

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levitra 10 mg comprimidos bucodispersables.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable contiene 10 mg de vardenafilo (como hidrocloreto).

Excipientes:

7,96 mg sorbitol (E420) y 1,80 mg aspartamo (E951) por comprimido bucodispersable.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Comprimidos redondos de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. La disfunción eréctil es la incapacidad para obtener o mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria.

Para que Levitra sea efectivo, es necesaria la estimulación sexual.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Levitra 10 mg comprimidos bucodispersables no es bioequivalente a Levitra 10 mg comprimidos recubiertos con película (ver sección 5.1). La dosis máxima para Levitra comprimidos bucodispersables es 10 mg/día.

Uso en hombres adultos

Levitra 10 mg comprimidos bucodispersables se toman a demanda, aproximadamente de 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, el aumento a la dosis máxima de Levitra 20 mg comprimidos recubiertos con película deberá considerarse con precaución, teniendo en cuenta la tolerabilidad individual (ver secciones 4.4 y 4.8)

Insuficiencia hepática

Levitra 10 mg comprimidos bucodispersables no está indicado como dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Los pacientes con insuficiencia hepática leve deben iniciar tratamiento con Levitra 5 mg comprimidos recubiertos con película. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar posteriormente a Levitra 10 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película, o a Levitra 10 mg comprimidos bucodispersables.

La dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) es Levitra 10 mg en forma de comprimidos recubiertos con película (ver sección 5.2).

Levitra 10 mg comprimidos bucodispersables no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C, ver sección 4.3)

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) debe considerarse una dosis inicial de Levitra 5 mg comprimidos recubiertos con película. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar con Levitra 10 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película, o con Levitra 10 mg comprimidos bucodispersables.

Levitra comprimidos bucodispersables no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal terminal (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Levitra comprimidos bucodispersables no está indicado en menores de 18 años de edad. No existe indicación relevante para el uso de Levitra comprimidos bucodispersables en niños y adolescentes.

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos

Uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP 3A4

La dosis de vardenafilo debe ajustarse si se administran de forma concomitante con inhibidores moderados o potentes del CYP 3A4 (ver sección 4.5).

Forma de administración

Administración por vía oral.

El comprimido bucodispersable se coloca en la boca, sobre la lengua, donde se disolverá rápidamente con la saliva y se traga. Levitra comprimidos bucodispersables deben tomarse sin líquido e inmediatamente después de extraer el comprimido del blister.

Levitra comprimidos bucodispersables pueden tomarse con o sin alimento.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración concomitante de vardenafilo con nitratos o con los que liberan óxido nítrico (como el nitrito de amilo) en cualquiera de sus formas está contraindicada (ver sección 4.5 y sección 5.1).

Levitra está contraindicado en pacientes que han perdido la visión en un ojo por haber sufrido un episodio de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOAI-NA), independientemente de si este episodio estuvo relacionado o no con la toma de un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

No deben utilizarse medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres para los que no es recomendable la actividad sexual (por ejemplo, pacientes con enfermedades cardiovasculares graves, como angina de pecho inestable, o con insuficiencia cardíaca grave [New York Heart Association III ó IV]).

No se ha estudiado la seguridad de vardenafilo en los siguientes subgrupos de pacientes y por lo tanto, hasta que se disponga de información adicional, su uso está contraindicado en:

- insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C),
- insuficiencia renal terminal que requiera diálisis,
- hipotensión (presión arterial <90/50 mmHg),
- historia reciente de accidente isquémico cerebral o infarto de miocardio (en los últimos 6 meses),
- angina de pecho inestable, y enfermedades hereditarias degenerativas de la retina conocidas, tales como retinitis pigmentosa.

Está contraindicado el uso concomitante de vardenafilo con los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol e itraconazol (en su forma oral) en hombres de más de 75 años.

Está contraindicado el uso concomitante de vardenafilo con los inhibidores de la proteasa del VIH como ritonavir e indinavir, ya que son inhibidores muy potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5).

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo vardenafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es recomendable realizar una historia clínica y exploración física para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las causas subyacentes potenciales, antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe cierto grado de riesgo cardiaco asociado con la actividad sexual (ver sección 4.3). Vardenafilo tiene propiedades vasodilatadoras que dan lugar a disminuciones leves y transitorias de la presión arterial (ver sección 5.1). Pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, como por ejemplo, estenosis aórtica o estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles al efecto de los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con antecedentes que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de la combinación de Levitra comprimidos bucodispersables con Levitra comprimidos recubiertos con película o con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

La tolerabilidad de la dosis máxima de Levitra 20 mg comprimidos recubiertos con película puede ser menor en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (ver secciones 4.2 y 4.8).

