

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vardenafil SanoSwiss 20 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vardenafil SanoSwiss 20 mg: yksi tabletti sisältää vardenafilihydrokloridia määrän, joka vastaa 20 mg vardenafilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Vardenafil SanoSwiss 20 mg: yksi tabletti sisältää 10 mg aspartaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Vardenafil SanoSwiss 20 mg tabletit ovat oransseja, 9 mm:n kokoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "20".

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten miesten erektiohäiriöiden hoito. Erektiohäiriöksi katsotaan kykenemättömyys saavuttaa tai ylläpitää tyydyttävään seksuaaliseen kanssakäymiseen riittävä erektio.

Jotta Vardenafil SanoSwiss toimisi tehokkaasti, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### Käyttö aikuisilla miehillä

Suositusannos on 10 mg otettuna tarvittaessa noin 25-60 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä. Lääkkeen tehokkuuden ja siedettävyyden mukaan annos voidaan suurentaa 20 mg:aan tai pienentää 5 mg:aan. Suurin suositeltu annos on 20 mg. Suurin suositeltu annostiheys on kerran päivässä. Vardenafil SanoSwiss voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Vaikutuksen alku saattaa viivästyä, jos tabletti otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä (ks. kohta 5.2).

##### Erytisryhmät

##### *Ikäkkäät (≥ 65-vuotiaat)*

Annosta ei ole tarpeen säätää ikäkkäille potilaille. Annoksen suurentamista 20 mg:n maksimiannokseen tulisi kuitenkin harkita huolellisesti yksilöllisen siedettävyyden mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

##### *Maksan vajaatoiminta*

5 mg:n aloitusannosta tulee harkita lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh A-B). Annos voidaan sen jälkeen nostaa siedettävyyden ja tehon mukaan.

Korkein suositeltu annos keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastaville potilaille on

10 mg (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) 5 mg:n aloitusannosta tulee harkita. Annos voidaan siedettävyyden ja tehon mukaan nostaa ensin 10 mg:aan ja edelleen 20 mg:aan.

#### *Pediatriset potilaat*

Vardenafil SanoSwiss -valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille. Vardenafil SanoSwiss -valmisteen käyttöön lapsilla ei ole asianmukaista käyttöaihetta.

#### Käyttö muita lääkkeitä käyttävillä potilailla

##### *CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö*

Käytettäessä vardenafiilia yhdessä CYP3A4 -estäjien, kuten erytromysiinin tai klaritromysiinin kanssa, vardenafiilin 5 mg:n annosta ei tule ylittää (ks. kohta 4.5).

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vardenafiilin samanaikainen käyttö nitraattien tai typpioksidien luovuttajien (kuten amyylinitriitin) kanssa niiden kaikissa lääkemuodoissa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5 ja kohta 5.1).

Vardenafil SanoSwiss -valmistetta ei saa määrätä potilaille, joilla on ilmennyt toisen silmän näkökyvyn menetys non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) seurauksena, riippumatta siitä, onko tämä liittynyt aiempaan altistukseen fosfodiesteriäsi 5:n (PDE5) estäjillä vai ei (ks. kohta 4.4).

Erektiohäiriöiden hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita ei yleensä pitäisi antaa miehille, joille seksuaalinen aktiivisuus ei ole suositeltavaa (esim. potilaat, joilla on vaikea kardiovaskulaarinen sairaus kuten epästabili angina pectoris tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III tai IV)).

Vardenafiilin turvallisuutta ei ole tutkittu seuraavilla potilasryhmillä ja siksi sen käyttö on vasta-aiheista kunnes lisätietoa on saatavilla:

- vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C),
- dialyysia vaativa loppuvaiheen munuaissairaus,
- alhainen verenpaine (verenpaine alle 90/50 mmHg),
- äskettäin sairastettu aivohalvaus tai sydäninfarkti (viimeisen 6 kuukauden aikana),
- epästabili angina pectoris ja tunnettu perinnöllinen degeneratiivinen verkkokalvosairaus kuten retinitis pigmentosa.

Vardenafiilin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin (oraalinen lääkemuoto) kanssa on vasta-aiheista yli 75-vuotiailla miehillä.

Vardenafiilin samanaikainen käyttö HIV-proteasiinestäjien, kuten ritonaviirin ja indinaviirin kanssa on vasta-aiheista, sillä kyseiset lääkeaineet estävät voimakkaasti CYP3A4-entsyymiä (ks. kohta 4.5).

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien vardenafiili, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin, kanssa on vasta-aiheinen, koska se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Erektiohäiriön diagnosoimiseksi ja erektiohäiriötä aiheuttavien muiden syiden selvittämiseksi on potilaalle syytä suorittaa terveydentilan kartoitus ja lääkärintarkastus ennen kuin läikehoidon aloitusta harkitaan.

Ennen kuin mitään erektiohäiriöhoitoa aloitetaan, lääkärin tulee arvioida potilaan kardiovaskulaarinen tila, koska seksuaaliseen aktiivisuuteen liittyy tietynasteinen sydänkohtausriski (ks. kohta 4.3).

Vardenafiililla on vasodilatoivia ominaisuuksia, jotka aiheuttavat lievän ja ohimenevän verenpaineen laskun (ks. kohta 5.1). Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma, kuten aorttastenoosi tai idiopaattinen hypertrofinen subaortaalinen stenoosi saattavat olla herkkiä vasodilatoivien lääkeaineiden, kuten tyypin 5 fosfodiesteriäasin estäjien vaikutukselle.

Vardenafiilin käytön on raportoitu olevan ajallisesti yhteydessä seuraavanlaisiin tapahtumiin: vakavat sydänperäiset tapahtumat kuten äkkikuolema, takykardia, sydäninfarkti, kammioperäinen rytmihäiriö, angina pectoris ja aivoverenkiertohäiriöt (mukaan lukien ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA) ja aivoverenvuoto). Useimmilla potilailla, joilla näitä tapahtumia on raportoitu, on ollut sydänperäisiä riskitekijöitä. Sitä, liittyvätkö nämä tapahtumat suoranaisesti edellä mainittuihin riskitekijöihin, vardenafiilin, seksuaaliseen aktiivisuuteen tai näiden tai muiden tekijöiden yhdistelmään, ei varmuudella voida päätellä.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä erektiohäiriölääkevalmisteita potilailla, joilla on peniksen anatominen epämuotoisuus (kuten peniksen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti), tai jos potilaalla on priapismille altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multippeli myelooma tai leukemia).

Vardenafil SanoSwiss -tablettien sekä muiden erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu. Siksi tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.

Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ -vuotiaat) saattavat sietää 20 mg:n maksimiannosta muita heikommin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### *Alfasalpaajien samanaikainen käyttö*

Alfasalpaajien ja vardenafiilin samanaikainen käyttö saattaa joillakin potilailla johtaa oireiseen hypotensioon, sillä molemmat aineet laajentavat verisuonia. Samanaikaista vardenafiilihoidoa voidaan suositella vain jos potilaan alfasalpaajahoito on vakaa. Potilailla, joiden alfasalpaajahoito on vakaa, vardenafiilin käyttö tulisi aloittaa pienimmällä suositellulla 5 mg tablettien aloitusannoksella. Vardenafiilia voidaan antaa samanaikaisesti tamsulosiinin kanssa tai alfutsosiinin kanssa milloin tahansa. Muiden alfasalpaajien ja vardenafiilin samanaikaisen käytön yhteydessä lääkkeiden annostelun välillä tulisi olla tauko (ks. kohta 4.5). Potilailla, joilla on optimaalinen vardenafiiliannos, alfasalpaajahoito tulisi aloittaa pienimmällä annoksella. Vardenafiilia käyttävillä potilailla alfasalpaajan annoksen asteittainen suurentaminen voi aiheuttaa verenpaineen laskua.

#### *CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö*

Vardenafiilin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-estäjien, kuten itrakonatsolin ja ketokonatsolin (oraalinen lääkemuo) kanssa tulee välttää, koska näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on aiheuttanut hyvin korkeita vardenafiiliplasmapitoisuuksia (ks. kohdat 4.5 ja 4.3).

Vardenafiilin annostelun tarkistus on mahdollisesti tarpeen, jos kohtalaista CYP3A4-estäjää, kuten erytromysiiniä tai klaritromysiiniä, annetaan samanaikaisesti (ks. kohdat 4.5 ja 4.2).

Samanaikaisesti nautitun greipin tai greippimehun oletetaan nostavan vardenafiilin plasmapitoisuutta. Samanaikaista käyttöä pitäisi välttää (ks. kohta 4.5).

#### *Vaikutus QTc-väliin*

Yksittäiset, oraaliset vardenafiiliannokset ovat aiheuttaneet QTc-välin pitenemistä keskimäärin 8 ms 10 mg:n annoksella ja 10 ms 80 mg:n annoksella. Yksittäinen 10 mg:n vardenafiiliannos samanaikaisesti

vastaavan QT-vaikutuksen omaavan vaikuttavan aineen eli gatifloksasiinin (400 mg) kanssa annosteltuna osoittautui additiivisesti pidentävän QTc-aikaa 4 ms verrattuna kumpaankin vaikuttavaan aineeseen erikseen annettuna. Näiden QT-muutosten kliininen vaikutus ei ole tiedossa (ks. kohta 5.1).

Tämän löydöksen kliininen merkitys ei ole tiedossa eikä sitä voida yleistää koskemaan kaikkia potilaita kaikissa tilanteissa, sillä se riippuu yksilöllisistä riskitekijöistä ja potilaan herkkyydestä. QTc- väliä mahdollisesti pidentävien lääkevalmisteiden käyttöä, myös vardenafiilia, on paras välttää potilailla, joilla on merkittäviä riskitekijöitä, kuten hypokalemia, perinnöllinen QT-ajan pidentyminen, samanaikainen lääkitys ryhmän IA (esim. kinidiini, prokaiiniamidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli) antiarytmialääkkeillä.

