1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VARDENARISTO 10 mg Filmtabletten
VARDENARISTO 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

VARDENARISTO 10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Vardenafil (als Hydrochlorid-Trihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede 10 mg Filmtablette enthält 0,03 mg Tartrazin-Aluminiumsalz (E 102) und 0,015 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110).

VARDENARISTO 20 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 20 mg Vardenafil (als Hydrochlorid-Trihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede 20 mg Filmtablette enthält 0,06 mg Tartrazin-Aluminiumsalz (E 102) und 0,03 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

VARDENARISTO 10 mg Filmtabletten
VARDENARISTO 10 mg ist eine hell orangefarbene bis orange runde Filmtablette, die auf einer Seite mit „480“ geprägt und auf der anderen Seite glatt ist. Ungefähr 6,1 mm im Durchmesser.

VARDENARISTO 20 mg Filmtabletten
VARDENARISTO 20 mg ist eine hell orangefarbene bis orange runde Filmtablette, die auf einer Seite mit „481“ geprägt und auf der anderen Seite glatt ist. Ungefähr 8,1 mm im Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Erektile Dysfunktion ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion des Penis zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.

Damit VARDENARISTO wirken kann, ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei erwachsenen Männern
Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg, sie ist bei Bedarf ungefähr 25 bis 60 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr einzunehmen. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 20 mg erhöht oder auf 5 mg verringert werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 20 mg. Die Einnahme darf nicht häufiger als einmal täglich erfolgen. VARDENARISTO kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Der Wirkungseintritt kann bei gleichzeitiger Einnahme einer fettreichen Mahlzeit verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2).

Spezielle Patientengruppen
Ältere Menschen (≥65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch sollte bei ihnen eine Dosissteigerung bis zu einer Maximaldosis von 20 mg sorgfältig unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eingeschränkte Leberfunktion
Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit leichter und mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A – B) beträgt 5 mg. Entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis anschließend erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-B) beträgt 10 mg (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 5 mg. Entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis auf 10 mg und dann auf 20 mg erhöht werden.

Kinder und Jugendliche
VARDENARISTO ist nicht für die Anwendung bei Personen unter 18 Jahren angezeigt. Für VARDENARISTO gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern.

Anwendung bei Patienten, die andere Arzneimittel anwenden
Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren
Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin oder Clarithromycin sollte die Vardenafil-Dosis 5 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Tartrazin, Gelborange S oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil und Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie Amylnitrit) in jeder Form ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist VARDENARISTO kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines Phosphodiesterase-5(PDE5)-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion dürfen generell nicht von Männern angewendet werden, denen von sexuellen Aktivitäten abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz [New York Heart Association III oder IV]).

Bei folgenden Untergruppen von Patienten wurde die Sicherheit von Vardenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert, bis weitere Daten vorliegen:
- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C)
- im Endstadium einer Nierenfunktionsstörung mit Dialysepflicht
- Patienten mit Hypotonie (Blutdruck <90/50 mmHg)
- mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt (innerhalb der letzten 6 Monate)
- mit instabiler Angina pectoris sowie mit bekannten erblich bedingten degenerativen Retinaerkrankungen wie Retinitis pigmentosa

Bei Männern über 75 Jahre ist die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit den starken CYP3A4-Inhibitoren Itraconazol und Ketoconazol (orale Darreichungsform) kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit HIV-Protease-Inhibitoren wie zum Beispiel Ritonavir und Indinavir ist kontraindiziert, weil sie sehr starke CYP3A4-Inhibitoren sind (siehe Abschnitt 4.5).

Die Begleittherapie von PDE5-Hemmern, inklusive Vardenafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat, ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird, muss die Diagnose einer erektilen Dysfunktion mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung gestellt und zugrunde liegende Ursachen ermittelt werden.

Vor dem Beginn jeglicher Behandlung einer erektilen Dysfunktion müssen die behandelnden Ärzte den kardiovaskulären Status ihrer Patienten berücksichtigen, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko einhergeht (siehe Abschnitt 4.3). Vardenafil besitzt vasodilatatorische Eigenschaften, die zu leichten und vorübergehenden Blutdrucksenkungen führen (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit einer Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn, zum Beispiel Aortenstenose und idiopathischer hypertrophischer Subaortenstenose, können empfindlich gegenüber gefäßerweiternden Substanzen einschließlich PDE5-Inhibitoren reagieren.

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie plötzlicher Tod, Tachykardie, Myokardinfarkt, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Angina pectoris und zerebrovaskuläre Erkrankungen (einschließlich vorübergehender ischämischer Anfälle und zerebraler Blutungen) wurden in zeitlichem Zusammenhang mit Vardenafil berichtet. Die meisten Patienten, bei denen diese Ereignisse berichtet wurden, hatten bereits bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren. Es ist jedoch nicht endgültig feststellbar, ob diese Ereignisse in direktem Zusammenhang mit diesen Risikofaktoren, Vardenafil, sexueller Aktivität oder einer Kombination dieser oder anderer Faktoren stehen.

Die Behandlung einer erektilen Dysfunktion mit Arzneimitteln muss dann mit Vorsicht erfolgen, wenn anatomische Missbildungen des Penis (wie Angulation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder die Peyronie-Krankheit) vorliegen, sowie bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (wie Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie).

Es liegen keine Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von VARDENARISTO Filmtabletten in Kombination mit Vardenafil Schmelztabletten oder anderen Behandlungen einer erektilen Dysfunktion vor. Die Anwendung solcher Kombinationen wird daher nicht empfohlen.