Uso concomitante de alfabloqueantes

El uso concomitante de vardenafilo con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes, ya que ambos son vasodilatadores. El tratamiento concomitante con vardenafilo sólo debe iniciarse si el paciente se encuentra estabilizado con su tratamiento alfabloqueante. En los pacientes estabilizados con su tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con vardenafilo deberá iniciarse con la dosis inicial más baja recomendada de 5 mg. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra 10 mg comprimidos bucodispersables. Vardenafilo puede administrarse en cualquier momento con tamsulosina o con alfuzosina. Con los restantes alfabloqueantes, debe considerarse un intervalo de tiempo entre la tomas cuando se prescriba vardenafilo concomitantemente (ver sección 4.5). En los pacientes que ya toman una dosis optimizada de vardenafilo, el tratamiento con alfabloqueantes deberá iniciarse con la dosis más baja. El incremento progresivo de la dosis del alfabloqueante puede dar lugar a una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman vardenafilo.

Uso concomitante de inhibidores del CYP 3A4

Debe evitarse la administración conjunta de vardenafilo con inhibidores potentes del CYP 3A4 tales como itraconazol y ketoconazol (forma oral), ya que al combinar estos medicamentos se alcanzan concentraciones plasmáticas muy altas de vardenafilo (ver sección 4.3 y sección 4.5).

Puede ser necesario ajustar la dosis de vardenafilo en caso de administración conjunta con inhibidores moderados del CYP 3A4, como por ejemplo, eritromicina o claritromicina (ver sección 4.2 y sección 4.5).

Tomar pomelo o zumo de pomelo con vardenafilo puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas del fármaco, por lo que debe evitarse esta combinación (ver sección 4.5).

Efectos en el intervalo QTc

Se ha demostrado que dosis únicas de 10 mg y 80 mg de vardenafilo por vía oral prolongan el intervalo QTc en una media de 8 mseg y 10 mseg, respectivamente. Por otro lado, la administración concomitante de dosis únicas de 10 mg de vardenafilo con 400 mg de gatifloxacino, una sustancia activa con efecto comparable sobre el intervalo QTc, mostró un efecto aditivo sobre el intervalo QTc de 4 mseg, en comparación con la administración en monoterapia. Se desconoce el impacto clínico de estos cambios en el intervalo QT (ver sección 5.1).

Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo y no puede generalizarse a todo tipo de pacientes en cualquier circunstancia, ya que dependerá de los factores de riesgo y susceptibilidad individual que pueden presentarse en un determinado paciente en un momento dado. Es importante evitar la administración de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc, como vardenafilo, en pacientes con factores de riesgo importantes, como por ejemplo, hipopotasemia, prolongación congénita del intervalo QT, administración concomitante de medicamentos antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol).

Efectos en la visión

Se han notificado alteraciones de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOAI-NA) relacionados con la toma de Levitra y otros inhibidores de la PDE5. El paciente debe ser advertido de que en caso de notar alteraciones de la visión de forma repentina debe interrumpir el tratamiento con Levitra y consultar inmediatamente con su médico (ver sección 4.3).

Efectos en el sangrado

Estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que vardenafilo por sí solo no posee efectos antiagregantes. No obstante, a concentraciones altas (supraterapéuticas), vardenafilo potencia el efecto antiagregante del dador de óxido nítrico, nitroprusiato sódico. En humanos, el vardenafilo tomado solo o en asociación con el ácido acetilsalicílico no afecta el tiempo de hemorragia (ver sección 4.5). No existen datos de seguridad sobre la administración de vardenafilo a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, vardenafilo sólo debe administrarse a estos pacientes tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo.

Aspartamo

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

Sorbitol

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre vardenafilo

Estudios in vitro

Vardenafilo se metaboliza principalmente por enzimas hepáticas vía citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de vardenafilo.

Estudios in vivo

La administración concomitante de indinavir (800 mg tres veces al día), un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor potente del CYP3A4, con vardenafilo (10 mg) produjo un incremento de 16 veces en

el AUC de vardenafilo y de 7 veces en la C_{\max} de vardenafilo. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de vardenafilo disminuyeron aproximadamente al 4% del nivel plasmático máximo de vardenafilo (C_{\max}).

La administración concomitante de vardenafilo (5 mg) con ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un incremento de 13 veces en la C_{\max} y de 49 veces en el AUC₀₋₂₄ de vardenafilo. La interacción es una consecuencia del bloqueo del metabolismo hepático de Levitra por ritonavir, un inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe el CYP2C9. Ritonavir prolongó significativamente la semivida de Levitra hasta 25,7 horas (ver sección 4.3).

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg), un potente inhibidor del CYP3A4, con vardenafilo (5 mg) produjo un incremento de 10 veces en el AUC de vardenafilo y un incremento de 4 veces en la C_{\max} de vardenafilo (ver sección 4.4).

