In generale è stato osservato che l'incidenza degli eventi avversi (specialmente "capogiro") è leggermente più alta nei pazienti con anamnesi di ipertensione.

Segnalazioni durante la fase di commercializzazione di un'altra specialità medicinale della stessa classe

Patologie vascolari

In associazione temporale con l'uso di un altro medicinale di questa classe, durante la fase di postmarketing, sono state segnalate gravi reazioni cardiovascolari, fra cui emorragia cerebrovascolare, morte cardiaca improvvisa, attacco ischemico transitorio, angina instabile ed aritmia ventricolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 80 mg al giorno di vardenafil (compresse rivestite con film), il medicinale è stato tollerato senza che comparissero reazioni avverse importanti.

Quando il vardenafil è stato somministrato a dosi superiori e con maggior frequenza rispetto al regime posologico raccomandato (40 mg compresse rivestite con film 2 volte al giorno), sono stati segnalati casi di dolore lombare intenso, peraltro non associato a tossicità muscolare o neurologica.

In caso di sovradosaggio, dovranno essere adottate le necessarie misure di supporto. La dialisi renale non accelera la clearance, poiché il vardenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato in misura significativa nelle urine.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci usati nella disfunzione erettile, codice ATC: G04BE09.

Il vardenafil è una terapia orale per migliorare la funzione erettile nei pazienti con disfunzione erettile. In condizioni normali, ovvero in presenza di una stimolazione sessuale, esso ripristina la funzione erettile compromessa grazie ad un aumento del flusso sanguigno al pene.

L'erezione del pene è un processo emodinamico. Durante la stimolazione sessuale, viene rilasciato ossido di azoto. Quest'ultimo attiva l'enzima guanil-ciclasi, che provoca un aumento dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP) nei corpi cavernosi. Questo, a sua volta, produce il rilassamento della muscolatura liscia, consentendo un maggiore afflusso di sangue al pene. I livelli di cGMP sono regolati dalla velocità di sintesi, attraverso la guanil-ciclasi, e dalla velocità di degradazione attraverso le fosfodiesterasi (PDE) che idrolizzano il cGMP.

Il vardenafil è un inibitore potente e selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5), la PDE predominante nei corpi cavernosi dell'uomo. Il vardenafil, tramite l'inibizione della PDE5, potenzia notevolmente l'effetto dell'ossido di azoto endogeno nei corpi cavernosi. Quando l'ossido di azoto viene rilasciato in risposta alla stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte del vardenafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nei corpi cavernosi. E' necessaria pertanto la stimolazione sessuale affinché il vardenafil possa produrre i suoi benefici effetti terapeutici.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il vardenafil è più potente sulla PDE5 di quanto non sia sulle altre fosfodiesterasi note (>15 volte rispetto alla PDE6, >130 volte rispetto alla PDE1, >300 volte rispetto alla PDE11 e >1.000 volte rispetto alle PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 e PDE10).

In uno studio condotto con pletismografia peniena (RigiScan), già 15 minuti dopo la somministrazione di una dose di 20 mg di vardenafil si sono registrate, in alcuni soggetti, erezioni sufficienti per la penetrazione (rigidità del 60%). La risposta globale di questi soggetti al vardenafil è diventata statisticamente significativa rispetto al placebo 25 minuti dopo la somministrazione.

Vardenafil provoca una diminuzione lieve e transitoria della pressione sanguigna che, nella maggioranza dei casi, non si traduce in sintomi clinici. La media del decremento massimo della pressione arteriosa sistolica in posizione supina, in seguito a dosaggi di 20 e 40 mg di vardenafil, è stata pari a – 6,9 mmHg per 20 mg e – 4,3 mmHg per 40 mg di vardenafil, in confronto con il placebo. Questi effetti sono coerenti con l'effetto vasodilatatorio degli inibitori della PDE5 e sono probabilmente dovuti all'aumento dei livelli di cGMP nelle cellule muscolari lisce. Dosi orali singole e multiple di vardenafil fino a 40 mg non hanno prodotto effetti clinicamente rilevanti sugli ECG di volontari sani.

Uno studio randomizzato, in crossover, in doppio cieco e in singola dose, eseguito con 59 volontari sani ha confrontato gli effetti sul tratto QT di vardenafil (10 mg – 80 mg), sildenafil (50 mg e 400 mg) e placebo. La moxifloxacina (400 mg) è stata inclusa come controllo attivo interno. Gli effetti sul tratto QT sono stati misurati un'ora dopo la somministrazione (Tmax medio per vardenafil). L'obiettivo primario di questo studio è stato escludere un effetto superiore a 10 msec (per dimostrare, quindi, la mancanza di effetto) di una singola dose orale di 80 mg di vardenafil sul tratto QT in confronto a placebo, misurato in base alla variazione nella formula di correzione di Fridericia (QTcF=QT/RR1/3) dal basale rispetto ad una ora dopo la somministrazione. Il vardenafil ha dimostrato un aumento del QTc (Fridericia) di 8 msec (90% CI: 6-9) e 10 msec (90% CI: 8-11) alle dosi di 10 e 80 mg in confronto a placebo e un aumento nel QTc di 4 msec (90% CI: 3-6) e 6 msec (90% CI: 4-7) alla dose di 10 mg e 80 mg in confronto a placebo, un'ora dopo la somministrazione della dose. Al Tmax solo la media nel QTcF di vardenafil 80 mg risultava al di fuori dei limiti stabiliti nello studio (media 10 msec, 90% CI: 8-11). Nessun valore al di fuori dei limiti è stato riscontrato usando la formula di correzione individuale.

In un altro studio post-marketing in 44 volontari sani, dosi singole di 10 mg di vardenafil o 50 mg di sildenafil sono state somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un farmaco con effetti simili

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sull'intervallo QT. Sia il vardenafil sia il sildenafil hanno provocato un incremento dell'effetto sul QTc Friedericia di 4 msec (vardenafil) e 5 msec (sildenafil), rispetto all'effetto di ciascun farmaco assunto singolarmente. Il reale impatto clinico di questi cambiamenti è sconosciuto.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili

L'efficacia e la sicurezza di vardenafil 10 mg compresse orodispersbili sono state dimostrate separatamente in un'ampia popolazione in due studi randomizzati che hanno coinvolto 701 pazienti con disfunzione erettile trattati fino a 12 settimane. La distribuzione dei pazienti nei sottogruppi predefiniti includeva pazienti anziani (51%), pazienti con anamnesi di diabete mellito (29%), di dislipidemia (39%) e di ipertensione (40%).

Nella valutazione complessiva dei dati dei due studi clinici con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili, i punteggi IIEF-EF ottenuti con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili sono risultati significativamente più alti rispetto al placebo.