Die Verträglichkeit der Maximaldosis von 20 mg kann bei älteren Patienten (≥65 Jahre) geringer sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von Alpha-Rezeptorenblockern
Die gleichzeitige Anwendung von Alpha-Rezeptorenblockern und Vardenafil kann bei einigen Patienten zu einer unerwünscht starken Blutdrucksenkung führen, da beide Arzneimittel gefäßerweiternd wirken. Eine Begleitbehandlung mit Vardenafil sollte nur begonnen werden, wenn der Patient stabil auf die Alpha-Rezeptorenblocker-Therapie eingestellt ist. Bei den Patienten, die stabil auf Alpha-Rezeptorenblocker-Therapie eingestellt sind, sollte Vardenafil mit der niedrigsten empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg Filmtabletten begonnen werden. Vardenafil kann zu jeder Zeit mit Tamsulosin oder mit Alfuzosin angewandt werden. Bei anderen Alpha-Rezeptorenblockern sollte ein zeitlicher Abstand der Gabe berücksichtigt werden, wenn Vardenafil als Begleitbehandlung verordnet wird (siehe Abschnitt 4.5). Bei den Patienten, die schon eine optimierte Dosis Vardenafil einnehmen, sollte die Alpha-Rezeptorenblocker-Therapie mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Die schrittweise Erhöhung der Alpha-Rezeptorenblocker-Dosis kann bei Patienten, die Vardenafil einnehmen, mit einer weiteren Blutdrucksenkung einhergehen.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie zum Beispiel Itraconazol und Ketoconazol (orale Darreichungsform) sollte vermieden werden, da bei Kombination dieser Arzneimittel sehr hohe Plasmakonzentrationen von Vardenafil erreicht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin und Clarithromycin kann eine Dosisanpassung von Vardenafil notwendig sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Grapefruit oder Grapefruitsaft ist ein Anstieg der Vardenafil-Plasmakonzentrationen zu erwarten. Daher muss diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkung auf das QTc-Intervall
Orale Einmalgaben von 10 mg und 80 mg Vardenafil führten im Mittel zu Verlängerungen des QTc-Intervalls um 8 msec resp. 10 msec. Einmalgaben von 10 mg Vardenafil, die gleichzeitig mit 400 mg Gatifloxacin, einem Wirkstoff mit vergleichbarer Wirkung auf QT, eingenommen wurden, führten zu einer additiven Wirkung auf QTc von 4 msec im Vergleich zu den Wirkungen der einzelnenWirkstoffe. Die klinische Relevanz dieser QT-Änderungen ist unbekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt und kann nicht für alle Patienten unter allen Bedingungen verallgemeinert werden, da dies von den individuellen Risikofaktoren sowie der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten zu einem gegebenen Zeitpunkt abhängt. Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern können, einschließlich Vardenafil, sollten bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren, zum Beispiel Hypokaliämie, angeborener QT-Verlängerung, gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Procainamid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) möglichst vermieden werden.

Schwerere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen
Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Vardenafil-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Vardenafil sofort abgesetzt werden und darf von diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder eingenommen werden.

Wirkung auf das Sehvermögen
Sehstörungen, einschließlich zentraler seröser Chorioretinopathie (ZSCR), und Fälle von nicht-arteriitischer ischämischer Optikusneuropathie (NAION) sind in Zusammenhang mit der Einnahme von VARDENARISTO und anderen PDE5-Hemmern beobachtet worden. Auswertungen von Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko von akuter NAION bei Männern mit erektiler Dysfunktion nach Einnahme von PDE5-Inhibitoren wie Vardenafil, Tadalafil und Sildenafil hin (siehe Abschnitt 4.8). Da dies alle Patienten, die Vardenafil einnehmen, betreffen könnte, müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung VARDENARISTO absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkung auf Blutungen
In-vitro-Studien an menschlichen Thrombozyten haben Hinweise darauf erbracht, dass Vardenafil keine eigenständigen antiaggregatorischen Eigenschaften zeigt, aber bei hohen Konzentrationen (oberhalb des therapeutischen Bereichs) die antiaggregatorische Wirkung des Stickstoffmonoxid-Donators Nitroprussid-Natrium verstärkt. Beim Menschen hat weder die alleinige Anwendung von Vardenafil noch die Kombination mit Acetylsalicylsäure einen Effekt auf die Blutungszeit (siehe Abschnitt 4.5). Es liegen keine Daten über die Unbedenklichkeit der Verabreichung von Vardenafil an Patienten mit Blutungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte Vardenafil von diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Vardenafil

In-vitro-Studien
Vardenafil wird hauptsächlich in der Leber durch das Cytochrom P450(CYP)-Isoenzym 3A4 mit geringer Beteiligung der CYP-3A5- und CYP2C-Isoenzyme metabolisiert. Inhibitoren dieser Isoenzyme können daher die Vardenafil-Clearance vermindern.

In-vivo-Studien
Die gleichzeitige Anwendung des HIV-Protease-Hemmstoffs Indinavir (3-mal täglich 800 mg), eines starken CYP3A4-Inhibitors, mit Vardenafil (10 mg Filmtabletten) bewirkte eine 16-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 7-fache Steigerung der Vardenafil-C_{max}. Nach 24 Stunden waren die Vardenafil-Plasmaspiegel wieder auf ungefähr 4 % der maximalen Vardenafil-Plasmaspiegel (C_{max}) gesunken.