Aunque no se han realizado estudios de interacción específicos, cabe esperar que el uso concomitante de otros inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como itraconazol) produzca niveles plasmáticos de vardenafilo comparables a los producidos por ketoconazol. Debe evitarse el uso concomitante de vardenafilo con inhibidores potentes del CYP3A4, tales como itraconazol y ketoconazol por vía oral (ver sección 4.3 y 4.4). En hombres mayores de 75 años, está contraindicado el uso de vardenafilo con itraconazol y ketoconazol (ver sección 4.3).

La administración concomitante de eritromicina (500 mg tres veces al día), un inhibidor del CYP3A4, con vardenafilo (5 mg) produjo un incremento de 4 veces en el AUC de vardenafilo y un incremento de 3 veces en la C_{\max} . Aunque no se ha realizado un estudio de interacción específico, cabe esperar que la administración concomitante de claritromicina produzca efectos similares en el AUC y C_{\max} de vardenafilo. Cuando se utiliza en combinación con un inhibidor del CYP3A4, como por ejemplo, eritromicina o claritromicina, puede ser necesario un ajuste de la dosis de vardenafilo (ver sección 4.2 y sección 4.4).

La cimetidina (400 mg dos veces al día), un inhibidor inespecífico del citocromo P450, no tuvo efecto en el AUC y la C_{\max} al administrarse conjuntamente con vardenafilo (20 mg) a voluntarios sanos.

El zumo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del CYP3A4 localizado en la pared intestinal; por lo tanto, puede producir pequeños incrementos en los niveles plasmáticos de vardenafilo (ver sección 4.4).

La farmacocinética de vardenafilo (20 mg) no se vio afectada por la administración conjunta con el antagonista H₂, ranitidina (150 mg dos veces al día), digoxina, warfarina, glibenclamida, alcohol (nivel máximo medio de alcohol en sangre de 73 mg/dl) o dosis únicas de antiácidos (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio).

Aunque no se han realizado estudios de interacción específica con todos los medicamentos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró ningún efecto sobre la farmacocinética del vardenafilo cuando se administró conjuntamente con los siguientes medicamentos: ácido acetilsalicílico, inhibidores de la ECA, betabloqueadores, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y medicamentos para el tratamiento de la diabetes (sulfonilureas y metformina).

Efectos del vardenafilo sobre otros medicamentos

No existen datos sobre la interacción de vardenafilo con inhibidores inespecíficos de la fosfodiesterasa como la teofilina o el dipiridamol.

Estudios in vivo

En un estudio en 18 varones sanos, al administrar vardenafilo (10 mg) a diferentes intervalos de tiempo (entre 1 h y 24 h) antes de una dosis sublingual de nitroglicerina (0,4 mg), no se observó ninguna potenciación del efecto hipotensor de la nitroglicerina. A la dosis de 20 mg, vardenafilo potenció el efecto hipotensor de la nitroglicerina sublingual (0,4 mg) tomada al cabo de 1 y 4 horas de la administración de vardenafilo en sujetos sanos de mediana edad. No se observó efecto sobre la

presión arterial cuando la toma de nitroglicerina se realizó 24 horas después de una dosis única de 20 mg de vardenafilo. Sin embargo, no se dispone de información sobre la posible potenciación de los efectos hipotensores de los nitratos por parte de vardenafilo en pacientes, por lo que el tratamiento conjunto está contraindicado (ver sección 4.3).

Nicorandil es un híbrido entre un activador de los canales de potasio y un nitrato. Debido a su componente nitrato, tiene el potencial de presentar una interacción grave con vardenafilo.

Como la monoterapia con alfabloqueantes puede causar un marcado descenso de la presión arterial, especialmente hipotensión postural y síncope, se han realizado estudios de interacción con vardenafilo. En dos estudios de interacción realizados en voluntarios sanos normotensos, tras una titulación forzada de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina a dosis elevadas, se observó hipotensión (sintomática, en algunos casos) en un número significativo de individuos tras la co-administración de vardenafilo. En los individuos tratados con terazosina, la hipotensión se observó con mayor frecuencia cuando vardenafilo y terazosina se habían administrado conjuntamente que cuando estos se habían administrado separados por un intervalo de 6 horas.

En base a los resultados de los estudios de interacción con vardenafilo en pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) con un tratamiento estable con tamsulosina, terazosina o alfuzosina:

- Cuando se administró vardenafilo (comprimidos recubiertos con película) a dosis de 5, 10 ó 20 mg durante un tratamiento estable con tamsulosina, no se produjo reducción sintomática de la presión arterial, si bien 3 de 21 individuos tratados con tamsulosina presentaron una presión arterial sistólica transitoria en bipedestación inferior a 85 mmHg.
- Cuando se administró vardenafilo 5 mg (comprimidos recubiertos con película) simultáneamente con una dosis de 5 mg ó 10 mg de terazosina, uno de 21 pacientes experimentó hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando entre la administración de vardenafilo 5 mg y de terazosina había transcurrido un intervalo de 6 horas.
- Cuando se administró vardenafilo (comprimidos recubiertos con película) a dosis de 5 ó 10 mg durante un tratamiento estable con alfuzosina, en comparación con placebo, no se produjo reducción sintomática de la presión arterial.