#### *Vaikutus näkökykyyn*

Näköhäiriöitä ja non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa (NAION) on ilmoitettu Vardenafil SanoSwiss -valmisteen ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä. Havaintodatan analyysin perusteella akuutin NAION:n riski saattaa olla tavallista suurempi erektiohäiriöistä kärsivillä miehillä heidän käytettyään PDE5-estäjiä, kuten vardenafiili, tadalafili ja sildenafili (ks. kohta 4.8). Tällä saattaa olla merkitystä kaikille vardenafiilia käyttäneille potilaille, joten potilasta on neuvottava lopettamaan Vardenafil SanoSwiss -valmisteen käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos ilmenee äkillisiä näköhäiriöitä (ks. kohta 4.3).

#### *Vaikutus verenvuotoon*

Ihmisen verihituleilla suoritettujen *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että vardenafililla ei ole antiaggregaatiovaikutusta, mutta suuret (hoitoannoksia selvästi suuremmat) vardenafilipitoisuudet lisäävät typpioksidin luovuttajan, natriumnitroprussidin antiaggregaatiovaikutusta. Vardenafililla ei yksinään tai yhdessä asetyyლისისყილიჰაპონ kanssa ollut vaikutusta vuotoaikaan ihmisellä (ks. kohta 4.5). Tietoja vardenafilin turvallisuudesta verenvuotohäiriöitä tai aktiivista ulkustautia sairastavilla potilailla ei ole saatavilla. Sen vuoksi vardenafiilia tulee antaa kyseisille potilaille ainoastaan huolellisen hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen.

#### Apuaine

Vardenafil SanoSwiss sisältää aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde ja joka voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Muiden lääkkeiden vaikutukset vardenafiiliin

##### *In vitro -tutkimukset*

Vardenafiili metaboloituu pääasiallisesti maksaentsyymien sytokromi P450 (CYP) 3A4:n kautta ja jonkin verran CYP3A5- ja CYP2C-entsyymimuotojen kautta. Siksi näiden entsyymien estäjät voivat vähentää vardenafilin eliminaatiota.

##### *In vivo -tutkimukset*

HIV-proteasiinin estäjä indinaviirin (800 mg kolmesti päivässä), joka on voimakas CYP3A4-estäjä, ja vardenafilin (10 mg tabletti) yhteiskäyttö 16-kertaista vardenafilin pitoisuuspinta-alan (AUC) ja 7-kertaista vardenafilin huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ). Vardenafilin plasmapitoisuus putosi noin 4 % sen huippupitoisuudesta ( $C_{max}$ ) 24 tunnin kuluessa.

Vardenafilin (5 mg) ja ritonaviirin (600 mg kahdesti päivässä) samanaikainen annostelu aiheutti vardenafilin  $C_{max}$ -arvon nousun 13-kertaiseksi ja vardenafilin  $AUC_{0-24}$ -arvon nousun 49-kertaiseksi. Tämä interaktio johtuu siitä, että ritonaviiri estää vardenafilin metaboloitumista maksassa. Ritonaviiri on erittäin voimakas CYP3A4-entsyymien estäjä, lisäksi se estää CYP2C9-entsyymiä. Ritonaviiri pidensi merkittävästi vardenafilin puoliintumisaikaa 25,7 tuntiin (ks. kohta 4.3).

Ketokonatsolin (200 mg), joka on voimakas CYP3A4-estäjä, ja vardenafilin (5 mg) yhteiskäyttö 10-kertaista vardenafilin pitoisuuspinta-alan (AUC) ja nelinkertaista vardenafilin huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) (ks. kohta 4.4).

Vaikka spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muiden voimakkaiden CYP3A4-estäjien (kuten itrakonatsoli) kanssa, niiden samanaikaisen käytön vardenafiilin kanssa voidaan olettaa saavan aikaan samankaltaiset vardenafiiliplasmapitoisuudet kuin ketokonatsoli. Vardenafiilin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-estäjien, kuten itrakonatsolin ja ketokonatsolin (oraalinen käyttö) kanssa tulee välttää (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Vardenafiilin samanaikainen käyttö itrakonatsolin tai ketokonatsolin kanssa yli 75-vuotiaille miehille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Erytromysiinin (500 mg kolmesti päivässä), CYP3A4-estäjä, ja vardenafiilin (5 mg) samanaikainen käyttö nelinkertaisti vardenafiilin pitoisuus-aikakäyrän alaisen pinta-alan (AUC) ja kolminkertaisti sen huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ). Vaikka erillistä yhteisvaikutustutkimusta ei ole tehty, klaritromysiinin samanaikaisen käytön voidaan odottaa vaikuttavan samalla tavoin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC) ja huippupitoisuuteen ( $C_{max}$ ). Kun vardenafilia käytetään samanaikaisesti CYP3A4-järjestelmää kohtalaisesti estävien lääkkeiden, kuten erytromysiinin tai klaritromysiinin kanssa, vardenafiilin annostuksen tarkistus on mahdollisesti tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Simetidiinillä (400 mg kahdesti päivässä), joka on epäspesifinen sytokromi P450-estäjä, ei ollut samanaikaisesti vardenafiilin (20 mg) kanssa terveille vapaaehtoisille annettuna vaikutusta vardenafiilin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC) eikä huippupitoisuuteen ( $C_{max}$ ).

Koska greippimehu on heikko CYP3A4:n estäjä suolen seinämässä, saattaa vardenafiilin plasmapitoisuudet nousta kohtalaisesti (ks. kohta 4.4).

Vardenafiilin (20 mg) farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut samanaikainen anto H<sub>2</sub>-salpaaja ranitidiin (150 mg kahdesti päivässä), digoksiinin, varfariinin, glibenklamidin eikä alkoholin (huippupitoisuuksien keskiarvo veressä 73 mg/dl) kanssa eikä kerta-annos antasidin kanssa (magnesiumhydroksidi/a lumiinihydroksidi).

Vaikka spesifisiä interaktiotutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, farmakokineettiset väestöanalyysit osoittivat, ettei seuraavien lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä ollut vaikutusta vardenafiilin farmakokinetiikkaan: asetyylisalisyylihappo, ACE-estäjät, beetasalpaajat, heikot CYP3A4-estäjät, diureetit ja diabeteslääkkeet (sulfonyylureat ja metformiini).

#### Vardenafiilin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Vardenafiilin ja ei-spesifien fosfodiesteriiniestäjien kuten teofylliinin ja dipyridamolin välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

#### *In vivo* -tutkimukset

Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntymistä ei havaittu kielen alle annettavan nitroglyseriinin (0,4 mg) yhteydessä annettaessa vardenafilia (10 mg) vaihtelevin aikaväleihin (1 tunnista 24 tuntiin) ennen nitroglyseriiniannosta 18 terveellä miespotilaalla tehdyssä tutkimuksessa. 20 mg vardenafilia voimisti 1 tai 4 tuntia vardenafiilin jälkeen otetun sublinguaalisen nitroglyseriinin (0,4 mg) verenpainetta alentavaa vaikutusta terveillä keski-ikäisillä koehenkilöillä. Verenpainevaikutusta ei havaittu, kun nitroglyseriini otettiin 24 h yksittäisen 20 mg:n vardenafiiliannoksen jälkeen. Kuitenkaan vardenafiilin aiheuttamasta nitraattien verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntymisestä potilailla ei ole tietoa, ja siksi samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Nikorandiili on kaliumkanavan aktivaattorin ja nitraatin yhdistelmä. Nitraattikomponenttinsa vuoksi sillä voi olla vakavia yhteisvaikutuksia vardenafiilin kanssa.

Koska alfasalpaaja-monoterapia saattaa laskea verenpainetta huomattavasti ja aiheuttaa erityisesti posturaalista hypotensiota ja pyörtymistä, tutkittiin niiden yhteisvaikutus vardenafiilin kanssa. Terveillä normotensiivisillä vapaaehtoisilla tehdyissä kahdessa yhteisvaikutustutkimuksessa raportoitiin merkittävässä määrin hypotensiota (joissain tapauksissa oireista), kun vardenafilia annettiin samaan aikaan korkeisiin annoksiin titrattujen (tamsulosiinin tai teratsosiinin) alfasalpaajien kanssa. Teratsosiinia saavilla koehenkilöillä hypotensiota ilmeni useammin annosteltaessa vardenafilia ja teratsosiinia samanaikaisesti kuin annosteltaessa ne yksitellen 6 tunnin aikavälillä.

Perustuen yhteisvaikutustutkimukseen, joissa hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua (BPH) sairastavat potilaat käyttivät vakiintunutta tamsulosiini-, teratsosiini- tai alfutsosiiniannosta:

- Oireellista verenpaineen laskua ei esiintynyt, kun vardenafilia annettiin 5, 10 tai 20 mg:n annoksina lisälääkkeenä henkilöille, joiden tamsulosiinihoito oli vakaa. Kuitenkin 3:lla 21:stä tamsulosiinillä hoidetusta henkilöstä pystyasennossa mitattu verenpaine oli ohimenevästi alle 85 mmHg.
- Kun 5 mg vardenafilia annettiin samanaikaisesti 5 tai 10 mg:n teratsosiiniannoksen kanssa, 21 potilaasta yhdellä ilmeni oireista posturaalista hypotensiota. Hypotensiota ei ilmennyt kun 5 mg:n vardenafiliannoksen ja teratsosiiniannoksen välillä oli 6 tunnin tauko.
- Oireellista verenpaineen laskua ei lumelääkkeeseen verrattuna esiintynyt, kun vardenafilia annettiin 5 tai 10 mg:n annoksina lisälääkkeenä henkilöille, joiden alfutsosiinihoito oli vakaa.