Nel 71% di tutti i tentativi di rapporto sessuale riportati negli studi clinici si è avuta una penetrazione soddisfacente rispetto al 44% di tutti i tentativi nel gruppo placebo. Risultati analoghi sono stati osservati anche nei sottogruppi, nei pazienti anziani (65%), nei pazienti con anamnesi di diabete mellito (63%), di dislipidemia (66%) e di ipertensione (70%) si è avuta una penetrazione soddisfacente in tutti i tentativi di rapporto sessuale.

Con vardenafil compresse orodispersibili circa il 63% dei tentativi di rapporto sessuale riportati ha avuto esito postivo in termini di mantenimento dell'erezione rispetto al 26% circa di tutti i tentativi del gruppo placebo. Nei sottogruppi predefiniti di pazienti si è avuto esito positivo in termini di mantenimento dell'erezione nel 57% (pazienti anziani), 56%(pazienti con anamnesi di diabete mellito), 59% (pazienti con anamnesi di dislipidemia) e 60% (pazienti con anamnesi di ipertensione) di tutti i tentativi riportati utilizzando vardenafil 10 mg compresse orodispersibili.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Negli studi clinici, il vardenafil è stato somministrato ad oltre 17.000 pazienti con disfunzione erettile (DE), di età compresa fra i 18 e gli 89 anni, molti dei quali presentavano molteplici patologie associate. Oltre 2.500 pazienti sono stati trattati con vardenafil per un periodo di almeno sei mesi. Di questi, oltre 900 sono stati trattati per un anno o più.

Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (22%), ipertesi (35%), diabete mellito (29%), cardiopatia ischemica ed altre patologie cardiovascolari (7%), pneumopatia cronica (5%), iperlipidemia (22%), depressione (5%), prostatectomia radicale (9%). I seguenti gruppi non erano ben rappresentati negli studi clinici: anziani (> 75 anni, 2,4%) e pazienti con determinate condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati eseguiti studi clinici in pazienti con patologie del SNC (eccetto la lesione midollare), pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, chirurgia pelvica (eccetto la prostatectomia con risparmio bilaterale dei fasci nervosi), trauma, radioterapia, diminuito desiderio sessuale o anomalie anatomiche del pene.

Negli studi pilota, il trattamento con vardenafil (compresse rivestite con film) ha dato luogo ad un miglioramento della funzione erettile in confronto al placebo. Nel piccolo numero di pazienti che ha avuto un rapporto fino a quattro-cinque ore dopo la somministrazione, la percentuale di successo per la penetrazione ed il mantenimento dell'erezione è stata coerentemente superiore rispetto al placebo.

Negli studi a dosaggio fisso (compresse rivestite con film), in una popolazione allargata di pazienti con DE, il 68% (5 mg), 76% (10 mg) e 80% (20 mg) dei pazienti ha ottenuto una penetrazione soddisfacente (SEP2) in confronto al 49% del placebo durante i 3 mesi dello studio. La capacità di mantenere l'erezione (SEP 3) in questa popolazione allargata è stata ottenuta nel 53% (5 mg), 63% (10 mg) e 65% (20 mg) in confronto al 29% del placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Dai dati assemblati dei principali studi di efficacia, la proporzione di pazienti che ha avuto una penetrazione soddisfacente in seguito alla somministrazione di vardenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (77-87%), disfunzione erettile mista (69-83%) disfunzione erettile organica (64-75%), anziani (52-75%), patologia cardiaca ischemica (70-73%), iperlipidemia (62-73%), pneumopatia cronica (74-78%), depressione (59-69%), e pazienti trattati in concomitanza con antiipertensivi (62-73%).

In uno studio clinico in pazienti con diabete mellito, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 61% e 49% con 10 mg e del 64% e 54% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 36% e 23% riportato con il placebo.

In uno studio clinico in pazienti prostatectomizzati, il vardenafil, a dosi di 10 mg e 20 mg, ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 47% e 37% con 10 mg e del 48% e 34% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 22 % e 10% riportato con il placebo.

In uno studio clinico a dosaggio flessibile in pazienti con lesione midollare, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un soddisfacente rapporto sessuale e la rigidità peniena. Il numero di pazienti tornati ad un punteggio IIEF normale (≥26) è stato pari al 53% per il vardenafil rispetto al 9% per il placebo. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 76% e 59% con vardenafil rispetto al 41% e 22% con il placebo, dato significativo da un punto di vista sia clinico che statistico ($p<0,001$).

L'efficacia e la tollerabilità del vardenafil sono state mantenute negli studi a lungo termine.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che la compressa orodispersibile di vardenafil da 10 mg non è bioequivalente alla compressa rivestita con film da 10 mg; quindi la formulazione orodispersibile non deve essere usata come equivalente di vardenafil 10 mg compresse rivestite con film.

Assorbimento

Nel caso di vardenafil compresse rivestite con film, il vardenafil viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime già riscontrabili, in alcuni soggetti, dopo 15 minuti dalla somministrazione orale. Nel 90% dei casi, tuttavia, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta è del 15%. Dopo somministrazione orale di vardenafil, nell'intervallo posologico raccomandato (5–20 mg), la AUC e la Cmax aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Quando le compresse rivestite con film di vardenafil vengono assunte con un pasto ricco di grassi (contenuto in grassi 57%) la velocità di assorbimento si riduce, con un incremento del Tmax mediano di 1 ora e una riduzione media della Cmax del 20 %, senza modificazioni della AUC. Dopo un pasto contenente il 30% di grassi, la velocità e l'entità dell'assorbimento del vardenafil (Tmax, Cmax e AUC) sono immodificate rispetto alla somministrazione a digiuno.

Il vardenafil viene rapidamente assorbito in seguito a somministrazione senza acqua delle compresse orodispersibili di vardenafil da 10 mg. Il tempo mediano per raggiungere la Cmax varia da 45 a 90 minuti ed è simile o leggermente più prolungato (di 8-45 min) rispetto a quello delle compresse rivestite con film. Con le compresse orodispersibili da 10 mg l'AUC media del vardenafil è aumentata del 21-29% (nei pazienti con disfunzione erettile di mezza età e anziani) o del 44% (nei soggetti giovani sani) rispetto alle compresse rivestite con film, come risultato dell'assorbimento locale di una piccola quantità di farmaco nella cavità orale. Non si osserva una differenza costante nella Cmax media fra le compresse orodispersibili e le compresse rivestite con film.

Nei soggetti che hanno assunto vardenafil 10 mg compresse orodispersibili con un pasto ricco di grassi non si è osservato nessun effetto sull'AUC e sul Tmax del vardenafil, mentre con l'assunzione a stomaco pieno la Cmax si è ridotta del 35%. Sulla base di questi risultati vardenafil 10 mg compresse orodispersibili può essere assunto con o senza cibo.

