

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vardenafil STADA 10 mg filmdragerade tabletter
Vardenafil STADA 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett på 10 mg innehåller 10 mg vardenafil (som vardenafilhydrokloridtrihydrat).
Varje filmdragerad tablett på 20 mg innehåller 20 mg vardenafil (som vardenafilhydrokloridtrihydrat).
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusgula runda filmdragerade tabletter 7 mm märkta med 'A721' på ena sidan.
Ljusgula runda filmdragerade tabletter 8,5 mm märkta med 'A723' på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

För att Vardenafil Stada skall vara effektivt krävs sexuell stimulering.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För dosering på 5 mg, se andra läkemedel innehållande vardenafil.

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 Stada kan tas med eller utan föda. Effekten kan bli fördröjd om tabletten 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.

Pediatrisk population

Vardenafil Stada är inte avsett för personer under 18 år. Det finns ingen relevant indikation för användning av Vardenafil Stada 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 kvävoxid-donatorer (såsom amylnitrit) i någon form är kontraindicerat (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Vardenafil Stada 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
- 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 ska 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 utflödeshinder i vänster kammare t.ex. aortastenosen och idiopatisk hypertrofisk subvalvulär aortastenosen, 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 Stada filmdragerade tabletter och Vardenafil Stada munsönderfallande tabletter eller 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 (≥ 65 år) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Samtidig användning av alfareceptorblockerare

Samtidig användning av alfa-receptorblockerare och vardenafil kan leda till 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 filmdragerade tabletter, se andra läkemedel innehållande vardenafil. 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 1A (till exempel kinidin, prokainamid), eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol).

Allvarliga hudbiverkningar

Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med vardenafilbehandling (se avsnitt 4.8).

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder, ska vardenafil omedelbart sättas ut och inte återinsättas hos denna patient vid något tillfälle.

Effekter på synen

Synstörningar, inklusive central serös korioretinopati (CSC) och fall av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION) har rapporterats i samband med användandet av Vardenafil Stada 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 Stada 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 blödningsrubbningar eller aktivt peptiskt ulcus. Vardenafil skall därför ges till dessa patienter först efter noggrann risk-nytta-bedömning.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

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 filmdragerade tabletter) 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_{0-24} 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 vardenafilens 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 öknings i plasmanivåerna av vardenafil (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för vardenafil (20 mg) påverkades inte av samtidig administrering av H_2 -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 vardenafilens 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 sublinguallt 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 filmdragerade 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 filmdragerade tabletter. Det finns emellertid ingen information om vardenafilens eventuella förstärkning av hypotensiva effekter av nitrater hos patienter, och samtidig användning är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Nicorandil är en hybrid bestående av en kaliumkanalakriverare 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 (filmdragerade tabletter) gavs i doserna 5, 10 eller 20 mg till patienter med stabil terapi med tamsulosin observerades ingen symtomatisk 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 (filmdragerade tabletter) gavs samtidigt som 5 eller 10 mg terazosin, upplevde 1 av 21 patienter symtomatisk postural hypotension. Hypotension observerades ej när 5 mg vardenafil och terazosin gavs med 6 timmars mellanrum.
- När vardenafil (filmdragerade tabletter) gavs i doserna 5 eller 10 mg till patienter med stabil terapi med alfuzosin observerades ingen symtomatisk reduktion av blodtrycket jämfört med placebo.

Därför ska samtidig behandling med vardenafil endast initieras om patientens behandling med alfa-blockerare är stabil. Hos dessa patienter ska vardenafil initieras med den lägsta rekommenderade startdosen på 5 mg, se andra läkemedel innehållande vardenafil. Vardenafil Stada kan administreras tillsammans med tamsulosin eller med alfuzosin när som helst. När vardenafil förskrivs samtidigt med andra alfa-receptorblockerare ska 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 filmdragerade 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 mm Hg, följt av en ökad hjärtfrekvens med 4 slag per minut.