Siksi samanaikainen hoito tulisi aloittaa vain jos potilaan alfasalpaajahoito on vakaa. Potilailla, joiden alfasalpaajahoito on vakaa, tulee vardenafiilin käyttö aloittaa 5 mg:n annoksella, joka on pienin suositeltu aloitusannos. Vardenafil SanoSwiss -valmistetta ja tamsulosiinia tai alfutsosiinia voidaan antaa samanaikaisesti milloin tahansa. Käytettäessä muita alfasalpaajia samanaikaisesti vardenafiilin kanssa, lääkkeiden annostelun välillä tulisi olla tauko (ks. kohta 4.4).

Merkitseviä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa CYP2C9:n kautta metaboloituvaa varfariinia (25 mg) tai digoksiinia (0,375 mg) samanaikaisesti vardenafiilin (20 mg tabletit) kanssa. Vardenafiilin (20 mg) samanaikaisella annolla glibenklamidin (3,5 mg) kanssa ei ollut vaikutusta glibenklamidin suhteelliseen hyötyosuuteen. Tutkimuksessa, jossa annettiin verenpainepotilaille vardenafilia (20mg) samanaikaisesti hitaasti vapautuvan nifedipiinin (30 mg tai 60 mg) kanssa todettiin makuuasennossa mitatussa systolisessa paineessa 6 mmHg:n ja diastolisessa paineessa 5 mmHg:n lisäalennus. Tähän liittyi sydämen syketaajuuden nopeutuminen 4 lyöntiä per minuutti.

Kun vardenafilia (20 mg tabletit) ja alkoholia (huippupitoisuuksien keskiarvo veressä 73 mg/dl) otettiin samanaikaisesti, vardenafiili ei voimistanut alkoholin vaikutusta verenpaineeseen ja syketaajuuteen eikä vardenafiilin farmakokinetikka muuttunut.

Vardenafiili (10 mg) ei lisännyt asetyylisalisyylihapon (2 x 81 mg) aiheuttamaa vuotoajan pitenemistä.

#### Riosiguaatti

Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen kun PDE5-inhibiittoreita käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien vardenafiili, käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Vardenafil SanoSwiss ei ole tarkoitettu naisten käyttöön. Vardenafilia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Hedelmällisyystietoja ei ole saatavilla.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Koska huimausta ja näköhäiriöitä on raportoitu vardenafiililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, potilaiden tulee olla selvillä Vardenafil SanoSwiss -valmisteen mahdollisista vaikutuksista ennen ajamaan lähtemistä tai koneiden käyttämistä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto turvallisuudesta

Haittavaikutukset, joita on raportoitu vardenafiilitablettien yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa, olivat

yleisesti ohimeneviä ja luonteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Yleisin ilmoitettu haittavaikutus, jota esiintyy  $\geq 10\%$ :lla potilaista, on päänsärky.

#### Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-yleisyysluokituksen mukaisesti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Yleiset (<math>\geq 1/100</math>, &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinaiset (<math>\geq 1/1\ 000</math>, &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Harvinaiset (<math>\geq 1/10\ 000</math>, &lt; <math>1/1\ 000</math>)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
Infektiot				Konjunktiviitti	
Immuunijärjestelmä			Allerginen edeema tai angioedeema	Allerginen reaktio	
Psyykkiset häiriöt			Unihäiriö	Ahdistuneisuus	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	Uneliaisuus Parestesia ja dysestesia	Synkopee Kouristuskohtaus Muistinmenetyt Ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA)	Aivoverenvuoto
Silmät			Näköhäiriöt Silmien verestys Värinäön vääristymät Silmäkipu ja epämiellyttävät tuntemukset silmissä Valonarkuus	Silmänpaineen lisääntyminen Kyynel- muodostuksen lisääntyminen	Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus Kierto huimaus		Äkillinen kuulonmenetyt
Sydän			Sydämentykytys Takykardia	Sydäninfarkti Kammiooperäiset takyarytmiat Angina pectoris	Äkkikuolema
Verisuonisto		Punoitus		Hypotensio Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina		Nenän tukkoisuus	Hengenahdistus Nenän sivuonteloiden tukkoisuus	Nenäverenvuoto	
Ruoansulatuselimistö		Dyspepsia	Ruokatorven refluksitauti Mahatulehdus Maha- suolikanavan ja vatsan kipu Ripuli Oksentelu Pahoinvointi		

			Suun kuivuminen		
Maksa ja sappi			Transaminaasi- pitoisuuden kohoaminen	Gamma-GT:n kohoaminen	
Iho ja ihonalainen kudos			Punoitus Ihottuma	Valoherkkyyss- reaktiot	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Selkäkipu Kohonnut kreatiini- fosfokinaasi Myalgia Lihaskouristusten ja lihaskouristusten lisääntyminen		
Munuaiset ja virtsatie					Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat			Lisääntyneet erektiot	Priapismi	Siittimen verenvuoto Hemospermia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Sairauden tunne	Rintakipu	

#### Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Siittimen verenvuotoa, hemospermiaa ja hematuriaa on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä spontaaniiin raportointiin perustuvassa aineistossa kaikkien PDE5-inhibiittorien, mukaan lukien vardenafiili, käytön yhteydessä.

20 mg:n vardenafiilitablettiannoksen yhteydessä iäkkäillä potilailla ( $\geq 65$ - vuotiailla) oli enemmän päänsärkyä (16,2 % vs. 11,8 %) ja huimausta (3,7 % vs. 0,7 %) kuin nuoremmilla potilailla (< 65- vuotiailla). Yleensä haittavaikutusten esiintyvyyden (varsinkin huimauksen) on osoitettu olevan hieman suuremman potilailla, joilla on ollut hypertensiota.

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Vapaaehtoisilla tehdyissä kerta-annostutkimuksissa vardenafiiliannokset aina 80 mg/vrk asti olivat siedettyjä ilman vakavien haittavaikutusten ilmaantumista.

Kun vardenafiilia annettiin useammin ja suositeltua annostusta suurempina annoksina (40 mg tabletteina kahdesti päivässä), raportoitiin joitakin tapauksia kovaa selkäkipua. Siihen ei liittynyt lihas- eikä neurologista toksisuutta.

Yliannostustapauksessa käytetään tarpeenmukaista elintoimintoja ylläpitävää perushoitoa. Dialyysin ei uskota lisäävän munuaispuhdistumaa, sillä vardenafiili on voimakkaasti plasmaproteiineihin sitoutunut eikä erity merkittävästi virtsaan.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, Erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BE09.

Vardenafiili on oraalinen erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettu lääke. Luonnollisessa tilanteessa eli seksuaalisen stimulaation yhteydessä se parantaa heikentynyttä erektiota lisäämällä verenvirtausta penikseen.

Peniksen erektio on hemodynaaminen prosessi. Seksuaalisen stimulaation aikana vapautuu typpioksidia. Typpioksidi aktivoi guanylaattisyklaasientsyymin, jolloin syklisen guanosiinimonofosfaatin (cGMP) pitoisuus paisuvaiskudoksessa suurenee. Tämä puolestaan aiheuttaa sileälihaksen rentoutumisen, jolloin penikseen pääsee virtaamaan enemmän verta. cGMP:n määrää säätelee guanylaattisyklaasin kautta tapahtuvan synteessin nopeus ja cGMP:tä hydrolysoivien fosfodiesteriaasien (PDE) kautta tapahtuvan hajoamisen nopeus.

Vardenafiili on potentti ja selektiivinen cGMP-spesifisen fosfodiesteriaasi tyyppi 5:n (PDE5) estäjä. PDE5 on tärkein fosfodiesteriaasi ihmisen paisuvaiskudoksessa. Vardenafiili lisää voimakkaasti endogeenisen typpioksidin vaikutusta paisuvaiskudoksessa estämällä PDE5:tä. Kun typpioksidia vapautuu seksuaalisen stimulaation seurauksena, vardenafiili estää PDE5:n toiminnan, mikä johtaa lisääntyneisiin cGMP-pitoisuuksiin paisuvaiskudoksessa. Siksi vardenafiilin suotuisan hoitovaikutuksen saavuttamiseksi tarvitaan seksuaalista stimulaatiota.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet vardenafiilin vaikutuksen olevan voimakkaampi PDE5:een kuin muihin fosfodiesteriaaseihin (> 15-kertainen verrattuna PDE6:een, > 130-kertainen verrattuna PDE1:een, > 300-kertainen verrattuna PDE11:ta, ja > 1000-kertainen verrattuna seuraaviin: PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 ja PDE10).

Peniksen pletysmografisessa (RigiScan) tutkimuksessa vardenafiili 20 mg aiheutti sukupuoliyhdyntään riittävän erektion (60 % jäykkyys RigiScan:illa mitattuna) joillakin miehillä jopa 15 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Tässä tutkimuksessa koehenkilöiden kokonaisvaste vardenafiiliin oli tilastollisesti merkitsevä verrattuna plaseboon 25 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Vardenafiili aiheuttaa lievän ja ohimenevän verenpaineen laskun, jolla useimmissa tapauksissa ei ole kliinistä merkitystä. Annosteltaessa vardenafiilia 20 mg ja 40 mg, makuuasennossa mitatun systolisen verenpaineen laskun keskiarvo oli -6,9 mmHg 20 mg:lla ja -4,3 mmHg 40 mg:lla verrattaessa plaseboon. Nämä vaikutukset ovat yhdenmukaisia PDE5-estäjien vasodilatoivien vaikutusten kanssa ja johtuvat todennäköisesti cGMP tasojen noususta verisuonten sileissä lihaskudoksissa. Vardenafiilin kerta-annos ja annokset 40 mg:aan asti suun kautta otettuina eivät aiheuttaneet kliinisesti merkitseviä muutoksia EKG:ssä terveille vapaaehtoisille miehille.