Se le compresse orodispersibili di vardenafil da 10 mg vengono assunte con l'acqua, l'AUC si riduce del 29%, la Cmax rimane invariata e il Tmax mediano diminuisce di 60 minuti rispetto all'assunzione senza acqua. Vardenafil 10 mg compresse orodispersibili deve essere assunto senza liquidi.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione del vardenafil allo stato stazionario è pari a 208 l, ad indicare che il farmaco si distribuisce nei tessuti.

Il vardenafil ed il suo principale metabolita in circolo (M1) sono entrambi altamente legati alle proteine plasmatiche (circa il 95% per vardenafil o M1). Sia per il vardenafil che per M1, il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco.

Sulla base delle misurazioni effettuate in volontari sani 90 minuti dopo la somministrazione di vardenafil, nel liquido seminale dei pazienti potrà comparire al massimo lo 0,00012% della dose somministrata.

Biotrasformazione

Il vardenafil, nelle compresse di rivestite con film, viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C.

Il principale metabolita in circolo nell'uomo (M1) deriva dalla de-etilazione del vardenafil e viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita di eliminazione di circa 4 ore. Nel circolo sistemico, M1 è in parte presente sotto forma di glucuronide. Il metabolita M1 ha un profilo di selettività per le fosfodiesterasi simile a quello del vardenafil ed una potenza in vitro per la fosfodiesterasi di tipo 5 pari a circa il 28% di quella del farmaco immodificato, contribuendo all'efficacia per il 7% circa.

In seguito all'assunzione di vardenafil 10 mg compresse orodispersibili, l'emivita terminale media del vardenafil varia da 4 a 6 ore. L'emivita di eliminazione del metabolita M1 è simile a quella del farmaco progenitore, essendo compresa fra 3 e 5 ore.

Eliminazione

La clearance corporea totale del vardenafil è di 56 l/h con un'emivita terminale di circa 4-5 ore. Dopo somministrazione orale, il vardenafil viene eliminato sotto forma di metaboliti principalmente nelle feci

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

(circa il 91-95% della dose somministrata) ed in misura minore nelle urine (circa il 2-6% della dose somministrata).

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Anziani

La clearance epatica del vardenafil nei volontari sani anziani (65 anni ed oltre) è risultata ridotta rispetto a quella dei volontari sani più giovani (18 - 45 anni). In media, nei maschi anziani che avevano assunto vardenafil compresse rivestite con film, la AUC del vardenafil è risultata del 52% e la Cmax del 34% superiore rispetto a quella rilevata nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti anziani (65 anni o più) che avevano assunto le compresse orodispersibili di vardenafil l'AUC e la Cmax del vardenafil erano aumentate, rispettivamente, del 31-39% e del 16-21%, rispetto ai pazienti di età pari o inferiore ai 45 anni. Non si è riscontrato accumulo di vardenafil nel plasma di pazienti di età pari o inferiore ai 45 anni o pari o superiore ai 65 anni, a seguito dell'assunzione di una dose unica giornaliera di 10 mg di vardenafil compresse orodispersibili per 10 giorni.

Danno renale

Nei volontari con compromissione renale di grado da lieve a moderato (clearance della creatinina 30-80 ml/min), la farmacocinetica del vardenafil è risultata simile a quella di un gruppo di controllo con funzionalità renale normale. In pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC media è risultata aumentata del 21% e la Cmax media diminuita del 23% in confronto ai volontari senza compromissione renale. Non si è osservata una correlazione statisticamente significativa fra la clearance della creatinina e l'esposizione al vardenafil (AUC e Cmax) (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti per i quali è indicata la dialisi non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B), è stata riscontrata una riduzione della clearance del vardenafil proporzionale al grado di compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), si è osservato un aumento della AUC e della Cmax del vardenafil del 17% e del 22% rispetto a quelle dei volontari sani di controllo. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), si è osservato un aumento della AUC e della Cmax del vardenafil rispettivamente del 160% e del 133% rispetto ai corrispondenti valori dei volontari sani di controllo (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh C) non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Crospovidone (E1202)

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Cellulosa microcristallina (E460)

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento:

Ipromellosa (6 cps) (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Ferro ossido giallo (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVdC-Alluminio in astucci da 2, 4, 8, 12, 20, 24 e 48 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astron Research Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

045505082 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505094 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505106 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 8 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505118 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505120 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505132 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505144 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN BLISTER

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Vardenafil Astron 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di vardenafil (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Vardenafil Astron 20 mg: compresse rivestite con film di colore beige, rotonde di circa 8,9 mm di diametro, biconvesse, marcate con "FA3" da un lato e piane dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti. La disfunzione erettile consiste nell'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione idonea per un'attività sessuale soddisfacente.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché Vardenafil Astron possa essere efficace.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli uomini adulti

La dose raccomandata è 10 mg al bisogno, da assumere da 25 a 60 minuti prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 20 mg oppure ridotta a 5 mg.

La dose massima raccomandata è di 20 mg. Il medicinale non deve essere somministrato più di una volta al giorno. Vardenafil Astron può essere assunto indipendentemente dai pasti. Se viene assunto con un pasto ricco di grassi, l'effetto può manifestarsi con ritardo (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani. Tuttavia, un incremento fino alla dose massima di 20 mg deve essere valutato con attenzione, in funzione della tollerabilità individuale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (Child-Pugh A-B) si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia, la dose può

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

successivamente essere aumentata. La dose massima raccomandata in pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh B) è 10 mg (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Danno renale

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con danno renale da lieve a moderato.

Nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min), si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia la dose può essere aumentata a 10 mg e successivamente a 20 mg.

Popolazione pediatrica

Vardenafil Astron non è indicato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni. Non esiste alcuna indicazione per l'uso di Vardenafil Astron nei bambini.

Uso nei pazienti in trattamento con altri medicinali

Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

Nell'impiego in associazione con inibitori del CYP3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, la dose di vardenafil non deve superare i 5 mg (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somministrazione concomitante di vardenafil con i nitrati o con le fonti di ossido di azoto (come il nitrito di amile) in qualsiasi forma è controindicata (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Vardenafil Astron è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della fosfodiesterasi 5 (PDE5) (vedere paragrafo 4.4).

I medicinali indicati per il trattamento della disfunzione erettile non devono essere utilizzati nei soggetti per i quali l'attività sessuale è sconsigliata (ad es. pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile o grave insufficienza cardiaca [classe III o IV secondo la New York Heart Association]).