När vardenafil (20 mg filmdragerade 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 vardenafilens 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 Stada 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 Stada innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar med Vardenafil Stada filmdragerade tabletter och 10 mg munsönderfallande tabletter var generellt övergående och milda till måttliga i svårighetsgrad. Den vanligaste rapporterade biverkningen som förekommer hos ≥ 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)		Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer					Konjunktivit	
Immunsystemet			Allergiskt ödem och angioödem		Allergisk reaktion	
Psykiska störningar			Sömnpromblem		Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Somnolens Parestesi och dysestesi		Synkope Krampanfall Amnesi Transitorisk ischemisk attack	Cerebral blödning
Ögon			Synrubbningar Okulär hyperemi Rubbning av färgseendet Smärta och obehag i ögat Fotofobi		Ökat intraokulärt tryck Ökad lakrimation	Icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/-neuropati Synstörning, Central serös korioretinopati (CSC) (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan			Tinnitus Vertigo			Plötsligt hörselbortfall
Hjärtat			Palpitationer Takykardi		Hjärtinfarkt Ventrikulära takyarytmier	Plötslig död

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)		Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
					Angina pectoris	
Blodkärl		Blodvallning			Hypertension Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Nästäppa	Dyspné Täppta bihålor		Epistaxis	
Magtarmkanalen		Dyspepsi	Gastroesofagal refluxsjukdom Gastrit Gastrointestinal och buksmärta Diarré Kräkning Illamående Muntorrhet			
Lever och gallvägar			Förhöjning av transaminaser		Förhöjt gammaglutamyltransferas	
Hud och subkutan vävnad			Erytem Utslag		Fotosensitivitetsreaktion	Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Ryggont Förhöjt kreatinfosfokinas Myalgi Ökad muskeltonus och kramper			
Njurar och urinvägar						Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Ökad erektion		Priapism	Penisblödning Hematospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid			Sjukdomskänsla		Bröstsmärta	

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)		Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
administreringssättet						

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 Stada filmdragerade tabletter 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

Vid överdosering skall sedvanliga understödjande 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 kvävoxid. 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 vardenafils hämning av PDE5 i ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Sexuell stimulering krävs därför för att få fram vardenafils 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 mm Hg 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 substansen för sig. Den faktiska kliniska betydelsen av dessa QT-förändringar är inte känd.

Ytterligare information om kliniska prövningar med vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter
Effekt och säkerhet hos vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter har påvisats separat i en bred population i två studier som inkluderade 701 randomiserade patienter med erektil dysfunktion som behandlades i upp till 12 veckor. Fördelningen av patienter i på förhand definierade undergrupper omfattade äldre patienter (51 %), patienter med anamnes på diabetes mellitus (29 %), dyslipidemi (39 %) och hypertoni (40 %).

I poolade data från de två prövningarna med vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter, var resultaten på IIEF-EF-domänen signifikant högre för vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter jämfört med placebo.

71 % av alla försök till sexuell aktivitet som rapporterades i de kliniska prövningarna gav lyckad penetration jämfört med 44 % av alla försök i placebogruppen. Dessa resultat avspeglades också i undergrupperna, där av alla försök till sexuell aktivitet hos äldre patienter (63 %), patienter med diabetes mellitus i anamnesen (63 %), patienter med anamnes på dyslipidemi (66 %) och hypertoni (70 %) resulterade i lyckad penetration.

Cirka 63 % av alla rapporterade försök till sexuell aktivitet med vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter var framgångsrika med avseende på bibehållen erektion jämfört med 26 % av alla försök till sexuell aktivitet i placebokontrollen. I de på förhand definierade undergrupperna var 57 % (äldre patienter), 56 % (patienter med diabetes mellitus i anamnesen), 59 % (patienter med anamnes på dyslipidemi) respektive 60 % (patienter med anamnes på hypertoni) av alla rapporterade försök till sexuell aktivitet med vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter lyckade med avseende på bibehållen erektion.

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 2 500 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 (filmdragerade tabletter) 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 (filmdragerade tabletter) 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. Svarsfrekvensen 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. Svansfrekvensen 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. Svansfrekvenserna 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.

Pediatrisk 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 egenskaper

Bioekvivalensstudier har visat att vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter inte är bioekvivalenta med vardenafil 10 mg filmdragerade tabletter. Den munsönderfallande beredningen ska därför inte användas som ett likvärdigt alternativ till vardenafil 10 mg filmdragerade tabletter.

Absorption

Vardenafil absorberas snabbt från filmdragerade 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 filmdragerade tabletter tas tillsammans med en fettrik måltid (57 % fettinnehåll), reduceras absorptionshastigheten 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.

Vardenafil absorberas snabbt efter administrering av vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter utan vatten. Mediantid till $C_{\max}$ varierade mellan 45 och 90 minuter och var likadan eller lätt fördröjd (med 8–45 minuter) jämfört med de filmdragerade tabletterna. Genomsnittligt AUC för vardenafil ökade som ett resultat av lokal oral absorption av en liten mängd läkemedel i munhålan med 21–29 % (medelålders och äldre patienter med erektil dysfunktion) respektive 44 % (unga friska frivilliga) för 10 mg munsönderfallande tabletter jämfört med filmdragerade tabletter. Ingen konsekvent ändring i genomsnittligt $C_{\max}$ sågs mellan munsönderfallande respektive filmdragerade tabletter.

Hos individer som tog vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll sågs ingen effekt på AUC och $t_{\max}$ för vardenafil, medan $C_{\max}$ minskade med 35 % efter födointag. Baserat på dessa resultat kan vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter tas med eller utan mat.

Om vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter tas tillsammans med vatten, minskar AUC med 29 %. $C_{\max}$ förblir oförändrat och median $t_{\max}$ förkortas med 60 minuter jämfört med intag utan vatten. Vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter måste tas utan vätska.

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 i filmdragerade 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 vardenafils och en *in vitro* styrka gentemot fosfodiesteras 5 på cirka 28% jämfört med vardenafils, vilket ger ett effektbidrag med cirka 7 %.

Genomsnittlig terminal halveringstid för vardenafil hos patienter som fått vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter låg mellan 4–6 timmar. Eliminationshalveringstiden för metaboliten M1 är mellan 3 och 5 timmar, i likhet med modersubstansen.

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 filmdragerade tabletter 52 % högre AUC, och 34 % högre $C_{\max}$ än yngre män (se avsnitt 4.2).

AUC och $C_{\max}$ för vardenafil hos äldre patienter (65 år och äldre) som tog vardenafil munsönderfallande tabletter, ökade med 31–39 % respektive 16–21 % i jämförelse med patienter i åldern 45 år och yngre. Vardenafil ackumulerades inte i plasma hos patienter i åldern 45 år och yngre eller 65 år och äldre efter dosering av vardenafil 10 mg munsönderfallande tabletter en gång dagligen i tio dagar.

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 $C_{\max}$ minskade med 23 %, jämfört med frivilliga utan nedsatt njurfunktion. Ingen statistiskt signifikant korrelation observerades mellan kreatininclearance och vardenafilexponering (AUC och $C_{\max}$) (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 $C_{\max}$ med 17 % respektive 22 %, jämfört med en kontrollgrupp med friska försökspersoner. Hos patienter med måttlig nedsättning (Child-Pugh B), ökade medelvärdet för AUC och $C_{\max}$ med 160 % respektive 133 %, jämfört med en kontrollgrupp med friska försökspersoner (se avsnitt 4.2). Vardenafils 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

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Krospovidon typ A (E1202)

Vattenfri, kolloidal kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmöverdrag:

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Makrogol 400

Metakrylsyra – etylakrylatsampolymer

Gul järnoxid (E172)

Natriumvätekarbonat (E500 (ii))

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aclar-Al blister.

10 mg och 20 mg: 2, 4, 8, 12 och 20 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 55049
20 mg: 55050

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-09-01
Datum för den senaste förnyelsen: 2022-07-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-01