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (2-mal täglich 600 mg) und Vardenafil 5 mg führte zu einem 13-fachen Anstieg der Vardenafil-C_{max} und einer 49-fachen Steigerung der Vardenafil-AUC_{0-24}. Diese Wechselwirkung ist eine Folge der Blockierung der hepatischen Metabolisierung von Vardenafil durch Ritonavir, einen hochpotenten CYP3A4-Inhibitor, der gleichzeitig CYP2C9 hemmt. Ritonavir verlängert die Halbwertszeit von Vardenafil signifikant auf 25,7 Stunden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (200 mg), einem starken CYP3A4-Inhibitor mit Vardenafil (5 mg) bewirkte eine 10-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 4-fache Steigerung der Vardenafil-C_{max} (siehe Abschnitt 4.4).

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht durchgeführt wurden, ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung anderer starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Itraconazol) Vardenafil-Plasmaspiegel in vergleichbarer Höhe bewirken wie unter Anwendung mit Ketoconazol. Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie zum Beispiel Itraconazol und Ketoconazol (orale Anwendung) sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei Männern über 75 Jahre ist die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit Itraconazol oder Ketoconazol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (3-mal täglich 500 mg), einem CYP-3A4-Inhibitor, und Vardenafil (5 mg) bewirkte eine 4-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 3-fache Steigerung der Vardenafil-C_{max}. Obwohl eine spezifische Interaktionsstudie nicht durchgeführt wurde, ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung mit Clarithromycin zu vergleichbaren Wirkungen auf Vardenafil-AUC und C_{max} führen würde. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor wie Erythromycin oder Clarithromycin kann eine Anpassung der Vardenafil-Dosis notwendig sein (siehe Abschnitte 4.2

und 4.4). Cimetidin (2-mal täglich 400 mg), ein unspezifischer Cytochrom-P450-Inhibitor, zeigte bei gleichzeitiger Anwendung von Vardenafil (20 mg) bei gesunden Probanden keinen Effekt auf die Vardenafil-AUC und -C_{max}.

Grapefruitsaft kann als schwacher Hemmstoff des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand eine geringe Steigerung des Vardenafil-Plasmaspiegels bewirken (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Vardenafil (20 mg) wurde durch die gleichzeitige Anwendung des H_2-Antagonisten Ranitidin (2-mal täglich 150 mg), Digoxin, Warfarin, Glibenclamid, Alkohol (mittlerer maximaler Blut-Alkohol-Spiegel von 73 mg/dl) oder die Einmalgabe von Antacida (Magnesiumhydroxid/Aluminiumhydroxid) nicht beeinflusst.

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht für alle Arzneimittel durchgeführt wurden, erbrachte die Analyse pharmakokinetischer Daten keine Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von folgenden Arzneimitteln: Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmern, Betablockern, schwachen CYP3A4-Inhibitoren, Diuretika und Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes (Sulfonylharnstoff und Metformin).

Wirkungen von Vardenafil auf andere Arzneimittel
Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen von Vardenafil mit nicht-spezifischen Phosphodiesterasehemmern wie Theophyllin oder Dipyridamol vor.

In-vivo-Studien
In einer Studie an 18 gesunden männlichen Probanden wurde keine Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von sublingual gegebenem Nitroglycerin (0,4 mg) bei Einnahme von Vardenafil (10 mg) in unterschiedlichen Abständen (1 – 24 Stunden) vor der Anwendung von Nitroglycerin beobachtet. Vardenafil 20 mg Filmtabletten verstärkte bei gesunden Probanden mittleren Alters die blutdrucksenkende Wirkung von sublingual gegebenem Nitroglycerin (0,4 mg), wenn dieses 1 Stunde und 4 Stunden nach Einnahme von Vardenafil angewandt wurde. Wenn Nitroglycerin 24 Stunden nach einer Einmaldosis von 20 mg Vardenafil Filmtabletten verabreicht wurde, war kein Effekt auf den Blutdruck zu beobachten. Es liegen jedoch keine Informationen über eine mögliche Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von Nitraten und Vardenafil bei Patienten vor, daher ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicorandil ist ein Wirkstoff, der gleichzeitig als Kaliumkanalöffner und als Nitrat wirkt. Auf Grund der Nitratkomponente besteht die Möglichkeit einer schwerwiegenden Wechselwirkung mit Vardenafil.

Da eine Alpha-Rezeptorenblocker-Monotherapie zu einer ausgeprägten Blutdrucksenkung, speziell zu orthostatischer Hypotonie und Synkope, führen kann, wurden Interaktionsstudien mit Vardenafil durchgeführt. In zwei Interaktionsstudien mit gesunden Probanden, bei denen normale Blutdruckwerte vorlagen, wurde nach forcierter Titration auf hohe Dosen des Alpha-Rezeptorenblockers Tamsulosin oder Terazosin bei gleichzeitiger Verabreichung mit Vardenafil von einer signifikanten Anzahl der Probanden über Hypotonie (in einigen Fällen über eine symptomatische Hypotonie) berichtet. Bei mit Terazosin behandelten Probanden wurde eine Hypotonie häufiger bei gleichzeitiger Gabe von Vardenafil und Terazosin beobachtet, als wenn ein Zeitintervall von 6 Stunden zwischen der Gabe lag.