Yhden annoksen satunnaistetussa crossover kaksoissokkotutkimuksessa vertailtiin vardenafiilin (10 mg ja 80 mg), sildenafilin (50 mg ja 400 mg) ja plasebon vaikutuksia QT-välin pituuteen 59 terveellä mieshenkilöllä. Moksifloksasiini (400 mg) otettiin mukaan sisäiseksi kontrolliksi.

Vaikutukset QT-väliin mitattiin tunti annoksen ottamisen jälkeen (keskimääräinen vardenafiilin  $t_{max}$ ). Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa, että 80 mg:n kerta-annoksella vardenafiilia suun kautta otettuna ei ole yli 10 ms:n vaikutusta QTc-väliin (toisin sanoen tarkoitus oli esittää vaikutuksen puuttuminen) plaseboon verrattuna. Vaikutus laskettiin Friderician korjauskaavalla ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) perustasolla sekä tunti lääkkeen ottamisen jälkeen. Tulosten perusteella vardenafiili pidensi QTc-aikaa (Fridericia) 8 ms (90 % luotettavuusväli (CI): 6-9) ja 10 ms (90 % CI: 8-11) 10 mg:n ja 80 mg:n annoksilla verrattuna plaseboon, ja pidensi QTci-aikaa 4 ms (90 % CI: 3-6) ja 6 ms (90 % CI: 4-7) 10 mg:n ja 80 mg:n annoksilla verrattuna plaseboon tunti lääkkeen ottamisen jälkeen.  $T_{max}$ -tasolla ainoastaan QTcF:n keskimääräinen muutos oli tutkimuksessa asetetun rajan ylläpuolella (keskimäärin 10 ms, 90 % CI 8-11) 80 mg:n vardenafiiliannoksen jälkeen. Kun käytettiin yksilöllistä korjauskaavaa, yksikään arvo ei

ylittänyt asetettua rajaa.

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä erillisessä tutkimuksessa, johon osallistui 44 tervettä vapaaehtoista, vardenafiilin 10 mg:n kerta-annoksen tai 50 mg:n sildenafiliannoksen kanssa annettiin samanaikaisesti 400 mg gatifloksasiinia, jolla on vastaava QT-vaikutus. Vardenafiili pidensi QTc- aikaa (Fridericia) 4 ms ja sildenafili 5 ms verrattuna kumpaankin lääkkeeseen erikseen annettuna. Näiden QT-muutosten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

#### Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista

Kliinisissä tutkimuksissa vardenafiilia on annettu yli 17 000:lle 18-89-vuotiaalle erektiohäiriöstä kärsivälle miehelle, joista monilla oli useita samanaikaisia sairauksia. Yli 2 500:aa potilasta on hoidettu vardenafiililla kuuden kuukauden ajan tai kauemmin. Näistä yli 900:aa potilasta on hoidettu vuoden tai pitempään.

Seuraavat potilasryhmät olivat edustettuina: Iäkkäät (22 %), verenpainepotilaat (35 %), diabeetikot (29 %), potilaat, joilla oli iskeeminen sydänsairaus ja muu kardiovaskulaarinen sairaus (7 %), krooninen keuhkosairaus (5 %), hyperlipidemia (22 %), depressio (5 %), radikaali prostatektomia- potilaat (9 %). Seuraavat ryhmät olivat vähäisesti edustettuina kliinisissä tutkimuksissa: Iäkkäät (> 75 vuotta, 2,4 %) ja tietyt kardiovaskulaariset potilaat (ks. kohta 4.3). Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilaille, joilla on keskushermostosairaus (selkäydinvammapotilaita lukuun ottamatta), vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, lantionalueelle suoritettu leikkaus (lukuun ottamatta hermoja säästävää prostatektomiaa) tai trauma tai joille on annettu sädehoitoa lantion alueelle, eikä potilailla, joilla on seksuaalista haluttomuutta tai peniksen anatominen epämuotoisuus.

Keskeisissä tutkimuksissa vardenafiilihoito (tabletit) paransi erektiota plaseboon verrattuna. Pieni ryhmä potilaita, joka ryhtyi seksuaaliseen kanssakäymiseen 4-5 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen, kykeni saavuttamaan seksuaaliseen kanssakäymiseen tarvittavan erektion ja ylläpitämään erektion paremmin kuin plaseboryhmä.

Kiinteän annoksen (tabletit) tutkimuksissa, joissa erektiohäiriöstä kärsivät miehet olivat laajasti edustettuina, potilaista 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) ja 80 % (20 mg) kykeni saavuttamaan seksuaaliseen kanssakäymiseen tarvittavan erektion (SEP 2) verrattuna plaseboryhmään (49 %) yli 3 kuukauden tutkimusjakson aikana. Erektion ylläpitämiseen kykeni (SEP 3) tässä samassa tutkimuksessa vastaavasti 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) ja 65 % (20 mg) verrattuna plaseboryhmään (29 %).

Suurimpien tehoa mittaavien vardenafiilitutkimusten yhdistettyjen tulosten perusteella, potilaat kykenivät saavuttamaan seksuaaliseen kanssakäymiseen tarvittavan erektion seuraavasti; psykogeeninen erektiohäiriö (77-87 %), sekalaiset erektiohäiriöt (69-83 %), orgaaninen erektiohäiriö (64-75 %), iäkkäät (52-75 %), iskeeminen sydänsairaus (70-73 %), hyperlipidemia (62-73 %), krooninen keuhkosairaus (74-78 %), depressio (59-69 %) ja potilaat, joita hoidettiin samanaikaisesti verenpainelääkkeillä (62-73 %).

Kliinisissä tutkimuksissa diabetes mellitusta sairastavilla potilailla vardenafiili annoksilla 10 mg ja 20 mg paransi merkittävästi erektiofunktioita kuvaavaa pistemäärää, kykyä saavuttaa ja ylläpitää tyydyttävään yhdyntään riittävä erektio ja paransi peniksen jäykistymistä (rigiditeettiä) verrattuna plaseboon. Potilaat, jotka olivat mukana tutkimuksessa kolme kuukautta 10 mg:n annoksella erektion kykeni saavuttamaan 61 % ja ylläpitämään 49 % potilaista ja 20 mg:n vardenafiiliannoksella vastaavasti 64 % potilaista kykeni saavuttamaan ja 54 % ylläpitämään erektion. Vastaavasti plaseboryhmässä 36 % kykeni saavuttamaan ja 23 % ylläpitämään erektion.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joille oli tehty prostatektomia, vardenafiili paransi annoksilla 10 mg ja 20 mg merkittävästi erektiofunktioita kuvaavaa pistemäärää, kykyä saavuttaa ja ylläpitää tyydyttävään yhdyntään riittävä erektio ja peniksen jäykistymistä verrattuna plaseboon. Potilaat, jotka olivat mukana tutkimuksessa kolme kuukautta 10 mg:n annoksella erektion kykeni saavuttamaan 47 % ja ylläpitämään 37 % potilaista ja 20 mg:n vardenafiiliannoksella vastaavasti 48 % potilaista kykeni saavuttamaan ja 34 % ylläpitämään erektion. Vastaavasti plaseboryhmässä 22 % kykeni saavuttamaan ja 10 % ylläpitämään erektion.

Kliinisissä tutkimuksissa selkäydinvammapotilailla, erilaisina annoksina käytetty vardenafiili paransi merkittävästi erektiofunktioita kuvaavaa pistemäärää, kykyä saavuttaa ja ylläpitää tyydyttävään yhdyntään riittävä erektio sekä peniksen jäykistymistä verrattuna plaseboon. Normaalin IIEF:ää kuvaavan pistemäärän ( $\geq 26$ ) jälleen saavuttaneiden määrä oli vardenafiilia käyttäneillä potilailla 53 % verrattuna plaseboon, jolla määrä oli 9 %. Potilaista, jotka olivat mukana tutkimuksessa kolme kuukautta ja kuuluivat vardenafiiliryhmään, erektion kykeni saavuttamaan 76 % ja ylläpitämään 59 % potilaista. Vastaavasti plaseboryhmässä 41 % kykeni saavuttamaan ja 22 % ylläpitämään erektion. Tulokset olivat kliinisesti ja tilastollisesti merkitseviä ( $p < 0,001$ ).

Vardenafiilin teho ja turvallisuus on varmistettu pitkäaikaistutkimuksissa.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kaikkien pediatristen potilasryhmien erektiohäiriöiden hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Vardenafiilitableteista vardenafiili imeytyy nopeasti ja sen suurimmat havaitut pitoisuudet plasmassa saavutetaan joillakin miehillä jopa 15 minuutin kuluttua oraalisen annostelun jälkeen. Kuitenkin 90 prosenttisesti huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 30-120 minuutin kuluessa (mediaani 60 minuuttia) annettuna suun kautta tyhjään mahaan. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus oraalisessa annostuksessa on 15 %. Suositelluilla annoksilla (5-20 mg) suun kautta otettuna vardenafiilin pitoisuuspinta-ala (AUC) ja huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) suurenevät lähes suhteessa annokseen.

Otettaessa vardenafiilitabletteja rasvaisen aterian (sisältäen rasvaa 57 %) yhteydessä imeytyminen hidastuu aiheuttaen keskimäärin 60 minuutin viiveen ( $t_{max}$ ) huippupitoisuuden saavuttamisessa ja keskimääräinen huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) pienenee 20 %. Vardenafiilin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC) sillä ei ole vaikutusta. 30 % rasvaa sisältävän aterian jälkeen vardenafiilin imeytymisnopeus ja -aste ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  ja AUC) säilyvät muuttumattomina verrattuna sen ottamiseen tyhjään mahaan.

#### Jakautuminen

Vardenafiilin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus on 208 l, joten vardenafiili jakautuu kudoksiin.