Por ello, el tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente está estabilizado con su tratamiento alfabloqueante. En los pacientes estabilizados con el tratamiento alfabloqueante, debe iniciarse la administración de vardenafilo con la dosis inicial inferior recomendada de 5 mg. Vardenafilo puede administrarse en cualquier momento con tamsulosina o alfuzosina. Con los restantes alfabloqueantes, debe considerarse una separación temporal entre los dos tratamientos cuando se prescriba vardenafilo concomitantemente (ver sección 4.4).

Levitra 10 mg comprimidos bucodispersables no debe usarse como dosis inicial en pacientes tratados con alfabloqueantes (ver sección 4.4).

No se han observado interacciones significativas al administrar warfarina (25 mg), que se metaboliza a través del CYP2C9, o con digoxina (0,375 mg) conjuntamente con vardenafilo (20 mg). La biodisponibilidad relativa de la glibenclamida (3,5 mg) no se vio afectada por la administración conjunta con vardenafilo (20 mg). En un estudio específico en que vardenafilo (20 mg) fue administrado conjuntamente con nifedipino de liberación prolongada (30 mg ó 60 mg) en pacientes hipertensos, se observó una reducción adicional de la presión arterial sistólica en posición supina de 6 mmHg y de la presión arterial diastólica en posición supina de 5 mmHg, acompañadas de un aumento de la frecuencia cardíaca de 4 lpm.

Al administrar conjuntamente vardenafilo (20 mg comprimidos recubiertos con película) y alcohol (nivel máximo medio de alcohol en sangre de 73 mg/dl), no se potenciaron los efectos del alcohol en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, ni tampoco se alteró la farmacocinética de vardenafilo.

Vardenafilo (10 mg) no potenció el alargamiento del tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico (2 x 81 mg).

Riociguat

Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo vardenafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Levitra no está indicado en mujeres. No hay estudios de vardenafilo en mujeres embarazadas.

No hay datos disponibles de los efectos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En los ensayos clínicos con vardenafilo se informó de mareos y trastornos visuales, por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a Levitra, antes de conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas en estudios clínicos con Levitra comprimidos recubiertos con película o con Levitra 10 mg comprimidos bucodispersables fueron en general transitorias y de naturaleza leve a moderada. La reacción adversa más frecuentemente notificada y manifiesta en $\geq 10\%$ de los pacientes fue cefalea.

Las reacciones adversas se enumeran según la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$), raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($>1/100$ a $<1/10\%$)	Poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$)	Raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones				Conjuntivitis	
Trastornos del sistema inmunológico			Edema alérgico y angioedema	Reacción alérgica	
Trastornos psiquiátricos			Trastornos del sueño	Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Somnolencia Parestesia y disestesias	Síncope Convulsiones Amnesia	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (>1/100 a <1/10%)	Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos oculares			Trastornos visuales Hiperemia ocular Cromatopsia Dolor y malestar ocular Fotofobia	Aumento de la presión intraocular Aumento del lagrimeo	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica Alteraciones de la visión
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus Vértigo		Sordera súbita
Trastornos cardíacos			Palpitaciones Taquicardia	Infarto de miocardio Taquiarritmia ventricular Angina de pecho	
Trastornos vasculares		Enrojecimiento facial		Hipotensión Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Disnea Congestión de los senos	Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia	Reflujo gastroesofágico Gastritis Dolor abdominal o gastrointestinal Diarrea Vómitos Nausea Sequedad de la boca		
Trastornos hepato biliares			Aumento de las transaminasas	Aumento de la gamma glutamil transferasa	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eritema Erupción cutánea	Reacción de fotosensibilidad	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (>1/100 a <1/10%)	Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda Aumento de creatinfosfoquinasa en sangre Mialgia Aumento del tono muscular y calambres		
Trastornos renales y urinarios					Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Aumento de las erecciones	Priapismo	Hemorragia peniana Hemospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Sensación de malestar	Dolor torácico	

En los ensayos clínicos y en los programas de notificación espontánea post-comercialización se han notificado casos de hemorragia peniana, hematospermia y hematuria con el uso de inhibidores de la PDE5, incluido vardenafilo.

A la dosis de Levitra 20 mg comprimidos recubiertos con película, los pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad) presentaron mayor frecuencia de cefalea (16,2% versus 11,8%) y mareo (3,7% versus 0,7%) que los pacientes más jóvenes (<65 años de edad). En general, la incidencia de reacciones adversas (especialmente la de “mareo”) se ha observado que es ligeramente superior en los pacientes con historia de hipertensión

Informes post-comercialización con otro fármaco de esta misma clase:

Trastornos vasculares:

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares graves en estudios post-comercialización con otro fármaco de la misma clase, éstas incluyen: hemorragia cerebrovascular, muerte súbita de origen cardíaco, accidente isquémico transitorio, angina inestable y arritmia ventricular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En estudios realizados en voluntarios con dosis únicas, se toleraron dosis de hasta e incluso 80 mg de vardenafilo (comprimidos recubiertos con película) al día sin presentar reacciones adversas graves.

Al administrar vardenafilo a dosis superiores y con mayor frecuencia que la pauta de dosis recomendada (40 mg en comprimidos recubiertos con película dos veces al día), se registraron casos de dolor de espalda intenso, pero no se asociaron a toxicidad muscular o neurológica.

En casos de sobredosis, se deben tomar las medidas normales de apoyo. Dado que vardenafilo se une intensamente a las proteínas plasmáticas y no se elimina de forma significativa por la orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos. Fármacos utilizados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE09.

Vardenafilo es una terapia de administración oral para mejorar la función eréctil en hombres con disfunción eréctil. En condiciones normales, es decir, con estimulación sexual, restaura la función eréctil deteriorada mediante el aumento del flujo sanguíneo al pene.

La erección del pene es un proceso hemodinámico. Durante la estimulación sexual, se libera óxido nítrico, que activa la enzima guanilato-ciclase, lo que da lugar a un aumento del nivel de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) en el cuerpo cavernoso. Esto a su vez, produce la relajación del músculo liso, permitiendo una mayor afluencia de sangre al pene. El nivel de GMPc se regula mediante la tasa de síntesis vía guanilatociclase y la tasa de degradación por parte de las fosfodiesterasas hidrolizantes (PDEs).

Vardenafilo es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del GMPc, principal PDE en el cuerpo cavernoso humano. Vardenafilo aumenta potentemente el efecto del óxido nítrico endógeno en el cuerpo cavernoso, por inhibición de la PDE5. Cuando se libera óxido nítrico en respuesta a la estimulación sexual, la inhibición de la PDE5 por vardenafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso. Por lo tanto, es necesario que haya estimulación sexual para que vardenafilo produzca sus efectos terapéuticos beneficiosos.

Los estudios *in vitro* han demostrado que vardenafilo es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (más de 15 veces en relación con la PDE6, más de 130 veces en relación con la PDE1, más de 300 veces en relación con la PDE11, y más de 1000 veces en relación con las fosfodiesterasas PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10).

En un estudio utilizando pletismografía peneana (RigiScan), vardenafilo 20 mg produjo en algunos hombres erecciones consideradas como suficientes para la penetración (60% de rigidez en RigiScan) tan sólo 15 minutos tras la administración. La respuesta global de estos individuos a vardenafilo fue estadísticamente significativa, en comparación con placebo, a los 25 minutos de la dosificación.

Vardenafilo produce una disminución leve y transitoria de la presión arterial que, en la mayoría de casos, no se traducen en efectos clínicos. En comparación con placebo, la disminución máxima media de la presión arterial sistólica en posición supina, tras dosis de 20 mg y 40 mg de vardenafilo fueron de - 6,9 mmHg (20 mg) y - 4,3 mmHg (40 mg). Estos efectos concuerdan con los efectos vasodilatadores de los inhibidores de la PDE5 y se deben probablemente al aumento de los niveles de GMPc en las células del músculo liso vascular. Dosis orales únicas y múltiples de vardenafilo de hasta 40 mg en voluntarios sanos no produjeron cambios clínicamente relevantes en el ECG.

En un ensayo de dosis única, a doble ciego, cruzado y randomizado en 59 hombres sanos, se compararon los efectos de vardenafilo (10mg y 80mg), sildenafil (50 mg y 400 mg) y placebo en el intervalo QT. Como control interno activo se incluyó moxifloxacino (400 mg). Se midieron los efectos sobre el intervalo QT una hora después de la dosificación (t_{max} promedio para vardenafilo). El objetivo principal del estudio era descartar un efecto superior a 10 mseg (es decir, demostrar la ausencia de

efecto) en el intervalo QTc de una dosis única de 80 mg de vardenafilo por vía oral, en comparación con placebo. Las determinaciones se llevaron a cabo a partir del cambio en la fórmula de corrección de Fridericia ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) una hora después de la dosificación, en relación al valor basal. Los resultados de vardenafilo mostraron un aumento del QTc (Fridericia) de 8mseg (IC 90%: 6 - 9) y 10 mseg (IC 90%: 8 - 11) con las dosis de 10 mg y 80 mg, en comparación con placebo, así como un aumento en el QTci de 4mseg (IC 90%: 3 - 6) y 6 mseg (IC90%: 4 - 7) a las dosis de 10 mg y 80 mg, una hora después de la administración, en comparación con placebo. En t_{max} , el cambio medio en QTcF para vardenafilo 80 mg fue el único valor que estuvo fuera de los límites establecidos por el estudio (valor medio 10 mseg, IC90% (8 - 11)). Al utilizar la fórmula de corrección individual, ninguno de los valores estuvo fuera de los límites.