Auf Basis der Ergebnisse von mit Vardenafil durchgeführten Interaktionsstudien bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) und stabiler Tamsulosin-, Terazosin- oder Alfuzosin-Therapie ergibt sich:

– Wenn Vardenafil (Filmtabletten) in einer Dosierung von 5, 10 oder 20 mg im Rahmen einer stabilen Tamsulosin-Therapie angewandt wurde, trat keine symptomatische Blutdrucksenkung auf, obwohl 3/21 mit Tamsulosin behandelten Patienten vorübergehend einen systolischen Blutdruck (im Stehen) von kleiner als 85 mmHg aufwiesen.
– Wenn Vardenafil 5 mg (Filmtabletten) gleichzeitig mit Terazosin 5 oder 10 mg gegeben wurde, kam es bei einem von 21 Patienten zu einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie. Es wurde keine Hypotonie beobachtet, wenn die Gabe von Vardenafil 5 mg und Terazosin in einem zeitlichen Abstand von 6 Stunden erfolgte.
– Wenn Vardenafil (Filmtabletten) in einer Dosierung von 5 oder 10 mg im Rahmen einer stabilen Alfuzosin-Therapie angewendet wurde, trat keine symptomatische Blutdrucksenkung gegenüber Placebo auf.

Deshalb sollte eine Begleitbehandlung nur begonnen werden, wenn der Patient stabil auf die Alpha-Rezeptorenblocker-Therapie eingestellt ist. Bei den Patienten, die stabil auf Alpha-Rezeptorenblocker-Therapie eingestellt sind, sollte Vardenafil mit der niedrigsten empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg begonnen werden. VARDENARISTO kann zu jeder Zeit mit Tamsulosin oder mit Alfuzosin angewandt werden. Bei anderen Alpha-Rezeptorenblockern sollte ein zeitlicher Abstand der Gabe berücksichtigt werden, wenn Vardenafil als Begleitbehandlung verordnet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vardenafil (20 mg Filmtabletten) mit Warfarin (25 mg), das durch CYP2C9 verstoffwechselt wird, oder Digoxin (0,375 mg) konnten keine signifikanten Wechselwirkungen gezeigt werden. Die relative Bioverfügbarkeit von Glibenclamid (3,5 mg) wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil (20 mg) nicht beeinflusst. In einer gezielten Studie erhielten Hypertoniker Vardenafil (20 mg) zusammen mit verzögert freisetzendem Nifedipin (30 mg oder 60 mg). Es zeigte sich eine zusätzliche Senkung des Blutdruckes in Rückenlage um systolisch 6 mmHg und diastolisch um 5 mmHg, begleitet von einem Herzfrequenzanstieg um 4 Schläge/min.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vardenafil (20 mg Filmtabletten) und Alkohol (mittlerer maximaler Blut-Alkohol-Spiegel von 73 mg/dl) wurden die Wirkung von Alkohol auf Blutdruck und Herzfrequenz nicht verstärkt und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Vardenafil nicht verändert.

Die durch Acetylsalicylsäure (2-mal täglich 81 mg) bewirkte Verlängerung der Blutungszeit wurde durch Vardenafil (10 mg) nicht gesteigert.

Riociguat
Präklinische Studien zeigten einen additiven Effekt auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte sich, dass Riociguat den hypotensiven Effekt von PDE5-Hemmern verstärkt. Es gab keinen Hinweis auf einen positiven klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Verwendung von Riociguat mit PDE5-Hemmern, inklusive Vardenafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Behandlung von Frauen ist VARDENARISTO nicht indiziert. Es gibt keine Studien mit Vardenafil bei Schwangeren. Es liegen keine Fertilitätsdaten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Da in klinischen Studien mit Vardenafil über Schwindel und Sehstörungen berichtet wurde, müssen die Patienten darauf achten, wie sie auf die Einnahme von VARDENARISTO reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die in klinischen Studien zu Vardenafil Filmtabletten berichteten Nebenwirkungen waren überwiegend vorübergehender und leichter bis mäßiger Natur. Die häufigste, bei ≥ 10 % der Patienten aufgetretene Nebenwirkung ist Kopfschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA Häufigkeitskonvention aufgeführt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Siehe Tabelle auf Seite 4

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen
Penisblutung, Hämatospermie und Hämaturie wurden bei der Anwendung aller PDE5-

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Konjunktivitis	
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Ödeme und Angioödem	allergische Reaktionen	
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörungen	Angstgefühle	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Somnolenz, Parästhesien und Dysästhesien	Synkope, zerebrale Krämpfe, Amnesie, vorübergehende ischämische Attacke	zerebrale Blutung
Augenerkrankungen			visuelle Störungen, okuläre Hyperämie, Farbensehen, Augenschmerzen und Augenbeschwerden, Photophobie	Anstieg des Augeninnendrucks, vermehrte Tränenbildung	nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie, Störungen des Visus zentrale seröse Chorioretinopathie (ZSCR) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Schwindel		plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit
Herzerkrankungen			Palpitationen, Tachykardie	Myokardinfarkt, ventrikuläre Tachyarrhythmien, Angina pectoris	plötzlicher Tod
Gefäßerkrankungen		Flush		Hypertonie, Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		verstopfte Nase	Dyspnoe, Nasennebenhöhlenverstopfung	Nasenbluten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Dyspepsie	Gastroösophageale Refluxerkrankung, Gastritis, gastrointestinale und abdominelle Schmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Mundtrockenheit		
Leber- und Gallenerkrankungen			Transaminasenanstieg	Anstieg des Gamma-glutamyltranspeptidase-Wertes	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Erythem, Exanthem	Photosensibilität	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen, Anstieg der Kreatinphosphokinase, Muskelschmerzen, verstärkter Muskeltonus und Krämpfe		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Anstieg von Erektionen	Priapismus	Penisblutung, Hämatospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Unwohlsein	Brustschmerzen	

Hemmer einschließlich Vardenafil in klinischen Studien und spontanen Post-Marketing-Berichten gemeldet.