Vardenafiili ja sen tärkein metaboliitti veressä (M1) sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (noin 95 %, vardenafiili tai M1). Sekä vardenafiilin että M1:n proteiiniinsitoutuminen on riippumatonta lääkkeen kokonaispitoisuudesta.

Terveiden koehenkilöiden siemennesteestä 90 minuuttia vardenafiilin annon jälkeen tehtyjen mittausten perusteella ainoastaan 0,00012 % annetusta annoksesta saattaa olla potilaiden siemennesteessä.

#### Biotransformaatio

Tableteissa oleva vardenafiili metaboloituu pääasiallisesti maksassa sytokromi P450 (CYP) 3A4:n välityksellä sekä jossain määrin CYP3A5- ja CYP2C-entsyymimuotojen välityksellä.

Ihmisillä tärkein metaboliitti veressä (M1) syntyy vardenafiilin desetylaatioissa ja metaboloituu edelleen eliminaation puoliintumisajan ollessa noin 4 tuntia. Osia M1:stä on glukuronideina systeemissä verenkierrassa. Metaboliitti M1:llä on samanlainen fosfodiesteraaselektiivisyysprofiili kuin vardenafiililla ja sen *in vitro* -voimakkuus fosfodiesteraasi tyyppi 5:tä kohtaan on noin 28 % verrattuna vardenafiiliin, jolloin sen osuus vaikutuksesta on noin 7 %.

#### Eliminaatio

Vardenafiilin kokonaispuhdistuma on 56 l/h, jolloin terminaalinen puoliintumisaika on noin 4-5 tuntia. Oraalisen annon jälkeen vardenafiili erittyy metaboliitteina pääasiallisesti ulosteeseen (noin 91-95 % annoksesta) ja vähemmässä määrin virtsaan (noin 2-6 % annoksesta).

### Farmakokinetiikka erityisryhmillä

#### *Iäkkäät*

Terveillä iäkkäillä ( $\geq 65$ -vuotiaat) vapaaehtoisilla vardenafiilin eliminoituminen maksan kautta oli pienentynyt verrattuna terveisiin nuorempiin (18-45-vuotiaat) vapaaehtoisin. Vardenafiilitabletteja ottaneilla iäkkäillä miehillä oli keskimäärin 52 % suurempi vardenafiilin AUC ja 34 % suurempi  $C_{max}$  verrattuna nuorempiin miehiin (ks. kohta 4.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vapaaehtoisilla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min), vardenafiilin farmakokinetiikka oli samanlainen kuin kontrolliryhmällä, johon kuuluvien henkilöiden munuaisten toiminta oli normaalia. Vapaaehtoisilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min) keskimääräinen AUC suureni 21 % ja keskimääräinen  $C_{max}$  pieneni 23 % verrattuna vapaaehtoisin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Tilastollisesti merkittävää korrelaatiota ei havaittu kreatiniinipuhdistuman ja vardenafiilialtistumisen (AUC ja  $C_{max}$ ) välillä (ks. kohta 4.2). Vardenafiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu dialyysia tarvitsevilla potilailla (ks. kohta 4.3).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A ja B), vardenafiilin puhdistuma oli pienentynyt samassa suhteessa kuin maksan vajaatoimintakin. Potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A), vardenafiilin keskimääräiset pitoisuuspinta-ala (AUC) ja huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) lisääntyivät 17 % ja 22 % verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B), vardenafiilin keskimääräiset AUC ja  $C_{max}$  lisääntyivät 160 % ja 133 % verrattuna terveisiin koehenkilöihin (ks. kohta 4.2). Vardenafiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C) (ks. kohta 4.3).

### Lisätietoa

*In vitro* tiedot viittaavat siihen, että vardenafiilin vaikutusta digoksiinia herkempiin P-glykoproteiinisubstraatteihin ei voida sulkea pois. Dabigatraanieteksilaatti on esimerkki erittäin herkstä suoliston P-glykoproteiinisubstraattista.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Aspartaami (E 951)  
Titaanidioksidi (E171)  
Rautaoksidi punainen (E172)  
Rautaoksidi keltainen (E172)  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/Alumiini-läpipainolevyt.

Pakkaukset sisältävät 2, 4, 8, 12, 20 tai 24 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SanoSwiss UAB,  
Lvovo 25-701  
LT-09320 Vilnius,  
Liettua

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34411

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.08.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vardenafil SanoSwiss 20 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vardenafil SanoSwiss 20 mg: varje tablett innehåller vardenafilhydroklorid motsvarande 20 mg vardenafil.

Hjälpämnen med känd effekt:

Vardenafil SanoSwiss 20 mg: en tablett innehåller 10 mg aspartam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vardenafil SanoSwiss 20 mg är orange, 9 mm rundformade, bikonvexa tabletter märkta "20" på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna män med erektil dysfunktion. Erektill dysfunktion är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet.

För att Vardenafil SanoSwiss skall vara effektivt krävs sexuell stimulering.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Användning hos vuxna män

Den rekommenderade dosen är 10 mg, att tas vid behov cirka 25 till 60 minuter före sexuell aktivitet. Beroende på effekt och tolerans kan dosen ökas till 20 mg eller minskas till 5 mg. Rekommenderad maximaldos är 20 mg. Högst en dos per dygn skall tas. Vardenafil SanoSwiss kan tas med eller utan föda. Effekten kan bli fördröjd om tablett tas i samband med en fettrik måltid (se avsnitt 5.2).

##### Särskilda populationer

##### *Äldre (≥65 år)*

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter. Ökning till den maximala dosen 20 mg bör dock övervägas med försiktighet beroende på den individuella tolerabiliteten (se avsnitt 4.4 och 4.8).

##### *Nedsatt leverfunktion*

En startdos på 5 mg bör övervägas för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A-B). Beroende på tolerans och effekt kan dosen därefter ökas. Den rekommenderade maximaldosen till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) är 10 mg (se avsnitt 4.3 och 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min), bör en startdos på 5 mg övervägas. Beroende på tolerans och effekt, kan dosen ökas till 10 mg och 20 mg.

#### Pediatrik population

Vardenafil SanoSwiss är inte avsett för personer under 18 år. Det finns ingen relevant indikation för användning av Vardenafil SanoSwiss till barn.

#### Användning hos patienter med annan medicinering

##### *Samtidig användning med CYP3A4-hämmare*

Vid användning i kombination med CYP3A4-hämmare som erytromycin eller klaritromycin bör dosen vardenafil inte överskrida 5 mg (se avsnitt 4.5).

#### Administreringssätt

För oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidigt intag av vardenafil och nitrater eller kväioxid-donatorer (såsom amylnitrit) i någon form är kontraindicerat (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Vardenafil SanoSwiss är kontraindicerat hos patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av fosfodiesteras 5 (PDE5)-hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

Läkemedel för behandling av erektil dysfunktion ska i allmänhet inte användas av män för vilka sexuell aktivitet avråds (t ex patienter med svår kardiovaskulär sjukdom såsom instabil angina eller svår hjärtsvikt [New York Heart Association III eller IV]).

Säkerheten för vardenafil har inte studerats vid användning i följande grupper av patienter, och användning är därför kontraindicerad tills ytterligare information finns tillgänglig:

- gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C),
- terminal njursjukdom som kräver dialys,
- hypotension (blodtryck <90/50 mm Hg),
- nyligen genomgången stroke eller hjärtinfarkt (inom de senaste 6 månaderna),
- instabil angina och känd hereditär degenerativ näthinnesjukdom såsom retinitis pigmentosa.

Samtidig användning av vardenafil och de starka CYP3A4-hämmarna ketokonazol och itraconazol (orala beredningsformer) är kontraindicerat till män äldre än 75 år.

Samtidig användning av vardenafil med HIV-proteashämmare såsom ritonavir och indinavir är kontraindicerat, eftersom dessa är mycket starka hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av PDE5-hämmare (inklusive vardenafil) med guanylatcyklas-stimulerare (såsom riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Innan farmakologisk behandling övervägs, skall en anamnes upptas och en klinisk undersökning göras för att diagnostisera erektil dysfunktion och fastställa möjliga bakomliggande orsaker.

Innan någon behandling för erektil dysfunktion inleds skall behandlande läkare bedöma patientens kardiovaskulära status, då det finns en viss kardiell risk kopplad till sexuell aktivitet (se avsnitt 4.3). Vardenafil har vasodilaterande egenskaper, som ger lätt och övergående blodtryckssänkning (se avsnitt 5.1). Patienter med utflödes hinder i vänster kammare t ex aortastenosis och idiopatisk hypertrofisk

subvalvulär aortstenos, kan vara känsliga för effekten av vasodilaterare inklusive typ 5-fosfodiesterashämmare.

Allvarliga kardiovaskulära händelser inklusive plötslig död, takykardi, hjärtinfarkt, ventrikulär takyarytmi, angina pectoris och cerebrovaskulära sjukdomar (inklusive transitorisk ischemisk attack och cerebrala blödningar) har rapporterats i tidsmässig närhet till vardenafil. De flesta av patienterna hos vilka dessa händelser rapporterats har haft kardiovaskulära riskfaktorer sedan tidigare. Det är inte möjligt att fastställa om dessa händelser är direkt relaterade till dessa riskfaktorer, till vardenafil, till sexuell aktivitet eller en kombination av dessa eller andra faktorer.

Läkemedel för behandling av erektil dysfunktion skall användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom), eller till patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

Säkerhet och effekt av kombinationer av Vardenafil SanoSwiss tabletter och andra behandlingar mot erektil dysfunktion har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av sådana kombinationer.