La sicurezza del vardenafil non è stata studiata nei pazienti che presentano le seguenti patologie e il suo utilizzo è quindi controindicato fino a quando non si renderanno disponibili ulteriori informazioni:

- grave compromissione epatica (Child-Pugh C),
- insufficienza renale terminale che richieda la dialisi,
- ipotensione (pressione arteriosa <90/50 mmHg),
- storia recente di ictus o infarto del miocardio (negli ultimi 6 mesi),
- angina instabile e disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come la retinite pigmentosa.

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'uso concomitante di vardenafil e i potenti inibitori del CYP3A4 ketoconazolo e itraconazolo (forme orali) è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni.

L'uso concomitante di vardenafil e inibitori dell'HIV proteasi come ritonavir e indinavir è controindicato, in quanto questi sono inibitori molto potenti del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione degli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché può portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego

Prima di considerare un trattamento farmacologico, devono essere eseguiti un'anamnesi ed un esame obiettivo, per diagnosticare la disfunzione erettile e stabilirne le potenziali cause.

Prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici devono valutare le condizioni cardiovascolari dei loro pazienti, poiché esiste un certo rischio cardiaco associato all'attività sessuale (vedere paragrafo 4.3). Il vardenafil ha proprietà vasodilatatorie, che provocano lieve e transitoria diminuzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con ostruzione dell'eiezione ventricolare sinistra, per esempio stenosi aortica e stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, possono risultare sensibili all'azione dei vasodilatatori inclusi gli inibitori della fosfodiesterasi Tipo 5.

I medicinali indicati per il trattamento della disfunzione erettile devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (ad es. incurvamento, fibrosi dei corpi cavernosi o malattia di Peyronie), o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (ad es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di vardenafil compresse rivestite con film con vardenafil compresse orodispersibili o con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. L'uso di queste associazioni non è pertanto raccomandato.

La tollerabilità della dose massima di 20 mg può essere minore nei pazienti anziani (≥65 anni) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Uso concomitante di alfa-bloccanti

L'uso concomitante di alfa-bloccanti e vardenafil può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti in quanto entrambi i medicinali sono vasodilatatori. Il trattamento concomitante con vardenafil deve essere iniziato solo quando il paziente sia stabilizzato nella terapia con alfa-bloccante. In quei pazienti che sono stabili nella terapia con alfa-bloccante, vardenafil deve essere iniziato partendo dalla dose iniziale più bassa raccomandata di 5 mg compresse rivestite con film. Il vardenafil può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina o l'alfuzosina. Con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che già assumono vardenafil ad una dose ottimale, l'alfa-bloccante deve essere iniziato alla dose più bassa. Un aumento graduale nella dose di alfa-bloccante può essere associato ad un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti che assumono vardenafil.

Uso concomitante di inbitori del CYP3A4

L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (forme orali) deve essere evitato dato che una combinazione di questi medicinali porta a concentrazioni plasmatiche di vardenafil molto elevate (vedere paragrafi 4.5 e 4.3).
Può essere necessario un aggiustamento della dose di vardenafil in caso di somministrazione contemporanea di inibitori moderati del CYP3A4 come l'eritromicina e la claritromicina (vedere paragrafi 4.5 e 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

E' probabile che la concomitante assunzione di pompelmo o succo di pompelmo aumenti le concentrazioni plasmatiche di vardenafil. Questa associazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).
Effetto sull'intervallo QTc

Dosi orali singole di 10 mg e 80 mg di vardenafil hanno dimostrato di prolungare l'intervallo QTc in media rispettivamente di 8 msec e 10 msec. Dosi singole di 10 mg di vardenafil, somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un principio attivo con effetti simili sull'intervallo QT, hanno mostrato un effetto additivo sul QTc di 4 msec, rispetto all'effetto di ciascuno dei due principi attivi assunti singolarmente. L'impatto clinico di questi cambiamenti del QT non è noto (vedere paragrafo 5.1).

La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta e non può essere generalizzata a tutti i pazienti ed in tutte le circostanze, dato che questo dipende da fattori di rischio individuali e dalla suscettibilità che può essere presente ad un dato momento ed in ogni determinato paziente. E' consigliabile evitare la somministrazione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc, incluso il vardenafil, in pazienti con rilevanti fattori di rischio, per esempio ipokaliemia, prolungamento congenito del tratto QT, concomitante somministrazione di medicinali antiaritmici di classe 1A (es: chinidina, procainamide) o classe III (es: amiodarone, sotalolo).

Effetto sulla vista

Disturbi della vista e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) sono stati segnalati in associazione all'uso di vardenafil e di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Vardenafil Astron e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Effetto sul sanguinamento

Gli studi *in vitro* con piastrine umane indicano che il vardenafil non ha, di per sé, un effetto antiaggregante, ma ad alte concentrazioni (sovra-terapeutiche) potenzia l'effetto antiaggregante della fonte di ossido di azoto nitroprussiato di sodio. Nell'uomo, il vardenafil, da solo o in associazione con acido acetilsalicilico, non ha avuto alcun effetto sul tempo di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). Non sono disponibili informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di vardenafil nei pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva. Il vardenafil dev'essere pertanto somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Effetti di altri medicinali sul vardenafil

Studi *in vitro*

Il vardenafil viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C. Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi possono ridurre la clearance del vardenafil.

Studi *in vivo*

La somministrazione di indinavir (800 mg 3 volte al giorno), inibitore delle proteasi dell'HIV e potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (10 mg compresse rivestite con film), ha dato luogo ad un incremento di 16 volte della AUC e di 7 volte della Cmax del vardenafil. A distanza di 24 ore, i livelli plasmatici di vardenafil erano scesi a circa il 4% del livello plasmatico massimo (Cmax).

La somministrazione contemporanea di vardenafil con ritonavir (600 mg 2 volte al giorno), ha dato luogo ad un incremento di 13 volte della Cmax e ad un incremento di 49 volte della AUC0-24 del vardenafil quando somministrato in concomitanza con 5 mg di vardenafil. L'interazione è una conseguenza del blocco del

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

metabolismo epatico del vardenafil da parte del ritonavir, inibitore molto potente del CYP3A4 che inibisce anche il CYP2C9. Il ritonavir prolunga significativamente l'emivita del vardenafil fino a 25,7 ore (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di ketoconazolo (200 mg), potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 10 volte della AUC e di 4 volte della Cmax del vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione, si deve ritenere che l'uso concomitante di altri potenti inibitori del CYP3A4 (come l'itraconazolo) dia luogo a livelli plasmatici di vardenafil paragonabili a quelli prodotti dal ketoconazolo. L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (uso orale) deve essere evitato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di vardenafil con itraconazolo o ketoconazolo è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di eritromicina (500 mg 3 volte al giorno), un inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 4 volte della AUC e di 3 volte della Cmax del vardenafil. Sebbene non sia stato condotto uno specifico studio di interazione, si deve ritenere che la somministrazione concomitante di claritromicina dia luogo a effetti simili sulla AUC e sulla Cmax del vardenafil. Quando il vardenafil viene usato in combinazione con un inibitore moderato del CYP3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La cimetidina (400 mg 2 volte al giorno), un inibitore aspecifico del citocromo P450, somministrata insieme con vardenafil (20 mg) a volontari sani, non ha avuto effetto sulla AUC e sulla Cmax del vardenafil.