Mit der Dosierung von 20 mg Vardenafil Filmtabletten traten bei älteren Patienten (≥65 Jahre) häufiger Kopfschmerzen (16,2 % im Vergleich zu 11,8 %) und Schwindel (3,7 % im Vergleich zu 0,7 %) auf als bei jüngeren Patienten (<65 Jahre). Im Allgemeinen hat sich gezeigt, dass die Inzidenz von Nebenwirkungen (hauptsächlich „Schwindel") bei Patienten mit bekannter Hypertonie etwas höher ist.

Tartrazin (E 102) und Gelborange S (E 110) können allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Studien an gesunden Probanden wurden Einmaldosen bis zu einschließlich 80 mg Vardenafil (Filmtabletten) pro Tag ohne schwerwiegende Nebenwirkungen vertragen.

Bei Einnahme von Vardenafil in höherer Dosis und häufiger als empfohlen (2-mal täglich 40 mg Filmtabletten) wurden starke Rückenschmerzen berichtet. Dies war nicht verbunden mit toxischen Wirkungen auf Muskeln und Nervensystem.

In Fällen einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden. Da Vardenafil in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist und nicht wesentlich renal eliminiert wird, ist durch eine Dialyse keine Beschleunigung der Clearance zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei erektiler Dysfunktion, ATC-Code: G04BE09.

Vardenafil ist eine orale Behandlung zur Verbesserung der erektilen Funktion bei Männern mit erektiler Dysfunktion. Liegt eine sexuelle Stimulation vor, wird die gestörte Erektionsfähigkeit durch eine Steigerung des Bluteinstroms in den Penis wiederhergestellt.

Die Erektion des Penis basiert auf einem haemodynamischen Prozess. Während der sexuellen Stimulation erfolgt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), dass das Enzym Guanylatcyclase aktiviert, was zu erhöhten Spiegeln an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) im Corpus cavernosum führt. Daraus resultiert eine Relaxation der glatten Muskulatur, wodurch ein gesteigerter Bluteinstrom in den Penis ermöglicht wird. Der cGMP-Spiegel wird über die Syntheserate durch Guanylatcyclase und über die Abbaurate durch cGMP-hydrolysierende Phosphodiesterasen (PDEs) geregelt.

Vardenafil ist ein starker und selektiver Hemmstoff der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5), der wichtigsten PDE im menschlichen Corpus cavernosum. Vardenafil verstärkt den Effekt des endogenen Stickstoffmonoxids im Corpus cavernosum beträchtlich, indem es PDE5 hemmt. Wenn als Reaktion auf sexuelle Stimulation Stickstoffmonoxid freigesetzt wird, bewirkt die PDE5-Hemmung durch Vardenafil erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus cavernosum. Daher ist eine sexuelle Stimulation nötig, damit Vardenafil den beabsichtigten günstigen therapeutischen Effekt entwickeln kann.

In-vitro-Studien zeigten, dass Vardenafil stärker auf PDE5 wirkt als auf andere bekannte Phosphodiesterasen (>15-fach gegenüber PDE6, >130-fach gegenüber PDE1, >300-fach gegenüber PDE11 und >1.000-fach gegenüber PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 und PDE10).

Eine Untersuchung mittels Penis-Plethysmographie (RigiScan) zeigte, dass bereits 15 Minuten nach Einnahme von 20 mg Vardenafil bei einigen Patienten für einen Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen (60%ige Rigidität an der Peniswurzel, gemessen mit RigiScan) erreicht wurden.
Im Allgemeinen trat eine signifikante Wirkung von Vardenafil im Vergleich zu Placebo innerhalb von 25 Minuten nach Einnahme ein.

Vardenafil bewirkt eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung, die in der Mehrzahl der Fälle keine klinischen relevanten Wirkungen zur Folge hat. Im Vergleich zu Placebo betrug die mittlere maximale systolische Blutdrucksenkung in Rückenlage nach Gabe von 20 mg Vardenafil 6,9 mmHg und nach Gabe von 40 mg Vardenafil 4,3 mmHg. Diese Effekte spiegeln die vasodilatatorischen Wirkungen von PDE5-Inhibitoren wider und werden wahrscheinlich durch erhöhte cGMP-Spiegel in den glatten Gefäßmuskelzellen verursacht. Orale Einmal- sowie Mehrfachgaben von bis zu 40 mg Vardenafil führten bei männlichen Probanden nicht zu klinisch relevanten EKG-Veränderungen.

In einer doppelblinden, randomisierten Crossover-Studie mit 59 gesunden Männern wurde die Wirkung einer Einmalgabe von Vardenafil (10 mg und 80 mg), Sildenafil (50 mg und 400 mg) und Placebo auf das QT-Intervall untersucht. Moxifloxacin (400 mg) wurde als aktive Kontrolle eingesetzt. Die Wirkung auf das QT-Intervall wurde 1 Stunde nach der Einnahme bestimmt (mittlere t_{max} für Vardenafil). Primäres Ziel dieser Studie war es, einen Effekt einer Einzelgabe von 80 mg Vardenafil auf das QT-Intervall von mehr als 10 msec im Vergleich zu Placebo auszuschließen (d. h. das Fehlen eines Effektes zu zeigen); bestimmt wurde die Änderung des mit der Fridericia-Korrekturformel (QTcF = QT/RR1/3) ermittelten Wertes 1 Stunde nach Einnahme im Vergleich zum Ausgangswert.
Die Ergebnisse zeigten 1 Stunde nach Einnahme von 10 mg bzw. 80 mg Vardenafil im Vergleich zu Placebo eine QTc-Verlängerung (Fridericia) um 8 msec (90 % KI: 6 – 9) bzw. 10 msec (90 % KI: 8 – 11) und eine QTci-Verlängerung um 4 msec (90 % KI: 3 – 6) bzw. 6 msec (90 % KI: 4 – 7). Zum Zeitpunkt t_{max} lag ausschließlich der mittlere QTcF-Wert nach Gabe von 80 mg Vardenafil außerhalb der in der Studie definierten Grenzen (im Mittel 10 msec, 90 % KI: 8 – 11). Nach Anwendung der individuellen Korrekturformel lag kein Wert außerhalb der Grenzen.