En un ensayo post-comercialización con 44 voluntarios sanos, se administraron dosis únicas de 10 mg de vardenafilo ó 50 mg de sildenafil de forma concomitante con 400 mg de gatifloxacino, un fármaco con efecto comparable sobre el intervalo QT. Tanto vardenafilo como sildenafil mostraron un aumento de efecto QTc (Fridericia) de 4 mseg (vardenafilo) y 5 mseg (sildenafil) en comparación con el fármaco en monoterapia. Se desconoce el impacto clínico real de estos cambios en el intervalo QT.

Información adicional sobre ensayos clínicos con vardenafilo 10 mg comprimidos bucodispersables

La eficacia y seguridad de vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables se han demostrado individualmente en una amplia población, mediante dos estudios que incluyeron 701 pacientes con disfunción eréctil, randomizados y que fueron tratados durante 12 semanas. La distribución de los pacientes en los subgrupos predefinidos incluyó pacientes de edad avanzada (51%), pacientes con historia de diabetes mellitus (29%), dislipidemia (39%) e hipertensión (40%).

En los datos agrupados de los dos ensayos realizados con vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables, las puntuaciones del dominio IIEF-EF fueron significativamente superiores con vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables, comparado con placebo.

Un porcentaje del 71% de todas las relaciones sexuales reportados en los ensayos clínicos tuvieron una penetración satisfactoria, en comparación con el 44% de todos los intentos en el grupo placebo. Estos resultados se reflejaron también en los subgrupos, en pacientes de edad avanzada (65%), en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus (63%), pacientes con antecedentes de dislipidemia (66%) e hipertensión (70%) de todos los intentos sexuales declarados comunicaron que la penetración fue satisfactoria.

Alrededor del 63% de todas las relaciones sexuales con vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables fueron satisfactorias en cuanto al mantenimiento de la erección, en comparación con aproximadamente el 26% de todos los intentos sexuales controlados con placebo. En los subgrupos predefinidos, el 57% (pacientes de edad avanzada), el 56% (pacientes con antecedentes de diabetes mellitus), el 59% (pacientes con antecedentes de dislipidemia) y el 60% (pacientes con antecedentes de hipertensión) de todos los intentos comunicados con vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables comprimidos fueron satisfactorios en cuanto al mantenimiento de la erección.

Información adicional sobre ensayos clínicos

En ensayos clínicos, vardenafilo se administró a más de 17.000 hombres con disfunción eréctil (DE) y edades comprendidas entre 18 y 89 años, muchos de los cuales presentaban múltiples patologías concomitantes. Más de 2.500 pacientes han sido tratados con vardenafilo durante seis meses o más y de ellos, más de 900 pacientes han sido tratados durante un año o más.

Estuvieron representados los siguientes grupos de pacientes: edad avanzada (22%), pacientes hipertensos (35%), diabetes mellitus (29%), cardiopatía isquémica y otras patologías cardiovasculares (7%), insuficiencia pulmonar crónica (5%), hiperlipidemia (22%), depresión (5%), prostatectomía radical (9%). Los siguientes grupos no estuvieron bien representados en los ensayos clínicos: edad avanzada (más de 75 años, 2,4%) y pacientes con ciertas patologías cardiovasculares (ver sección 4.3). No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con enfermedades del SNC (excepto en pacientes con lesión medular), pacientes con insuficiencia renal o hepática graves, pacientes con cirugía de

pelvis (excepto prostatectomía con preservación bilateral de la inervación), pacientes con traumatismo pélvico, pacientes que han sido sometidos a radioterapia, pacientes con deseo sexual hipoactivo o pacientes con deformidad anatómica del pene.

En ensayos principales, el tratamiento con vardenafilo (comprimidos recubiertos con película) produjo una mejoría de la función eréctil en comparación con placebo. En el pequeño número de pacientes que intentaron mantener relaciones sexuales hasta cuatro o cinco horas después de la administración, la tasa de éxito en la penetración y de mantenimiento de la erección fue siempre mayor que con placebo.

En estudios de dosis fija (comprimidos recubiertos con película) realizados en una amplia población de hombres con disfunción eréctil, un 68% (5 mg), un 76% (10 mg) y un 80% (20 mg) de los pacientes experimentaron penetraciones satisfactorias (SEP 2) en comparación con un 49% de los pacientes con placebo, durante un período de estudio de tres meses. La capacidad de mantener la erección (SEP 3) en esta amplia población con DE se obtuvo en un 53% (5 mg), un 63% (10 mg) y un 65% (20 mg), en comparación con un 29% en los tratados con placebo.

En los datos agrupados a partir de los ensayos de eficacia más importantes, la proporción de pacientes que experimentaron una penetración satisfactoria con vardenafilo fue la siguiente: disfunción eréctil psicógena (77 - 87%), disfunción eréctil mixta (69 - 83%), disfunción eréctil orgánica (64 - 75%), edad avanzada (52 - 75%), cardiopatía isquémica (70 - 73%), hiperlipidemia (62 - 73%), insuficiencia pulmonar crónica (74 - 78%), depresión (59 - 69%), y pacientes tratados conjuntamente con antihipertensivos (62 - 73%).

En un ensayo clínico comparativo con placebo, realizado en pacientes con diabetes mellitus, dosis de 10 mg y 20 mg de vardenafilo mejoraron significativamente la puntuación de la función eréctil, de la capacidad de obtener y mantener una erección suficientemente prolongada para desarrollar una relación sexual satisfactoria y de la rigidez del pene. Las proporciones de respuesta a la capacidad de obtener y mantener una erección fueron de un 61% y un 49% con 10 mg y de un 64% y un 54% con 20 mg de vardenafilo, en comparación con un 36% y un 23% con placebo, en pacientes que completaron un tratamiento de tres meses.

En un ensayo clínico en pacientes post-prostatectomía, dosis de 10 mg y 20 mg de vardenafilo mejoraron significativamente, en comparación con placebo, la puntuación de la función eréctil, de la capacidad de obtener y mantener una erección suficientemente prolongada para desarrollar una relación sexual satisfactoria y de la rigidez del pene. Las proporciones de respuesta a la capacidad de obtener y mantener una erección fueron de un 47% y 37% con 10 mg y de 48% y 34% con 20 mg de vardenafilo, en comparación con 22% y 10% con placebo, en pacientes que completaron un tratamiento de tres meses.

En un ensayo clínico con vardenafilo a dosis flexibles comparado con placebo en pacientes con lesión medular, vardenafilo mejoró significativamente la puntuación del dominio función eréctil, la capacidad para obtener y mantener una erección el tiempo suficiente para un acto sexual satisfactorio y la rigidez del pene. El número de pacientes que recobraron una puntuación normal para el dominio IIEF (≥ 26) fue del 53%, en comparación con el 9% en el grupo placebo. Los índices de respuesta observados para la capacidad de obtener y mantener una erección fueron del 76% y 59% con vardenafilo, en comparación con el 41% y 22% observados con placebo, en los pacientes que completaron los tres meses de tratamiento, los cuales fueron clínica y estadísticamente significativos ($p < 0,001$).

La seguridad y eficacia de vardenafilo se mantuvo en los estudios a largo plazo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados en los diferentes subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los estudios de bioequivalencia han demostrado que vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables no es bioequivalente con vardenafilo_10 mg comprimidos recubiertos con película; por consiguiente, la formulación bucodispersable no debe utilizarse como si fuera equivalente a vardenafilo_10 mg comprimidos recubiertos con película.

Absorción

En vardenafilo_comprimidos recubiertos con película, vardenafilo se absorbe rápidamente, obteniéndose en algunos hombres concentraciones plasmáticas máximas incluso a los 15 minutos después de la administración oral. Sin embargo, en el 90% de los casos, la concentración plasmática máxima se consigue entre los 30 y los 120 minutos (mediana 60 minutos) después de la administración oral en ayunas. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 15%. Tras la administración oral de vardenafilo, el AUC y la C_{max} aumentaron de forma casi proporcional a la dosis dentro del rango de dosis recomendado (5 - 20 mg).

Cuando vardenafilo_10 mg comprimidos recubiertos con película se toma con una comida con un alto contenido en grasas (57% de grasa), la velocidad de absorción se reduce, con un aumento de la mediana del t_{max} del orden de 1 hora y una reducción media de C_{max} del 20%. El AUC de vardenafilo no se ve afectado. Tras una comida con un 30% de grasa, la velocidad y el grado de absorción de vardenafilo (t_{max} , C_{max} y AUC) se mantienen inalterados en comparación con la administración en ayunas.

Vardenafilo se absorbe rápidamente tras la administración de vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables sin agua. La mediana del tiempo para alcanzar una C_{max} varió entre 45 y 90 minutos y fue similar o ligeramente más lenta (en 8 - 45 minutos) en comparación con los comprimidos recubiertos con película. El AUC media de vardenafilo aumentó en un 21 - 29% (pacientes con DE de edad media y edad avanzada) ó 44% (sujetos jóvenes sanos) con 10 mg en forma de comprimidos bucodispersables en comparación con los comprimidos recubiertos con película, como consecuencia de la absorción local en la cavidad bucal de una pequeña cantidad de sustancia activa. No se observó una diferencia consistente en la C_{max} entre los comprimidos bucodispersables y los comprimidos recubiertos con película.