Den maximala dosen 20 mg kan tolereras sämre av äldre patienter ( $\geq 65$  år) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### *Samtidig användning av alfareceptorblockerare*

Samtidig användning av alfa-receptorblockerare och vardenafil kan leda till symtomatisk hypotension hos en del patienter eftersom båda är vasodilaterare. Samtidig användning av vardenafil skall endast påbörjas om patienten är välinställd i sin terapi med alfa-receptorblockerare. Hos de patienter som är stabila på behandling med alfa-receptorblockerare bör vardenafil initieras med den lägsta rekommenderade startdosen på 5 mg tabletter. Vardenafil kan administreras tillsammans med tamsulosin eller med alfuzosin oberoende av tidpunkt. Med andra alfa-receptorblockerare bör separation av doserna övervägas när vardenafil förskrivs samtidigt (se avsnitt 4.5). Hos de patienter som redan tar en optimerad dos vardenafil bör terapi med alfa-receptorblockerare initieras med lägsta dos. Stegvis ökning av dosen alfa-receptorblockerare kan leda till ytterligare sänkning av blodtrycket hos patienter som tar vardenafil.

#### *Samtidig användning av CYP3A4-hämmare*

Samtidig användning av vardenafil och starka CYP3A4-hämmare såsom itraconazol och ketokonazol (orala beredningsformer) bör undvikas eftersom mycket höga plasmakoncentrationer av vardenafil har uppnåtts när läkemedlen kombinerats (se avsnitt 4.5 och 4.3).

Dosjustering av vardenafil kan bli nödvändig om man samtidigt ger måttliga CYP3A4-hämmare som erytromycin och klaritromycin (se avsnitt 4.5 och 4.2).

Samtidigt intag av grapefrukt eller grapefruktjuice förväntas öka plasmakoncentrationen av vardenafil. Kombinationen bör undvikas (se avsnitt 4.5).

#### *Effekter på QTc-intervallet*

Enstaka orala doser av 10 mg och 80 mg vardenafil har visat sig förlänga QTc-intervallet med ett medelvärde av 8 msec och 10 msec för respektive dos. Enstaka doser av 10 mg vardenafil administrerat samtidigt med 400 mg gatifloxacin, en aktiv substans med jämförbar QT-effekt, visade också en additiv QTc-effekt på 4 msec jämfört med respektive substans för sig. Den kliniska betydelsen av dessa QT-fynd är inte känd (se avsnitt 5.1).

Den kliniska relevansen av denna upptäckt är oklar och kan inte generaliseras till alla patienter under alla förhållanden, eftersom det beror på de individuella riskfaktorerna och dispositionen hos varje patient vid varje tillfälle. Läkemedel som kan förlänga QTc-intervall, inklusive vardenafil, bör helst undvikas till patienter med relevanta riskfaktorer, till exempel hypokalemi, kongenital QT-förlängning, samtidig administrering av antiarytmiska läkemedel i klass IA (till exempel kinidin, prokainamid), eller klass III (till exempel amiodaron, sotalol).



### *Effekter på synen*

Synstörningar och fall av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION) har rapporterats i samband med användandet av Vardenafil SanoSwiss och andra PDE5-hämmare. Analyser av observationsdata tyder på en ökad risk för akut NAION hos män med erektil dysfunktion efter exponering för PDE5-hämmare såsom vardenafil, tadalafil och sildenafil (se avsnitt 4.8). Då detta kan vara av relevans för alla patienter som exponeras för vardenafil ska patienten ges råd om att i händelse av plötslig synstörning sluta ta Vardenafil SanoSwiss och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

### *Effekter på blödning*

*In vitro*-studier på humana trombocyter visar att vardenafil inte ensamt har någon aggregationshämmande effekt, men vid höga (över terapeutiska) koncentrationer förstärker vardenafil den aggregationshämmande effekten av kvävoxid-donatorn natriumnitroprussid. I humanstudier hade vardenafil inte någon effekt på blödningstiden ensamt eller i kombination med acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5). Det finns ingen information angående säkerhet vid administrering av vardenafil till patienter med blödningsrubbingar eller aktivt peptiskt ulcus. Vardenafil skall därför ges till dessa patienter först efter noggrann risk-nytta-bedömning.

### Hjälpämnen

Vardenafil SanoSwiss innehåller aspartam, en fenylalaninkälla, det kan vara skadligt om patienten har fenylketonuri.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av andra läkemedel på vardenafil

#### *In vitro*-studier

Vardenafil metaboliseras övervägande av leverenzymerna via cytokrom P450 (CYP) isoformen 3A4 med viss medverkan från CYP3A5 och isoformer av CYP2C. Därför kan hämmare av dessa isoenzymer minska clearance för vardenafil.

#### *In vivo*-studier

Samtidig administrering av HIV-proteashämmaren indinavir (800 mg 3 gånger dagligen), en stark CYP3A4-hämmare, och vardenafil (10 mg tablett) resulterade i en 16-faldig ökning av AUC för vardenafil och en 7-faldig ökning i  $C_{max}$  för vardenafil. Efter 24 timmar hade plasmanivåerna av vardenafil sjunkit till cirka 4% av den maximala plasmanivån ( $C_{max}$ ) av vardenafil.

Vid samtidig administrering av vardenafil 5 mg och ritonavir (600 mg två gånger dagligen) blev resultatet, en 13-faldig ökning av  $C_{max}$  för vardenafil och en 49-faldig ökning av AUC<sub>0-24</sub> för vardenafil. Interaktionen är en konsekvens av att levermetabolismen för vardenafil blockeras av ritonavir, en mycket stark CYP3A4-hämmare, vilken också hämmar CYP2C9. Ritonavir förlängde signifikant halveringstiden för vardenafil till 25,7 timmar (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg), en stark CYP3A4-hämmare, och vardenafil (5 mg) resulterade i en 10-faldig ökning av AUC för vardenafil och en 4-faldig ökning av  $C_{max}$  för vardenafil (se avsnitt 4.4).

Trots att specifika interaktionsstudier inte utförts, kan samtidig användning av andra starka CYP3A4-hämmare (såsom itraconazol) förväntas ge upphov till vardenafilnivåer i plasma jämförbara med de som uppnåddes med ketokonazol. Samtidig användning av vardenafil och starka CYP3A4-hämmare såsom itraconazol och ketokonazol (oral användning) skall undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.4). Hos män äldre än 75 år är samtidig användning av vardenafil med itraconazol eller ketokonazol kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), en CYP3A4-hämmare, och vardenafil (5 mg) resulterade i en ökning av AUC för vardenafil med 4 gånger och en trefaldig ökning av  $C_{max}$ . Även om en specifik interaktionsstudie inte har genomförts, kan samtidig administrering av klaritromycin förväntas ge likartade effekter på AUC och  $C_{max}$  för vardenafil. Vid användning i kombination med en måttlig CYP3A4-hämmare som erytromycin eller klaritromycin kan dosjustering

av vardenafil behövas (se avsnitt 4.2 och 4.4). Cimetidin (400 mg två gånger dagligen), en ospecifik cytokrom P450-hämmare, hade ingen effekt på vardenafils AUC och  $C_{\max}$  vid samtidig administrering med vardenafil (20 mg) hos friska frivilliga försökspersoner.

Grapefruktjuice som är en svag hämmare av CYP3A4-metabolismen i tarmväggen kan ge måttliga ökningarna i plasmanivåerna av vardenafil (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för vardenafil (20 mg) påverkades inte av samtidig administrering av H<sub>2</sub>-antagonisten ranitidin (150 mg två gånger dagligen), digoxin, warfarin, glibenklamid, alkohol (medelvärde av maximal koncentration av alkohol i blodet på 73 mg/dl) eller enstaka doser antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid).

Även om specifika interaktionsstudier inte utförts med alla läkemedel, visade populationsfarmakokinetiska analyser ingen påverkan på vardenafils farmakokinetik vid samtidig medicinering med följande läkemedel: acetylsalicylsyra, ACE-hämmare, beta-receptorblockerare, svaga CYP3A4-hämmare, diuretika och läkemedel för behandling av diabetes (sulfonureider och metformin).

#### Effekter av vardenafil på andra läkemedel

Det finns inga data avseende interaktion mellan vardenafil och icke-selektiva fosfodiesterashämmare såsom teofyllin eller dipyridamol.

#### *In vivo-studier*

Ingen förstärkning av den blodtryckssänkande effekten av sublingualt nitroglycerin (0,4 mg) observerades när vardenafil (10 mg) gavs med varierande tidsintervall (1-24 timmar) före nitroglycerindosen, i en studie på 18 friska manliga försökspersoner. Den blodtryckssänkande effekten av sublinguala nitrater (0,4 mg) som togs 1 till 4 timmar efter administrering av vardenafil 20 mg tabletter förstärktes hos friska medelålders försökspersoner. Inga effekter på blodtrycket kunde ses när nitroglycerin togs 24 timmar efter administrering av en enstaka dos vardenafil 20 mg tablett. Det finns emellertid ingen information om vardenafils eventuella förstärkning av hypotensiva effekter av nitrater hos patienter, och samtidig användning är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Nicorandil är en hybrid bestående av en kaliumkanalaktiverare och nitrat. På grund av nitratkomponenten har den potential att allvarligt interagera med vardenafil.

Eftersom monoterapi av alfa-receptorblockerare kan orsaka markant sänkning av blodtrycket, speciellt postural hypotension och synkope, utfördes interaktionsstudier med vardenafil. I två interaktionsstudier med normotensiva friska frivilliga rapporterades, efter snabb dosökning av alfa-receptorblockerarna tamsulosin eller terazosin till höga doser, hypotension (i vissa fall symptomatisk) hos ett signifikant antal försökspersoner efter samtidig administrering med vardenafil. Bland försökspersoner som behandlades med terazosin observerades hypotension oftare när vardenafil och terazosin administrerades samtidigt, än när doserna administrerades skilda med ett tidsintervall på 6 timmar.