In einer separaten, nach Markteinführung durchgeführten Studie an 44 gesunden Personen, wurden Einmalgaben von 10 mg Vardenafil oder 50 mg Sildenafil zusammen mit 400 mg Gatifloxacin, einem Präparat mit vergleichbarer Wirkung auf die QT-Zeit, eingenommen. Beide Präparate, Vardenafil und Sildenafil, zeigten einen Anstieg des Fridericia-Effekts auf QTc von 4 msec (Vardenafil) und 5 msec (Sildenafil) im Vergleich zu den Wirkungen dieser Präparate alleine. Die klinische Relevanz dieser Änderungen der QT-Zeit ist unbekannt.

Weitere Informationen zu klinischen Studien mit Vardenafil 10 mg Schmelztabletten
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vardenafil 10 mg Schmelztabletten wurde separat in zwei Studien zu 701 randomisierten Patienten mit erektiler Dysfunktion, die bis zu 12 Wochen lang behandelt wurden, bei einem breiten Patientenspektrum nachgewiesen. Die Verteilung der Patienten auf vorab definierte Untergruppen umfasste ältere Patienten (51 %) sowie Patienten mit einem Diabetes mellitus (29 %), einer Dyslipidämie (39 %) oder einer Hypertonie (40 %) in der Vorgeschichte.

In den gepoolten Daten der beiden Studien zu Vardenafil 10 mg Schmelztabletten waren die Punktwerte in der IIEF-EF-Domäne unter Vardenafil 10 mg Schmelztabletten signifikant höher als unter Placebo.

In den klinischen Studien gelang bei 71 % aller Koitus-Versuche eine erfolgreiche Penetration gegenüber 44 % aller Versuche in der Placebogruppe. Diese Ergebnisse spiegelten sich auch in den Untergruppen, bei älteren Patienten (65 % aller Koitus-Versuche mit erfolgreicher Penetration), bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte (63 %), bei Patienten mit Dyslipidämie in der Vorgeschichte (66 %) und bei Patienten mit Hypertonie wider (70 %).

In Bezug auf eine Aufrechterhaltung der Erektion waren unter Vardenafil 10 mg Schmelztabletten etwa 63 % aller angegebenen Koitus-Versuche erfolgreich im Vergleich zu etwa 26 % aller Versuche in der Placebokontrollgruppe. In den vorab definierten Untergruppen waren 57 % (ältere Patienten), 56 % (Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte), 59 % (Patienten mit Dyslipidämie in der Vorgeschichte) und 60 % (Patienten mit Hypertonie in der Vorgeschichte) aller genannten Koitus-Versuche unter Vardenafil 10 mg Schmelztabletten im Hinblick auf eine Aufrechterhaltung der Erektion erfolgreich.

Weitere Informationen über klinische Studien
Vardenafil wurde in klinischen Studien mehr als 17.000 Männern mit erektiler Dysfunktion (ED) im Alter von 18 – 89 Jahren, von denen viele multiple Begleiterkrankungen aufwiesen, verabreicht. Mehr als 2.500 Patienten wurden 6 Monate oder länger mit Vardenafil behandelt. Von diesen wurden 900 Patienten ein Jahr oder länger therapiert.

Die folgenden Patientengruppen waren vertreten: Ältere (22 %), Patienten mit Bluthochdruck (35 %), mit Diabetes mellitus (29 %), mit koronarer Herzkrankheit und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (7 %), mit chronischen Lungenerkrankungen (5 %), mit Hyperlipidämie (22 %), mit Depressionen (5 %) und mit radikaler Prostatektomie (9 %). Die folgenden Gruppen waren unterrepräsentiert: Ältere über 75 Jahre (2,4 %) und Patienten mit bestimmten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden keine Studien durchgeführt an Patienten mit ZNS-Erkrankungen (ausgenommen Rückenmarkverletzungen), an Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, an Patienten nach Beckenoperation (ausgenommen nervenerhalten-

der Prostatektomie) oder Beckentrauma oder nach Bestrahlungstherapie, an Patienten mit einem verminderten sexuellen Bedürfnis oder an Patienten mit anatomischen Missbildungen des Penis.

In allen relevanten Studien führte die Behandlung mit Vardenafil (Filmtabletten) im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zu einer Verbesserung der erektilen Funktion. Bei der kleinen Anzahl von Patienten, die bis zu vier bis fünf Stunden nach der Einnahme versuchten, den Geschlechtsverkehr zu vollziehen, war die Erfolgsrate für die Penetration und das Aufrechterhalten der Erektion im Vergleich zu Placebo durchweg größer.

In Studien mit festgelegter Dosierung (Filmtabletten) und einer Dauer von 3 Monaten in einer breiten Population von Männern mit erektiler Dysfunktion berichteten 68 % der mit 5 mg behandelten Männer, 76 % der mit 10 mg behandelten Männer und 80 % der mit 20 mg behandelten Männer über eine erfolgreiche Penetration (SEP 2) verglichen mit 49 % unter Placebogabe. In dieser breiten Population wurde die Fähigkeit zum Aufrechterhalten der Erektion (SEP 3) mit 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) und 65 % (20 mg) im Vergleich zu 29 % unter Placebo angegeben.