En sujetos que tomaron vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables con una comida con alto contenido en grasas no se observó un efecto sobre el AUC y t_{max} de vardenafilo, mientras que la C_{max} se redujo en un 35% tras la comida. En base a estos resultados, vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables pueden tomarse con o sin alimento.

Si vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables se toma con agua, el AUC se reduce en un 29%, la C_{max} no se modifica y la mediana del t_{max} se reduce en 60 minutos, en comparación con la toma sin agua. Vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables debe tomarse sin líquido.

Distribución

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio para vardenafilo es de 208 l, indicando una distribución tisular del fármaco.

Vardenafilo y su metabolito principal circulante (M1) se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente en un 95% para vardenafilo o M1). La unión a proteínas por parte de vardenafilo y de M1 es independiente de las concentraciones totales de ambos.

En base a las determinaciones de vardenafilo en el semen de individuos sanos 90 minutos después de la administración, no más del 0.00012% de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Biotransformación

Vardenafilo en comprimidos recubiertos con película se metaboliza predominantemente por metabolismo hepático a través del citocromo P450 isoforma (CYP) 3A4, con una cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C.

En humanos, el metabolito circulante principal (M1) resulta de la desetilación de vardenafilo y está sometido a un posterior metabolismo con una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 4 horas. Partes del M1 se encuentran en forma de glucurónido en la circulación sistémica. El metabolito M1 muestra un perfil de selectividad de fosfodiesterasa similar al vardenafilo y una potencia *in vitro* para la fosfodiesterasa tipo 5 de aproximadamente un 28%, en comparación con vardenafilo, resultando en una contribución en la eficacia del 7%, aproximadamente.

La media de la semivida terminal de vardenafilo en pacientes que han tomado vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables osciló entre las 4 - 6 horas. La semivida de eliminación del metabolito M1 oscila entre las 3 y las 5 horas, al igual que la de vardenafilo.

Eliminación

El aclaramiento total de vardenafilo es de 56 l/h, con una semivida terminal resultante de 4-5 horas, aproximadamente. Tras la administración oral, vardenafilo se excreta en forma de metabolitos predominantemente en heces (aproximadamente el 91 - 95% de la dosis administrada) y en menor medida en orina (aproximadamente el 2 - 6% de la dosis administrada).

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento hepático de vardenafilo en voluntarios de edad avanzada sanos (a partir de 65 años) se vio reducido, en comparación con voluntarios sanos más jóvenes (18 - 45 años). Por término medio, los pacientes de edad avanzada que tomaron vardenafilo_comprimidos recubiertos con película presentaron un aumento del 52% en el AUC y del 34% en la C_{max} , en comparación con los voluntarios más jóvenes (ver sección 4.2).

El AUC y C_{max} en pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años) que tomaron vardenafilo comprimidos bucodispersables aumentaron en un 31 - 39% y en un 16 - 21%, respectivamente, en comparación con los pacientes de 45 años de edad y edades inferiores. Vardenafilo no se acumuló en el plasma de los pacientes de 45 años de edad y edades inferiores ni tampoco en aquellos con 65 años o más, tras la administración de vardenafilo_10 mg comprimidos bucodispersables una vez al día durante 10 días.

Insuficiencia renal

En voluntarios con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30–80 ml/min), la farmacocinética de vardenafilo fue similar a la registrada en un grupo control con una función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) el valor medio del AUC aumentó un 21% y el valor medio de la C_{max} disminuyó en un 23%, en comparación con voluntarios sin insuficiencia renal. No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el aclaramiento de creatinina y la exposición a vardenafilo (AUC y C_{max}) (ver sección 4.2). No se ha estudiado la farmacocinética de vardenafilo en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de vardenafilo se redujo de forma proporcional al grado de insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), los valores medios de AUC y C_{max} aumentaron un 17% y 22%, respectivamente, en comparación con los individuos de control sanos. En pacientes con insuficiencia moderada (Child-Pugh B), los valores medios de AUC y C_{max} aumentaron un 160% y 133%, respectivamente, en comparación con los individuos de control sanos (ver sección 4.2). No se ha estudiado la farmacocinética de vardenafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Aspartamo (E951).
Sabor a menta.
Estearato de magnesio.
Crospovidona.
Manitol (E421).
Sílica coloidal hidratada.
Sorbitol (E420).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 x1 comprimido bucodispersable en blister perforado unidosis alu/alu,
2 x 1 comprimidos bucodispersables en blisters perforados unidosis alu/alu,
4 x 1 comprimidos bucodispersables en blisters perforados unidosis alu/alu,
8 x 1 comprimidos bucodispersables en blisters perforados unidosis alu/alu.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/248/013-016

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 6 de Marzo de 2003

Fecha de la última renovación: 6 de Marzo de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos [http:// www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/).