Baserat på resultat från interaktionsstudier utförda med vardenafil hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) som stod på stabil tamsulosin-, terazosin- eller alfuzosinterapi:

- När vardenafil gavs i doserna 5, 10 eller 20 mg till patienter med stabil terapi med tamsulosin observerades ingen symptomatisk reduktion av blodtrycket, men 3 av 21 tamsulosinbehandlade försökspersoner uppvisade ett övergående tillstånd med stående systoliskt blodtryck på mindre än 85 mmHg.
- När 5 mg vardenafil gavs samtidigt som 5 eller 10 mg terazosin, upplevde 1 av 21 patienter symptomatisk postural hypotension. Hypotension observerades ej när 5 mg vardenafil och terazosin gavs med 6 timmars mellanrum.
- När vardenafil gavs i doserna 5 eller 10 mg till patienter med stabil terapi med alfuzosin observerades ingen symptomatisk reduktion av blodtrycket jämfört med placebo.

Därför ska samtidig behandling med vardenafil endast initieras om patientens behandling med alfablockerare är stabil. Hos dessa patienter ska vardenafil initieras med den lägsta rekommenderade

startdosen på 5 mg. Vardenafil SanoSwiss kan administreras tillsammans med tamsulosin eller med alfuzosin när som helst. När vardenafil förskrivs samtidigt med andra alfa-receptorblockerare ska tidsmässig separation av doserna beaktas (se avsnitt 4.4).

Inga signifikanta interaktioner påvisades när warfarin (25 mg), som metaboliseras av CYP2C9, eller digoxin (0,375 mg) gavs samtidigt med vardenafil (20 mg tabletter). Den relativa biotillgängligheten för glibenklamid (3,5 mg) påverkades inte vid samtidig administrering av vardenafil (20 mg). I en specifik studie, där vardenafil (20 mg) gavs samtidigt med ”slow release”-nifedipin (30 och 60 mg) till patienter med högt blodtryck sågs en ytterligare reduktion av systoliska blodtrycket (liggande) med 6 mm Hg och av diastoliska blodtrycket (liggande) med 5 mmHg, följt av en ökad hjärtfrekvens med 4 slag per minut.

När vardenafil (20 mg tabletter) och alkohol (medelvärde av maximal koncentration av alkohol i blodet på 73 mg/dl) togs samtidigt, förstärkte inte vardenafil alkoholens effekter på blodtryck och hjärtfrekvens, och vardenafils farmakokinetik påverkades ej.

Vardenafil (10 mg) förstärkte inte den av acetylsalicylsyra (2 x 81 mg) förlängda blödningstiden.

#### Riociguat

Prekliniska studier visade en additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när PDE5-hämmare kombinerades med riociguat. I kliniska studier har riociguat visats förstärka den hypotensiva effekten av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på fördelaktig klinisk effekt av kombinationen i den population som studerades. Samtidig användning av PDE5-hämmare, inklusive vardenafil, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Vardenafil SanoSwiss skall inte användas av kvinnor. Inga studier av vardenafil har utförts på gravida kvinnor. Fertilitetsdata saknas.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Då yrsel och synstörningar rapporterats i kliniska prövningar med vardenafil bör patienter vara uppmärksamma på hur de reagerar på Vardenafil SanoSwiss innan de kör bil eller använder maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar med vardenafilhydroklorid var generellt övergående och milda till måttliga i svårighetsgrad. Den vanligaste rapporterade biverkningen som förekommer hos  $\geq 10$  % av patienterna är huvudvärk.

#### Tabell med biverkningar

Biverkningarna listas enligt MedDRAs frekvenskonvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande biverkningar har rapporterats:

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer				Konjunktivit	
Immunsystemet			Allergiskt ödem och angioödem Sömnpromblem	Allergisk reaction Ångest	
Psykiska störningar					
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Somnolens Parestesi och dysestesi	Syncope Krampanfall Amnesi Transitorisk ischemisk attack	Cerebral blödning
Ögon			Synrubbingar Okulär hyperemi Rubbing av färgseendet Smärta och obehag i ögat Fotofobi	Ökat intraokulärt tryck Ökad lacrimation	Icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati Synstörning
Öron och balansorgan			Tinnitus Vertigo		Plötsligt hörselbortfall
Hjärtat			Palpitationer Takykardi	Hjärtinfarkt Ventrikulära takyarytmier Angina pectoris	Plötslig död
Blodkärl		Blodvallning		Hypertension Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Nästäppa	Dyspné Täppta bihålör	Epistaxis	
Magtarmkanalen		Dyspepsi	Gastroesofagal refluxsjukdom Gastrit Gastrointestinal- och buksmärta Diarré Kräkning Illamående Muntorrhet		
Lever och gallvägar			Förhöjning av transaminaser	Förhöjt gamma-glutamyltransferas	
Hud och subkutan vävnad			Erytem Utslag	Fotosensitivtetsreaktion	

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Muskuloskeletal a systemet och bindväv			Ryggont Förhöjt kreatin- fosfokinas Myalgi Ökad muskeltonus och kramper		
Njurar och urinvägar					Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Ökad erektion	Priapism	Penisblödning Hematospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället			Sjukdomskänsla	Bröstsmärta	

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Penisblödning, hematospermi och hematuri har rapporterats i kliniska studier och spontant efter marknadsföring vid användning av PDE5-hämmare, inklusive vardenafil.

Vid en dos på 20 mg Vardenafil SanoSwiss tablett hade äldre patienter (≥ 65 år) högre frekvens av huvudvärk (16,2 % jämfört med 11,8 %) och yrsel (3,7 % jämfört med 0,7 %) än yngre patienter (<65 år). Incidensen av biverkningar (framför allt yrsel) har generellt visat sig vara något högre hos patienter med anamnes på hypertoni.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

I endosstudier på friska frivilliga tolererades doser upp till och med 80 mg vardenafil (tablett) per dygn utan att allvarliga biverkningar visades.

När vardenafil gavs i högre doser och oftare än rekommenderat (40 mg tablett två gånger dagligen) rapporterades fall av allvarlig ryggsmärta. Detta hade inget samband med muskeltoxicitet eller neurologisk toxicitet.

Vid överdosering skall sedvanliga understödande åtgärder vidtagas efter behov. Njurdialys förväntas inte öka clearance, eftersom vardenafil i hög grad är bundet till plasmaproteiner och inte i nämnvärd

utsträckning utsöndras i urinen.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, medel vid erektil dysfunktion, ATC-kod G04BE09.

Vardenafil är en peroral behandling för förbättring av erektil funktion hos män med erektil dysfunktion. Vid naturliga förhållanden, det vill säga med sexuell stimulering, återupprättas nedsatt erektil funktion genom att öka blodflödet till penis.

Erektion av penis är en hemodynamisk process. Vid sexuell stimulering frisätts kväioxid. Detta aktiverar enzymet guanylatcyklas vilket resulterar i en ökad nivå cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP) i corpus cavernosum. Detta ger i sin tur relaxation av glatt muskulatur, vilket tillåter ökat inflöde av blod i penis. Nivån av cGMP regleras av synteshastigheten via guanylatcyklas och av nedbrytningshastigheten via cGMP-hydrolyserande fosfodiesteraser (PDE-enzym).

Vardenafil är en stark och selektiv hämmare av cGMP-specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5), det mest betydelsefulla PDE-enzymet i human corpus cavernosum. Vardenafil ökar kraftigt effekten av endogent kväioxid i corpus cavernosum genom att hämma PDE5. När kväioxid frisätts som svar på sexuell stimulering resulterar vardenafil's hämning av PDE5 i ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Sexuell stimulering krävs därför för att få fram vardenafil's gynnsamma terapeutiska effekter.

*In vitro*-studier har visat att vardenafil hämmar PDE5 kraftigare än andra kända fosfodiesterasenzym (>15 gånger i förhållande till PDE6, >130 gånger i förhållande till PDE1, >300 gånger i förhållande till PDE11, och >1000 gånger i förhållande till PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 och PDE10).

I en pletysmografistudie (RigiScan), åstadkom vardenafil 20 mg, erektioner som ansågs tillräckliga för penetration (60 % rigiditet enligt RigiScan) hos vissa män så tidigt som 15 minuter efter dosintag. Försökspersonernas samlade respons på vardenafil blev statistiskt signifikant jämfört med placebo 25 minuter efter dosintaget.

Vardenafil ger lätt och övergående sänkning av blodtrycket vilket i majoriteten av fallen, inte ger några kliniska effekter. Den genomsnittliga maximala sänkningen av systoliskt blodtryck (liggande) var jämfört med placebo -6,9 mmHg för 20 mg och -4,3 mm Hg för 40 mg vardenafil. Dessa effekter är förenliga med de vasodilaterande effekterna av PDE5-hämmarna och beror förmodligen på ökade cGMP-nivåer i glatta muskelceller i blodkärlen. Enstaka och upprepade perorala doser av vardenafil upp till 40 mg gav inte några kliniskt relevanta förändringar av EKG hos friska frivilliga manliga försökspersoner.

En endos, dubbel-blind, cross-over, randomiserad studie på 59 friska män, jämförde effekterna på QT-intervallet av vardenafil (10 mg och 80 mg), sildenafil (50 mg och 400 mg) och placebo. Moxifloxacin (400 mg) inkluderades som en aktiv intern kontroll. Effekter på QT-intervallet mättes 1 timme efter dosintag (genomsnittligt  $t_{max}$  för vardenafil). Det primära målet för denna studie var att utesluta en effekt större än 10 msec (det vill säga att visa brist på effekt) på QTc-intervall med en enstaka oral dos av 80 mg vardenafil jämfört med placebo, uppmätt som förändring i Fridericia's beräkningsformel ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) vid tidpunkten 1 timme efter dosering, jämfört med utgångsvärde. Resultaten för vardenafil visade en ökning på QTc (Fridericia) på 8 msec (90 % CI: 6-9) och 10 msec (90 % CI: 8-11) vid 10 och 80 mg doser jämfört med placebo och en ökning av QTci på 4 msec (90 % CI: 3-6) och 6 msec (90% CI: 4-7) vid 10 och 80 mg doser jämfört med placebo. Vid  $t_{max}$ , låg endast förändringen på QTcF-medelvärde för vardenafil utanför det studiegrundade gränsvärdet (medel 10 msec, 90 % CI 8-11). Vid användning av den individuella korrektionsformeln, hamnade inget av dessa värden utanför gränsvärdet.