Anhand gepoolter Daten der größeren Wirksamkeitsstudien war der Anteil an Patienten, die nach Anwendung von Vardenafil über eine erfolgreiche Penetration berichteten, wie folgt: Männer mit psychogener erektiler Dysfunktion (77 – 87 %), mit gemischter Ätiologie der erektilen Dysfunktion (69 – 83 %), mit organisch bedingter erektiler Dysfunktion (64 – 75 %), Ältere (52 – 75 %), Männer mit koronarer Herzkrankheit (70 – 73 %), mit Hyperlipidämie (62 – 73 %), mit chronischen Lungenerkrankungen (74 – 78 %), mit Depressionen (59 – 69 %) und Patienten, die gleichzeitig mit Antihypertensiva behandelt wurden (62 – 73 %).

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus verbesserte Vardenafil bei einer Dosierung von 10 mg und 20 mg die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer für die 10 mg Vardenafil-Dosis 61 % bzw. 49 % und für die 20 mg Vardenafil-Dosis 64 % bzw. 54 %, verglichen mit 36 % bzw. 23 % unter Placebo.

In einer klinischen Studie mit Patienten nach einer Prostatektomie verbesserte Vardenafil bei einer Dosierung von 10 mg und 20 mg die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer für die 10 mg Vardenafil-Dosis 47 % bzw. 37 % und für die 20 mg Vardenafil-Dosis 48 % bzw. 34 %, verglichen mit 22 % bzw. 10 % unter Placebo.

In einer klinischen Studie mit flexibler Dosierung bei Patienten mit Rückenmarkverletzungen verbesserte Vardenafil die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Zahl der Patienten, die eine normale erektile Funktion (IIEF-Domain-Score >26) wieder erlangten, betrug 53 % nach Vardenafil-Behandlung, verglichen mit 9 % unter Placebo. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer 76 % bzw. 59 % unter Vardenafil, verglichen mit 41 % bzw. 22 % unter Placebo; diese Ergebnisse waren klinisch und statistisch signifikant ($p < 0{,}001$).

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vardenafil wurde in Langzeitstudien bestätigt.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Vardenafil enthält eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der erektilen Dysfunktion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bioäquivalenzstudien zeigten, dass Vardenafil 10 mg Schmelztabletten und Vardenafil 10 mg Filmtabletten nicht bioäquivalent sind; daher sollte die Formulierung als Schmelztablette nicht als Äquivalent zu Vardenafil 10 mg Filmtabletten eingesetzt werden.

Resorption
Vardenafil in Vardenafil Filmtabletten wird schnell resorbiert – bei einigen Männern wurden bereits 15 Minuten nach Einnahme maximale Plasmaspiegel beobachtet. In 90 % der Fälle werden jedoch nach oraler Gabe im nüchternen Zustand maximale Plasmaspiegel innerhalb von 30 bis 120 Minuten (Mittel: 60 Minuten) erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 15 %. Nach oraler Einnahme von Vardenafil nehmen AUC und C_{max} fast dosisproportional über den empfohlenen Dosisbereich (5 bis 20 mg) zu.

Bei Einnahme von Vardenafil Filmtabletten zusammen mit einer sehr fettreichen Mahlzeit (Fettgehalt: 57 %) ist die Resorptionsgeschwindigkeit reduziert, die t_{max} verlängert sich im Mittel um 1 Stunde und C_{max} ist im Mittel um 20 % verringert. Die Vardenafil-AUC wird nicht beeinflusst. Im Vergleich zur Nüchterneinnahme bleiben bei Einnahme von Vardenafil nach einer Mahlzeit mit 30 % Fettgehalt Resorptionsrate und Resorptionsausmaß von Vardenafil (t_{max}, C_{max} und AUC) unverändert.

Vardenafil wird nach Gabe von Vardenafil 10 mg Schmelztabletten ohne Wasser schnell resorbiert. Die mediane Zeit bis zum Erreichen von C_{max} variierte zwischen 45 und 90 Minuten und fiel gegenüber den Filmtabletten ähnlich oder leicht verzögert (um 8 bis 45 Minuten) aus. Die mittlere Vardenafil AUC war unter den 10 mg Schmelztabletten wegen der lokalen Resorption einer geringen Arzneimittelmenge in der Mundhöhle gegenüber den Filmtabletten um 21 bis 29 % (Patienten mit erektiler Dysfunktion mittleren und höheren Alters) oder um 44 % (junge gesunde Probanden) erhöht. Es war kein einheitlicher Unterschied in der mittleren C_{max} zwischen den Schmelztabletten und den Filmtabletten erkennbar.

Die Einnahme von Vardenafil 10 mg Schmelztabletten zu einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt hatte keinen Einfluss auf die AUC und t_{max} von Vardenafil, während die C_{max} von Vardenafil nach Nahrungsaufnahme um 35 % verringert war. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse können Vardenafil 10 mg Schmelztabletten mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Wenn Vardenafil 10 mg Schmelztabletten mit Wasser eingenommen werden, ist die AUC um 29 % reduziert, die C_{max} bleibt unverändert und die mediane t_{max} ist gegenüber der Einnahme ohne Wasser um 60 Minuten verkürzt. Vardenafil 10 mg Schmelztabletten müssen ohne Flüssigkeit eingenommen werden.