Il succo di pompelmo, essendo un debole inibitore del metabolismo del CYP3A4 intestinale, può portare ad un modesto incremento dei livelli plasmatici di vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica del vardenafil (20 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante con l'H2-antagonista ranitidina (150 mg 2 volte al giorno), con la digossina, il warfarin, la glibenclamide, l'alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl) o singole dosi di antiacido (magnesio idrossido/alluminio idrossido).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica del vardenafil in seguito alla somministrazione concomitante con i seguenti medicinali: acido acetilsalicilico, ACE-inibitori, beta-bloccanti, deboli inibitori del CYP3A4, diuretici e medicinali per il trattamento del diabete (sulfoniluree e metformina).

<u>Effetti del vardenafil su altri medicinali</u>

Non sono disponibili dati sull'interazione tra vardenafil ed inibitori aspecifici delle fosfodiesterasi, come la teofillina o il dipiridamolo.

Studi *in vivo*

In uno studio condotto su 18 volontari sani maschi, non si è osservato potenziamento dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), in seguito alla somministrazione di vardenafil (10 mg) a diversi intervalli di tempo (da 1 a 24 ore) prima della dose di nitroglicerina. Vardenafil 20 mg compresse rivestite con film ha potenziato l'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), assunta 1 e 4 ore dopo la somministrazione di vardenafil a pazienti sani di mezza età. Non è stato osservato alcun effetto sulla pressione sanguigna quando la nitroglicerina è stata assunta 24 ore dopo la somministrazione di una singola dose di vardenafil compressa rivestita con film da 20 mg. Tuttavia, non essendo disponibili informazioni riguardo ad un possibile potenziamento da parte del vardenafil degli effetti ipotensivi dei nitrati nei pazienti, l'uso concomitante con questa classe di medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come farmaco che attiva i canali di potassio. In qualità di nitrato può causare gravi interazioni quando somministrato insieme al vardenafil.

Dato che la monoterapia con alfa-bloccanti può provocare marcata riduzione della pressione arteriosa, specialmente ipotensione posturale e sincope, sono stati condotti studi di interazione tra alfa-bloccanti e vardenafil. In due studi d'interazione in volontari sani normotesi, dopo titolazione forzata ad alte dosi degli alfa-bloccanti tamsulosina o terazosina, è stata segnalata ipotensione (in alcuni casi sintomatica) in un numero significativo di soggetti dopo somministrazione concomitante di vardenafil. Tra i soggetti trattati con terazosina, il riscontro di ipotensione era più frequente quando il vardenafil e la terazosina venivano somministrati contemporaneamente rispetto a quando la somministrazione era separata da un'intervallo di 6 ore.

Sulla base dei risultati di studi d'interazione condotti con vardenafil in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH), in terapia stabile con tamsulosina, terazosina o alfuzosina, si è osservato che:

- Quando il vardenafil (compresse rivestite con film) è stato somministrato a dosi di 5, 10 o 20 mg in aggiunta ad una terapia stabile con tamsulosina, non si è avuta riduzione sintomatica della pressione arteriosa, sebbene in 3/21 soggetti trattati con tamsulosina siano stati riscontrati valori pressori sistolici in ortostatismo transitoriamente inferiori a 85 mmHg.

- Quando il vardenafil, alla dose di 5 mg (compresse rivestite con film), è stato somministrato contemporaneamente a terazosina 5 o 10 mg, un paziente su 21 ha manifestato ipotensione posturale sintomatica. Non si è osservata ipotensione quando la somministrazione di vardenafil 5 mg e terazosina era separata da un intervallo di 6 ore.

- Quando il vardenafil (compresse rivestite con film) è stato somministrato a dosi di 5 o 10 mg in aggiunta ad una terapia stabile con alfuzosina, non si è avuta riduzione sintomatica della pressione arteriosa in confronto al placebo.

Pertanto, il trattamento concomitante con vardenafil deve essere iniziato solo quando il paziente sia in terapia stabile con alfa-bloccante, partendo dalla dose iniziale più bassa raccomandata di 5 mg. Vardenafil Astron può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina o l'alfuzosina. Con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni, quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state evidenziate interazioni significative quando il warfarin (25 mg), che è metabolizzato dal CYP2C9, o la digossina (0,375 mg) sono stati somministrati insieme con il vardenafil (20 mg compresse rivestite con film). La biodisponibilità relativa della glibenclamide (3,5 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di vardenafil (20 mg). In uno studio specifico, in cui il vardenafil (20 mg) è stato somministrato insieme con nifedipina a lento rilascio (30 mg o 60 mg) in pazienti ipertesi, si è osservata una ulteriore riduzione della pressione sistolica in posizione supina di 6 mmHg e della pressione diastolica in posizione supina di 5 mmHg, accompagnata da un aumento della frequenza cardiaca di 4 bpm.

In seguito all'assunzione di vardenafil (20 mg compresse rivestite con film) insieme con alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl), il vardenafil non ha potenziato gli effetti dell'alcol sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca e la farmacocinetica del vardenafil non è stata modificata.

Il vardenafil (10 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (2 x 81 mg).

<u>Riociguat</u>

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo degli inibitori della PDE5. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole della

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non è indicato l'uso di Vardenafil Astron nelle donne. Non sono disponibili studi con vardenafil nelle donne in gravidanza. Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Poiché nel corso degli studi clinici con vardenafil sono stati segnalati episodi di capogiro e di visione alterata, prima di guidare veicoli o di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a Vardenafil Astron.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici con vardenafil compresse rivestite con film o vardenafil 10 mg compresse orodispersibili sono state generalmente passeggere e di intensità lieve o moderata. La reazione avversa segnalata più comunemente è la cefalea, che si è manifestata nel 10% o più dei pazienti.

Le reazioni avverse sono classificate secondo la convezione MedDRA sulla frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati:

Classificazione per sistemi ed organi	**Molto comune** (≥1/10)	**Comune** (≥1/100, <1/10)	**Non comune** (≥1/1.000, <1/100)	**Raro** (≥1/1.000, <1/100)	**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni				Congiuntivite	
Disturbi del sistema immunitario			Edema allergico e angioedema	Reazione allergica	
Disturbi psichiatrici			Disturbi del sonno	Ansia	

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Sonnolenza Parestesia e disestesia	Sincope Crisi convulsiva Amnesia	
Patologie dell'occhio			Disturbo visivo Iperemia oculare Distorsioni della visione dei colori Dolore oculare e fastidio oculare Fotofobia	Aumento della pressione intraoculare Aumento della lacrimazione	Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica Difetti della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito Vertigine		Sordità improvvisa
Patologie cardiache			Palpitazione Tachicardia	Infarto miocardico Tachi-aritmia ventricolare Angina pectoris	
Patologie vascolari		Vampate di calore		Ipotensione Ipertensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale	Dispnea Congestione sinusale	Epistassi	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie gastrointestinali		Dispepsia	Malattia da reflusso gastro-esofageo Gastrite Dolore gastrointestinale e addominale Diarrea Vomito Nausea Bocca secca		
Patologie epatobiliari			Aumento delle transaminasi	Aumento della gamma-glutamil transferasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eritema Eruzione cutanea	Reazione di fotosensibilità	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore alla schiena Aumento della creatina fosfochinasi Mialgia Aumento del tono muscolare e dei crampi		
Patologie renali e urinarie					Ematuria

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Aumento dell'erezione	Priapismo	Emorragia dal pene Ematospermia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Sentirsi poco bene	Dolore toracico	

Negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee della fase postmarketing, con l'uso tutti gli inibitori della PDE5, compreso vardenafil, sono state segnalate anche emorragia dal pene, ematospermia ed ematuria.

Alla dose di 20 mg di vardenafil compresse rivestite con film, i pazienti anziani (≥ 65 anni) hanno manifestato con maggior frequenza cefalea (16,2% verso 11,8%) e capogiri (3,7% verso 0,7%), rispetto ai pazienti più giovani (<65 anni). In generale è stato osservato che l'incidenza degli eventi avversi (specialmente "capogiro") è leggermente più alta nei pazienti con anamnesi di ipertensione.

Segnalazioni durante la fase di commercializzazione di un'altra specialità medicinale della stessa classe

Patologie vascolari

In associazione temporale con l'uso di un altro medicinale di questa classe, durante la fase di postmarketing, sono state segnalate gravi reazioni cardiovascolari, fra cui emorragia cerebrovascolare, morte cardiaca improvvisa, attacco ischemico transitorio, angina instabile ed aritmia ventricolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 80 mg al giorno di vardenafil (compresse rivestite con film), il medicinale è stato tollerato senza che comparissero reazioni avverse importanti.

Quando il vardenafil è stato somministrato a dosi superiori e con maggior frequenza rispetto al regime posologico raccomandato (40 mg compresse rivestite con film 2 volte al giorno), sono stati segnalati casi di dolore lombare intenso, peraltro non associato a tossicità muscolare o neurologica.

In caso di sovradosaggio, dovranno essere adottate le necessarie misure di supporto. La dialisi renale non accelera la clearance, poiché il vardenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato in misura significativa nelle urine.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci usati nella disfunzione erettile, codice ATC: G04BE09.

Il vardenafil è una terapia orale per migliorare la funzione erettile nei pazienti con disfunzione erettile. In condizioni normali, ovvero in presenza di una stimolazione sessuale, esso ripristina la funzione erettile compromessa grazie ad un aumento del flusso sanguigno al pene.

L'erezione del pene è un processo emodinamico. Durante la stimolazione sessuale, viene rilasciato ossido di azoto. Quest'ultimo attiva l'enzima guanil-ciclasi, che provoca un aumento dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP) nei corpi cavernosi. Questo, a sua volta, produce il rilassamento della muscolatura liscia, consentendo un maggiore afflusso di sangue al pene. I livelli di cGMP sono regolati dalla velocità di sintesi, attraverso la guanil-ciclasi, e dalla velocità di degradazione attraverso le fosfodiesterasi (PDE) che idrolizzano il cGMP.

Il vardenafil è un inibitore potente e selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5), la PDE predominante nei corpi cavernosi dell'uomo. Il vardenafil, tramite l'inibizione della PDE5, potenzia notevolmente l'effetto dell'ossido di azoto endogeno nei corpi cavernosi. Quando l'ossido di azoto viene rilasciato in risposta alla stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte del vardenafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nei corpi cavernosi. E' necessaria pertanto la stimolazione sessuale affinché il vardenafil possa produrre i suoi benefici effetti terapeutici.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il vardenafil è più potente sulla PDE5 di quanto non sia sulle altre fosfodiesterasi note (>15 volte rispetto alla PDE6, >130 volte rispetto alla PDE1, >300 volte rispetto alla PDE11 e >1.000 volte rispetto alle PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 e PDE10).

In uno studio condotto con pletismografia peniena (RigiScan), già 15 minuti dopo la somministrazione di una dose di 20 mg di vardenafil si sono registrate, in alcuni soggetti, erezioni sufficienti per la penetrazione (rigidità del 60%). La risposta globale di questi soggetti al vardenafil è diventata statisticamente significativa rispetto al placebo 25 minuti dopo la somministrazione.

Vardenafil provoca una diminuzione lieve e transitoria della pressione sanguigna che, nella maggioranza dei casi, non si traduce in sintomi clinici. La media del decremento massimo della pressione arteriosa sistolica in posizione supina, in seguito a dosaggi di 20 e 40 mg di vardenafil, è stata pari a – 6,9 mmHg per 20 mg e – 4,3 mmHg per 40 mg di vardenafil, in confronto con il placebo. Questi effetti sono coerenti con l'effetto vasodilatatorio degli inibitori della PDE5 e sono probabilmente dovuti all'aumento dei livelli di cGMP nelle cellule muscolari lisce. Dosi orali singole e multiple di vardenafil fino a 40 mg non hanno prodotto effetti clinicamente rilevanti sugli ECG di volontari sani.

Uno studio randomizzato, in crossover, in doppio cieco e in singola dose, eseguito con 59 volontari sani ha confrontato gli effetti sul tratto QT di vardenafil (10 mg – 80 mg), sildenafil (50 mg e 400 mg) e placebo. La moxifloxacina (400 mg) è stata inclusa come controllo attivo interno. Gli effetti sul tratto QT sono stati misurati un'ora dopo la somministrazione (Tmax medio per vardenafil). L'obiettivo primario di questo studio è stato escludere un effetto superiore a 10 msec (per dimostrare, quindi, la mancanza di effetto) di una singola dose orale di 80 mg di vardenafil sul tratto QT in confronto a placebo, misurato in base alla variazione nella formula di correzione di Fridericia (QTcF=QT/RR1/3) dal basale rispetto ad una ora dopo la somministrazione. Il vardenafil ha dimostrato un aumento del QTc (Fridericia) di 8 msec (90% CI: 6-9) e 10 msec (90% CI: 8-11) alle dosi di 10 e 80 mg in confronto a placebo e un aumento nel QTc di 4 msec (90% CI: 3-6) e 6 msec (90% CI: 4-7) alla dose di 10 mg e 80 mg in confronto a placebo, un'ora dopo la somministrazione della dose. Al Tmax solo la media nel QTcF di vardenafil 80 mg risultava al di fuori dei limiti stabiliti nello studio (media 10 msec, 90% CI: 8-11). Nessun valore al di fuori dei limiti è stato riscontrato usando la formula di correzione individuale.

In un altro studio post-marketing in 44 volontari sani, dosi singole di 10 mg di vardenafil o 50 mg di sildenafil sono state somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un farmaco con effetti simili sull'intervallo QT. Sia il vardenafil sia il sildenafil hanno provocato un incremento dell'effetto sul QTc

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Friedericia di 4 msec (vardenafil) e 5 msec (sildenafil), rispetto all'effetto di ciascun farmaco assunto singolarmente. Il reale impatto clinico di questi cambiamenti è sconosciuto.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili

L'efficacia e la sicurezza di vardenafil 10 mg compresse orodispersbili sono state dimostrate separatamente in un'ampia popolazione in due studi randomizzati che hanno coinvolto 701 pazienti con disfunzione erettile trattati fino a 12 settimane. La distribuzione dei pazienti nei sottogruppi predefiniti includeva pazienti anziani (51%), pazienti con anamnesi di diabete mellito (29%), di dislipidemia (39%) e di ipertensione (40%).

Nella valutazione complessiva dei dati dei due studi clinici con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili, i punteggi IIEF-EF ottenuti con vardenafil 10 mg compresse orodispersibili sono risultati significativamente più alti rispetto al placebo.

Nel 71% di tutti i tentativi di rapporto sessuale riportati negli studi clinici si è avuta una penetrazione soddisfacente rispetto al 44% di tutti i tentativi nel gruppo placebo. Risultati analoghi sono stati osservati anche nei sottogruppi, nei pazienti anziani (65%), nei pazienti con anamnesi di diabete mellito (63%), di dislipidemia (66%) e di ipertensione (70%) si è avuta una penetrazione soddisfacente in tutti i tentativi di rapporto sessuale.

Con vardenafil compresse orodispersibili circa il 63% dei tentativi di rapporto sessuale riportati ha avuto esito postivo in termini di mantenimento dell'erezione rispetto al 26% circa di tutti i tentativi del gruppo placebo. Nei sottogruppi predefiniti di pazienti si è avuto esito positivo in termini di mantenimento dell'erezione nel 57% (pazienti anziani), 56%(pazienti con anamnesi di diabete mellito), 59% (pazienti con anamnesi di dislipidemia) e 60% (pazienti con anamnesi di ipertensione) di tutti i tentativi riportati utilizzando vardenafil 10 mg compresse orodispersibili.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Negli studi clinici, il vardenafil è stato somministrato ad oltre 17.000 pazienti con disfunzione erettile (DE), di età compresa fra i 18 e gli 89 anni, molti dei quali presentavano molteplici patologie associate. Oltre 2.500 pazienti sono stati trattati con vardenafil per un periodo di almeno sei mesi. Di questi, oltre 900 sono stati trattati per un anno o più.

Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (22%), ipertesi (35%), diabete mellito (29%), cardiopatia ischemica ed altre patologie cardiovascolari (7%), pneumopatia cronica (5%), iperlipidemia (22%), depressione (5%), prostatectomia radicale (9%). I seguenti gruppi non erano ben rappresentati negli studi clinici: anziani (> 75 anni, 2,4%) e pazienti con determinate condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati eseguiti studi clinici in pazienti con patologie del SNC (eccetto la lesione midollare), pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, chirurgia pelvica (eccetto la prostatectomia con risparmio bilaterale dei fasci nervosi), trauma, radioterapia, diminuito desiderio sessuale o anomalie anatomiche del pene.

Negli studi pilota, il trattamento con vardenafil (compresse rivestite con film) ha dato luogo ad un miglioramento della funzione erettile in confronto al placebo. Nel piccolo numero di pazienti che ha avuto un rapporto fino a quattro-cinque ore dopo la somministrazione, la percentuale di successo per la penetrazione ed il mantenimento dell'erezione è stata coerentemente superiore rispetto al placebo.

Negli studi a dosaggio fisso (compresse rivestite con film), in una popolazione allargata di pazienti con DE, il 68% (5 mg), 76% (10 mg) e 80% (20 mg) dei pazienti ha ottenuto una penetrazione soddisfacente (SEP2) in confronto al 49% del placebo durante i 3 mesi dello studio. La capacità di mantenere l'erezione (SEP 3) in questa popolazione allargata è stata ottenuta nel 53% (5 mg), 63% (10 mg) e 65% (20 mg) in confronto al 29% del placebo.

Dai dati assemblati dei principali studi di efficacia, la proporzione di pazienti che ha avuto una penetrazione soddisfacente in seguito alla somministrazione di vardenafil è stata la seguente: disfunzione erettile

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

psicogena (77-87%), disfunzione erettile mista (69-83%) disfunzione erettile organica (64-75%), anziani (52-75%), patologia cardiaca ischemica (70-73%), iperlipidemia (62-73%), pneumopatia cronica (74-78%), depressione (59-69%), e pazienti trattati in concomitanza con antiipertensivi (62-73%).

In uno studio clinico in pazienti con diabete mellito, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 61% e 49% con 10 mg e del 64% e 54% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 36% e 23% riportato con il placebo.

In uno studio clinico in pazienti prostatectomizzati, il vardenafil, a dosi di 10 mg e 20 mg, ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 47% e 37% con 10 mg e del 48% e 34% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 22 % e 10% riportato con il placebo.

In uno studio clinico a dosaggio flessibile in pazienti con lesione midollare, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un soddisfacente rapporto sessuale e la rigidità peniena. Il numero di pazienti tornati ad un punteggio IIEF normale (≥26) è stato pari al 53% per il vardenafil rispetto al 9% per il placebo. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 76% e 59% con vardenafil rispetto al 41% e 22% con il placebo, dato significativo da un punto di vista sia clinico che statistico ($p<0,001$).

L'efficacia e la tollerabilità del vardenafil sono state mantenute negli studi a lungo termine.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che la compressa orodispersibile di vardenafil da 10 mg non è bioequivalente alla compressa rivestita con film da 10 mg; quindi la formulazione orodispersibile non deve essere usata come equivalente di vardenafil 10 mg compresse rivestite con film.

Assorbimento

Nel caso di vardenafil compresse rivestite con film, il vardenafil viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime già riscontrabili, in alcuni soggetti, dopo 15 minuti dalla somministrazione orale. Nel 90% dei casi, tuttavia, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta è del 15%. Dopo somministrazione orale di vardenafil, nell'intervallo posologico raccomandato (5–20 mg), la AUC e la Cmax aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

Quando le compresse rivestite con film di vardenafil vengono assunte con un pasto ricco di grassi (contenuto in grassi 57%) la velocità di assorbimento si riduce, con un incremento del Tmax mediano di 1 ora e una riduzione media della Cmax del 20 %, senza modificazioni della AUC. Dopo un pasto contenente il 30% di

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

grassi, la velocità e l'entità dell'assorbimento del vardenafil (Tmax, Cmax e AUC) sono immodificate rispetto alla somministrazione a digiuno.

Il vardenafil viene rapidamente assorbito in seguito a somministrazione senza acqua delle compresse orodispersibili di vardenafil da 10 mg. Il tempo mediano per raggiungere la Cmax varia da 45 a 90 minuti ed è simile o leggermente più prolungato (di 8-45 min) rispetto a quello delle compresse rivestite con film. Con le compresse orodispersibili da 10 mg l'AUC media del vardenafil è aumentata del 21-29% (nei pazienti con disfunzione erettile di mezza età e anziani) o del 44% (nei soggetti giovani sani) rispetto alle compresse rivestite con film, come risultato dell'assorbimento locale di una piccola quantità di farmaco nella cavità orale. Non si osserva una differenza costante nella Cmax media fra le compresse orodispersibili e le compresse rivestite con film.

Nei soggetti che hanno assunto vardenafil 10 mg compresse orodispersibili con un pasto ricco di grassi non si è osservato nessun effetto sull'AUC e sul Tmax del vardenafil, mentre con l'assunzione a stomaco pieno la Cmax si è ridotta del 35%. Sulla base di questi risultati vardenafil 10 mg compresse orodispersibili può essere assunto con o senza cibo.

Se le compresse orodispersibili di vardenafil da 10 mg vengono assunte con l'acqua, l'AUC si riduce del 29%, la Cmax rimane invariata e il Tmax mediano diminuisce di 60 minuti rispetto all'assunzione senza acqua. Vardenafil 10 mg compresse orodispersibili deve essere assunto senza liquidi.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione del vardenafil allo stato stazionario è pari a 208 l, ad indicare che il farmaco si distribuisce nei tessuti.

Il vardenafil ed il suo principale metabolita in circolo (M1) sono entrambi altamente legati alle proteine plasmatiche (circa il 95% per vardenafil o M1). Sia per il vardenafil che per M1, il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco.

Sulla base delle misurazioni effettuate in volontari sani 90 minuti dopo la somministrazione di vardenafil, nel liquido seminale dei pazienti potrà comparire al massimo lo 0,00012% della dose somministrata.

Biotrasformazione

Il vardenafil, nelle compresse di rivestite con film, viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C.

Il principale metabolita in circolo nell'uomo (M1) deriva dalla de-etilazione del vardenafil e viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita di eliminazione di circa 4 ore. Nel circolo sistemico, M1 è in parte presente sotto forma di glucuronide. Il metabolita M1 ha un profilo di selettività per le fosfodiesterasi simile a quello del vardenafil ed una potenza in vitro per la fosfodiesterasi di tipo 5 pari a circa il 28% di quella del farmaco immodificato, contribuendo all'efficacia per il 7% circa.

In seguito all'assunzione di vardenafil 10 mg compresse orodispersibili, l'emivita terminale media del vardenafil varia da 4 a 6 ore. L'emivita di eliminazione del metabolita M1 è simile a quella del farmaco progenitore, essendo compresa fra 3 e 5 ore.

Eliminazione

La clearance corporea totale del vardenafil è di 56 l/h con un'emivita terminale di circa 4-5 ore. Dopo somministrazione orale, il vardenafil viene eliminato sotto forma di metaboliti principalmente nelle feci (circa il 91-95% della dose somministrata) ed in misura minore nelle urine (circa il 2-6% della dose somministrata).

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Anziani

La clearance epatica del vardenafil nei volontari sani anziani (65 anni ed oltre) è risultata ridotta rispetto a quella dei volontari sani più giovani (18 - 45 anni). In media, nei maschi anziani che avevano assunto vardenafil compresse rivestite con film, la AUC del vardenafil è risultata del 52% e la Cmax del 34% superiore rispetto a quella rilevata nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti anziani (65 anni o più) che avevano assunto le compresse orodispersibili di vardenafil l'AUC e la Cmax del vardenafil erano aumentate, rispettivamente, del 31-39% e del 16-21%, rispetto ai pazienti di età pari o inferiore ai 45 anni. Non si è riscontrato accumulo di vardenafil nel plasma di pazienti di età pari o inferiore ai 45 anni o pari o superiore ai 65 anni, a seguito dell'assunzione di una dose unica giornaliera di 10 mg di vardenafil compresse orodispersibili per 10 giorni.

Danno renale

Nei volontari con compromissione renale di grado da lieve a moderato (clearance della creatinina 30-80 ml/min), la farmacocinetica del vardenafil è risultata simile a quella di un gruppo di controllo con funzionalità renale normale. In pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC media è risultata aumentata del 21% e la Cmax media diminuita del 23% in confronto ai volontari senza compromissione renale. Non si è osservata una correlazione statisticamente significativa fra la clearance della creatinina e l'esposizione al vardenafil (AUC e Cmax) (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti per i quali è indicata la dialisi non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B), è stata riscontrata una riduzione della clearance del vardenafil proporzionale al grado di compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), si è osservato un aumento della AUC e della Cmax del vardenafil del 17% e del 22% rispetto a quelle dei volontari sani di controllo. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), si è osservato un aumento della AUC e della Cmax del vardenafil rispettivamente del 160% e del 133% rispetto ai corrispondenti valori dei volontari sani di controllo (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh C) non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Crospovidone (E1202)

Cellulosa microcristallina (E460)

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E470b)

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Film di rivestimento:

Ipromellosa (6 cps) (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Ferro ossido giallo (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVdC-Alluminio in astucci da 2, 4, 8, 12, 20, 24 e 48 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astron Research Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045505157 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505169 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

045505171 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 8 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505183 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505195 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505207 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
045505219 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 48 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/07/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).