I en separat studie efter marknadsföring på 44 friska frivilliga gavs enstaka doser av 10 mg vardenafil

eller 50 mg sildenafil samtidigt med 400 mg gatifloxacin, en substans med jämförbar QT-effekt. Både för vardenafil och sildenafil ökade Fridericia QTc-effekten med 4 msec (vardenafil) respektive 5 msec (sildenafil) jämfört med vardera substans för sig. Den faktiska kliniska betydelsen av dessa QT-förändringar är inte känd.

#### Ytterligare information om kliniska prövningar

I kliniska prövningar har vardenafil givits till över 17 000 män med erektil dysfunktion (ED) i åldrarna 18-89 år, varav många hade flera andra sjukdomstillstånd. Över 2500 patienter har behandlats med vardenafil i sex månader eller längre. Av dessa, har över 900 patienter behandlats i ett år eller längre.

Följande patientgrupper var representerade: äldre (22%), patienter med högt blodtryck (35%), diabetes mellitus (29%), ischemisk hjärtsjukdom och andra kardiovaskulära sjukdomar (7%), kronisk lungsjukdom (5%), hyperlipidemi, (22%), depression (5%), total prostatektomi (9%). Följande grupper var inte lika väl representerade i kliniska prövningar: äldre (>75 år 2,4%), och patienter med vissa kardiovaskulära tillstånd (se avsnitt 4.3). Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med sjukdomar i CNS (förutom ryggmärgsskada), patienter med allvarlig njur- eller leverfunktionsnedsättning, bäckenkirurgi (undantag prostatektomi med bevarad nervfunktion) eller patienter som genomgått trauma eller strålbehandling eller de som har nedsatt sexuell lust eller anatomisk deformation av penis.

Genomgående i de pivotala studierna resulterade behandling med vardenafil (tablett) i en förbättring av erektil funktion jämfört med placebo. Bland de få patienter som försökte sig på samlag upp till 4-5 timmar efter dosintag var frekvensen lyckad penetration och bibehållande av erektionen genomgående större än för placebo.

I studier med fasta doser (tablett) hos en bred population av män med erektil dysfunktion, upplevde 68% (5 mg), 76% (10 mg) och 80% (20 mg) av patienterna att penetrationen var lyckad (SEP 2) jämfört med 49% för placebo under en tre månaders studieperiod. Förmågan att behålla erektionen (SEP 3) hos denna breda ED-population angavs till 53% (5 mg), 63% (10 mg) och 65% (20 mg) jämfört med 29% för placebo.

I poolade data från de större effektstudierna, var andelen patienter som fått vardenafil och för vilka penetration lyckats följande: psykogen erektil dysfunktion (77-87%), kombinerad erektil dysfunktion (69-83%), organisk erektil dysfunktion (64-75%), äldre (52-75%), ischemisk hjärtsjukdom (70-73%), hyperlipidemi (62-73%), kronisk lungsjukdom (74-78%), depression (59-69%), och patienter som samtidigt behandlades med antihypertensiva medel (62-73%).

I en klinisk prövning på patienter med diabetes mellitus, förbättrade vardenafil jämfört med placebo signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis vid vardenafildoser på 10 och 20 mg. Svarefrekvensen för förmåga att få och bibehålla erektion var 61% respektive 49% för 10 mg, och 64% respektive 54% för 20 mg vardenafil jämfört med 36% respektive 23% för placebo för patienter som genomförde tre månaders behandling.

I en klinisk prövning på prostatektomerade patienter förbättrade vardenafil jämfört med placebo signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis vid vardenafildoser på 10 och 20 mg. Svarefrekvensen för förmåga att få och bibehålla en erektion var 47% respektive 37% för 10 mg, och 48% respektive 34% för 20 mg vardenafil jämfört med 22% respektive 10% för placebo för patienter som genomförde tre månaders behandling.

I en klinisk prövning med flexibel dosering på patienter med ryggmärgsskada förbättrade vardenafil signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis jämfört med placebo. Antalet patienter som återgick till normal poängställning i IIEF-domänen (>26) var 53% för vardenafil jämfört med 9% för placebo. Svarefrekvenserna för förmåga att få och bibehålla en erektion var 76% och 59% för vardenafil jämfört med 41% och 22% för placebo för patienter som fullföljde tre månaders behandling.

Skillnaderna var kliniskt och statistiskt signifikanta ( $p < 0.001$ ).

Säkerhet och effekt av vardenafil kvarstod i långtidsstudier.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av erektil dysfunktion. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

### Absorption

Vardenafil absorberas snabbt från tabletter med maximala plasmakoncentrationer hos en del män så tidigt som 15 minuter efter peroralt intag. Maximala plasmakoncentrationer uppnås emellertid i 90% av fallen mellan 30 och 120 minuter (median 60 minuter) efter peroralt dosintag i fastande tillstånd. Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten är 15%. Efter peroral dosering med vardenafil ökar AUC och  $C_{\max}$  nästan proportionellt med dosen över det rekommenderade dosintervallet (5-20 mg).

När vardenafil tabletter tas tillsammans med en fettrik måltid (57% fettinnehåll), reduceras absorptions hastigheten med en höjning av medianvärdet för  $T_{\max}$  med en timme och en genomsnittlig sänkning av  $C_{\max}$  med 20%. AUC för vardenafil påverkas inte. Efter en måltid som innehåller 30% fett är hastigheten och graden av absorption för vardenafil ( $T_{\max}$ ,  $C_{\max}$  och AUC) oförändrad jämfört med administrering i fastande tillstånd.

### Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state för vardenafil är 208 l, vilket tyder på distribution ut i vävnaderna.

Vardenafil och den viktigaste cirkulerande metaboliten (M1) är i hög grad bundet till plasmaproteiner (cirka 95% för vardenafil eller M1). För vardenafil såväl som för M1 är proteinbindningen oberoende av den totala läkemedelskoncentrationen.

Baserat på mätningar av vardenafil i sädesvätska från friska försökspersoner 90 minuter efter dosintag, förekommer inte mer än 0,00012% av given dos i sädesvätskan hos patienter.

### Metabolism

Vardenafil tabletter metaboliseras främst genom levermetabolism via cytokrom P450 (CYP) isoenzymet 3A4 med viss medverkan av CYP3A5 och isoenzymerna av CYP2C.

Hos människor härrör den viktigaste cirkulerande metaboliten (M1) från desetylering av vardenafil och den metaboliseras vidare med en halveringstid i plasma på cirka 4 timmar. Delar av M1 förekommer i form av glukuronid i systemcirkulationen. Metaboliten M1 uppvisar en selektivitetsprofil för fosfodiesteraser som liknar vardenafil och en *in vitro* styrka gentemot fosfodiesteras 5 på cirka 28% jämfört med vardenafil, vilket ger ett effektbidrag med cirka 7%.

### Eliminering

Totalt clearance för vardenafil är 56 l/timme vilket medför en terminal halveringstid på cirka 4-5 timmar. Efter peroral administrering utsöndras vardenafil som metaboliter huvudsakligen i faeces (cirka 91-95% av given dos) och i mindre grad i urinen (cirka 2-6 % av given dos).

### Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

#### Äldre

Leverclearance för vardenafil hos friska äldre försökspersoner (65 år eller över) reducerades jämfört med friska yngre frivilliga (18-45 år). I genomsnitt hade äldre män som tog vardenafil tabletter 52% högre AUC, och 34 % högre  $C_{\max}$  än yngre män (se avsnitt 4.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80



ml/min) var farmakokinetiken för vardenafil likartad med den hos en kontrollgrupp med normal njurfunktion. Hos frivilliga med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min) ökade medelvärdet för AUC med 21 % och medelvärdet för C<sub>max</sub> minskade med 23 %, jämfört med frivilliga utan nedsatt njurfunktion. Ingen statistiskt signifikant korrelation observerades mellan kreatininclearance och vardenafil exponering (AUC och C<sub>max</sub>) (se avsnitt 4.2). Farmakokinetiken för vardenafil har inte studerats hos patienter som kräver dialys (se avsnitt 4.3).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och B), reduceras clearance för vardenafil i proportion till graden av leverfunktionsnedsättning. Hos patienter med lätt nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh A), ökade medelvärdet för AUC och C<sub>max</sub> med 17% respektive 22%, jämfört med en kontrollgrupp med friska försökspersoner. Hos patienter med måttlig nedsättning (Child-Pugh B), ökade medelvärdet för AUC och C<sub>max</sub> med 160% respektive 133%, jämfört med en kontrollgrupp med friska försökspersoner (se avsnitt 4.2). Vardenafil farmakokinetik hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) har inte undersökts (se avsnitt 4.3).

#### Ytterligare information

*In vitro*-data antyder att effekter av vardenafil på P-glykoproteinsubstrat som är känsligare än digoxin inte kan uteslutas. Dabigatran etexilat är ett exempel på mycket känsliga tarm-P-glykoproteinsubstrat.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska data visade inga särskilda risker för människa på basis av konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dos, gentoxicitet, cancerframkallande potential och toxicitet för reproduktion.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa  
Krosprovidon  
Vattenfri, kolloidal kiseldioxid  
Aspartam (E 951)  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/Aluminium blister.  
Kartong innehållande 2, 4, 8, 12, 20 eller 24 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

SanoSwiss UAB,  
Lvovo 25-701  
LT-09320 Vilnius,  
Litauen

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34411

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.08.2022