Verteilung
Das mittlere Verteilungsvolumen von Vardenafil im Steady State beträgt 208 l, was auf eine Verteilung in die Gewebe hinweist.

Vardenafil und sein wichtigster im Blutkreislauf zirkulierender Metabolit (M1) sind beide stark an Plasmaproteine gebunden (zu rund 95 % für Vardenafil oder M1). Die Proteinbindung ist sowohl für Vardenafil als auch für M1 unabhängig von der Gesamtkonzentration des Arzneimittels.
Bei gesunden Probanden wurden 90 Minuten nach Anwendung von Vardenafil weniger als 0,00012 % der verabreichten Menge im Sperma gefunden.

Biotransformation
Vardenafil in Filmtabletten wird überwiegend in der Leber durch das Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 3A4 sowie anteilig durch die CYP3A5- und CYP2C-Isoenzyme metabolisiert.

Der beim Menschen wichtigste zirkulierende Metabolit (M1) resultiert aus Deethylierung von Vardenafil und unterliegt einer weiteren Metabolisierung mit einer Plasmahalbwertszeit von etwa 4 Stunden. Anteile von M1 finden sich als Glukuronid im Blutkreislauf. Das Profil der Phosphodiesterase-Selektivität des Metaboliten M1 ist ähnlich dem von Vardenafil und weist *in vitro* eine Hemmwirkung für PDE5 auf, die rund 28 % derjenigen von Vardenafil beträgt und zu etwa 7 % zur Wirksamkeit beiträgt.

Die mittlere terminale Halbwertzeit von Vardenafil betrug bei mit Vardenafil 10 mg Schmelztabletten behandelten Patienten 4 bis 6 Stunden. Die Eliminationshalbwertzeit des Metaboliten M1 beträgt 3 bis 5 Stunden, vergleichbar mit der Muttersubstanz.

Elimination
Die Gesamtkörperclearance von Vardenafil beträgt 56 l/h mit einer daraus resultierenden terminalen Halbwertszeit von etwa 4 bis 5 Stunden. Nach oraler Anwendung wird Vardenafil nach Metabolisierung überwiegend über die Fäzes (rund 91 – 95 % der

verabreichten Dosis) und in geringerem Maß renal (rund 2 – 6 % der verabreichten Dosis) ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten im Vergleich zu jüngeren Probanden (18 – 45 Jahre) eine herabgesetzte hepatische Vardenafil-Clearance. Ältere Männer zeigten bei der Einnahme von Vardenafil Filmtabletten durchschnittlich eine um 52 % höhere AUC und eine um 34 % höhere C_{max} als jüngere Männer (siehe Abschnitt 4.2).

Bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) fielen die AUC und C_{max} von Vardenafil nach Einnahme von Vardenafil Schmelztabletten um 31 bis 39 % bzw. um 16 bis 21 % höher aus als bei Patienten im Alter von 45 Jahren und darunter. Nach einmal täglicher Einnahme von Vardenafil 10 mg Schmelztabletten über 10 Tage wurde bei Patienten im Alter von 45 Jahren und darunter oder 65 Jahren und darüber keine Akkumulation von Vardenafil im Plasma beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 – 80 ml/min) war die Pharmakokinetik von Vardenafil vergleichbar mit der Kontrollgruppe aus Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) waren verglichen mit Probanden mit normaler Nierenfunktion die mittlere AUC um 21 % erhöht und die mittlere C_{max} um 23 % erniedrigt. Zwischen Kreatinin-Clearance und Vardenafil-Exposition (AUC und C_{max}) wurde keine statistisch signifikante Korrelation beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei dialysepflichtigen Patienten wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A und B) war die Clearance von Vardenafil proportional zum Grad der Leberfunktionsstörung herabgesetzt. Im Vergleich mit gesunden Probanden waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) die mittlere AUC und C_{max} um 17 % bzw. 22 % erhöht. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B) waren im Vergleich mit gesunden Probanden mittlere AUC und C_{max} um 160 % bzw. 133 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Zusätzliche Information

In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Effekte von Vardenafil auf P-Glycoprotein-Substrate sensitiver als Digoxin nicht ausgeschlossen werden können. Dabigatranetexilat ist ein Beispiel für ein hoch-sensitives intestinales P-Glycoprotein-Substrat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (53,4 – 77,5 % Hydroxypropoxy-Gruppen) (Ph. Eur.)
Crospovidon (Typ B)
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Opadry beige 03F570025
bestehend aus:
Hypromellose (6 mPas) (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 6000 (E 1521)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Tartrazin-Aluminiumsalz (E 102)
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

10 mg und 20 mg (Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen)
3 Jahre

10 mg und 20 mg (Aluminium-PVC und Aluminium-PVC/PVdC-Blisterpackungen)
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

10 mg und 20 mg (Aluminium-Aluminium Blisterpackungen)
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

10 mg (Aluminium-PVC und Aluminium-PVC/PVdC-Blisterpackungen)
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

20 mg (Aluminium-PVC und Aluminium-PVC/PVdC-Blisterpackungen)
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

VARDENARISTO 10 mg und 20 mg Filmtabletten
Aluminium-Aluminium-, Aluminium-PVC- und Aluminium-PVC/PVdC-Blisterpackungen in Faltschachteln zu 2, 4, 8, 12, 20 und 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8 – 10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

VARDENARISTO 10 mg Filmtabletten
2200510.00.00

VARDENARISTO 20 mg Filmtabletten
2200511.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
6. April 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. Oktober 2021

10. STAND DER INFORMATION

03/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin