

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vardenafil Krka 5 mg filmdrasjerte tabletter
Vardenafil Krka 10 mg filmdrasjerte tabletter
Vardenafil Krka 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 mg filmdrasjerte tabletter:

Hver 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg vardenafil (som vardenafilhydrokloridtrihydrat).

10 mg filmdrasjerte tabletter:

Hver 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg vardenafil (som vardenafilhydrokloridtrihydrat).

20 mg filmdrasjerte tabletter:

Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg vardenafil (som vardenafilhydrokloridtrihydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

5 mg filmdrasjerte tabletter:

Oransje-brune, runde, svakt bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med avskrådde kanter, merket med 5 på den ene siden. 5,5 mm i diameter.

10 mg filmdrasjerte tabletter:

Oransje-brune, ovale, svakt bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, delestrek på én side og merket med 10 på den andre siden. Størrelse: 10,5 mm x 5,5 mm. Tabletten kan deles i like doser.

20 mg filmdrasjerte tabletter:

Oransje-brune, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med avskrådde kanter, delestrek på én side og merket med 20 på den andre siden. 10 mm i diameter. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn. Erektil dysfunksjon er manglende evne til å oppnå eller opprettholde en penil ereksjon tilstrekkelig for tilfredsstillende seksuell aktivitet.

Seksuell stimulering er nødvendig for at Vardenafil Krka skal ha effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bruk hos voksne menn

Anbefalt dose er 10 mg og tas ved behov ca. 25 til 60 minutter før seksuell aktivitet. Basert på effekt og toleranse kan dosen økes til 20 mg eller reduseres til 5 mg. Maksimal anbefalt dose er 20 mg.

Maksimal anbefalt doseringshyppighet er én gang daglig. Vardenafil Krka kan tas med eller uten mat. Inns settende virkning kan forsinkes hvis det tas sammen med et fettri kt måltid (se pkt. 5.2).

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Justering av dosen er ikke nødvendig hos eldre pasienter. En økning opp til maksimal dose på 20 mg bør imidlertid vurderes nøye og baseres på individuell toleranse (se pkt. 4.4 og 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A-B), bør en startdose på 5 mg vurderes. Avhengig av effekt og toleranse kan dosen deretter økes. Den maksimale dosen som anbefales til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) er 10 mg (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt), bør en startdose på 5 mg vurderes. Avhengig av effekt og toleranse kan dosen økes til 10 mg og 20 mg.

Pediatrisk populasjon

Vardenafil Krka er ikke indisert hos personer under 18 år. Det er ingen relevant indikasjon for bruk av Vardenafil Krka hos barn.

Bruk hos pasienter som bruker andre legemidler

Samtidig bruk av CYP 3A4-hemmere

Brukt sammen med CYP 3A4-hemmere som erytromycin eller klaritromycin, bør vardenafildosen ikke overstige 5 mg (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av vardenafil og nitrater eller NO-donorer (som amylnitritt) i enhver form er kontraindisert (se pkt. 4.5 og 5.1).

Vardenafil Krka er kontraindisert hos pasienter som har mistet synet på ett øye på grunn av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av fosfodiesterase 5 (PDE5)-hemmer eller ikke (se pkt. 4.4).

Legemidler til behandling av erektil dysfunksjon bør generelt ikke brukes av menn der seksuell aktivitet ikke anbefales (f.eks. pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom som ustabil angina pectoris eller alvorlig hjertesvikt [New York Heart Association III eller IV]).

Vardenafils sikkerhet er ikke undersøkt i følgende pasientundergrupper og bruk er derfor kontraindisert inntil ytterligere informasjon er tilgjengelig:

- alvorlig leversvikt (Child-Pugh C),
- sluttstadium av nyresykdom som krever dialyse,
- hypotensjon (blodtrykk $< 90/50$ mmHg),
- nylig gjennomgått slag eller hjerteinfarkt (i løpet av de siste 6 måneder),
- ustabil angina og kjente arvelige degenerative retinasykdommer som retinitis pigmentosa.

Samtidig bruk av vardenafil og de potente CYP 3A4-hemmerne ketokonazol og itraconazol (til oral bruk) er kontraindisert hos menn eldre enn 75 år.

Samtidig bruk av vardenafil og HIV-proteasehemmere som ritonavir og indinavir er kontraindisert, fordi de er svært potente hemmere av CYP 3A4 (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av PDE5-hemmere, inkludert vardenafil, og guanylatsyklasestimulatorer som riociguat, er kontraindisert, fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

En medisinsk historikk og fysisk undersøkelse bør utføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon og bestemme potensielle underliggende årsaker, før farmakologisk behandling vurderes.

Før behandling av erektil dysfunksjon igangsettes, bør leger vurdere sine pasienters kardiovaskulære status, fordi det finnes en viss hjerterisiko forbundet med seksuell aktivitet (se pkt. 4.3). Vardenafil har vasodilatoriske egenskaper, som gir lett og forbigående blodtrykksfall (se pkt. 5.1). Pasienter med venstreventrikulær utstrømningsobstruksjon, f.eks. aortastenose og idiopatisk hypertrofisk subaortisk stenose, kan være følsomme overfor virkningen av vasodilatorer, inkludert type 5 fosfodiesterasehemmere.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert plutselig død, takykardi, hjerteinfarkt, ventrikulær takyarytmi, angina pectoris og cerebrovaskulær sykdom (inkludert transitorisk iskemisk anfall og cerebral blødning), er rapportert i tidsmessig sammenheng med bruk av vardenafil. Hos de fleste pasientene der slike hendelser oppsto, ble det også rapportert om underliggende risikofaktorer. Det i midlertidig ikke mulig å endelig bekrefte om disse hendelsene er direkte relatert til disse risikofaktorene, til vardenafil, til seksuell aktivitet eller til en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

Legemidler til behandling av erektil dysfunksjon bør brukes med forsiktighet hos pasienter med anatomiske deformasjoner av penis (som knekkdannelse, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter med lidelser som kan predisponere dem for priapisme (som sigdcelleanemi, multippelt myelom eller leukemi).

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av Vardenafil Krka filmdrasjerte tabletter og andre behandlinger for erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Slike kombinasjoner anbefales derfor ikke.

Toleranse for maksimal dose av 20 mg kan være lavere hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 4.2 og 4.8).

Samtidig bruk av alfablokkere

Samtidig bruk av alfablokkere og vardenafil kan føre til symptomatisk hypotensjon hos noen pasienter fordi begge er vasodilatorer. Samtidig behandling med vardenafil skal bare startes hvis pasienten er stabilisert på sin alfablokkerbehandling. Hos pasienter som er stabile på alfablokkerbehandling, bør vardenafilbehandling startes med laveste anbefalte startdose på 5 mg filmdrasjerte tabletter. Vardenafil kan gis når som helst med tamsulosin eller med alfuzosin. Med andre alfablokkere bør en tidsseparasjon av dosene vurderes når vardenafil forskrives samtidig (se pkt. 4.5). Hos pasienter som allerede tar en optimalisert dose av vardenafil, bør alfablokkerbehandling startes med laveste dose. Trinnvis økning av alfablokkerdosen kan være forbundet med ytterligere blodtrykkssenkning hos pasienter som tar vardenafil.

Samtidig bruk av CYP 3A4-hemmere

Samtidig bruk av vardenafil og potente CYP 3A4-hemmere som itraconazol og ketokonazol (til oral bruk) bør unngås da det oppnås svært høye plasmakonsentrasjoner av vardenafil hvis legemidlene kombineres (se pkt. 4.5 og 4.3).

Dosejustering av vardenafil kan være nødvendig ved samtidig bruk av moderate CYP 3A4-hemmere som erytromycin og klaritromycin (se pkt. 4.5 og 4.2).

Samtidig inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice forventes å øke plasmakonsentrasjonen av vardenafil. Kombinasjonen bør unngås (se pkt. 4.5).

Effekt på QTc-intervall

Enkeltdoser på 10 mg og 80 mg vardenafil gitt peroralt er vist å forlenge QTc-intervallet med i gjennomsnitt henholdsvis 8 ms og 10 ms. Enkeltdoser på 10 mg vardenafil gitt samtidig med 400 mg gatifloksacin, et virkestoff med lignende QT-effekt, viste en additiv QTc-effekt på 4 ms sammenlignet med hvert av virkestoffene alene. Den kliniske betydningen av disse QT-endringene er ukjent (se pkt. 5.1).

Den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent og kan ikke generaliseres for alle pasienter under alle omstendigheter, da det vil avhenge av individuelle risikofaktorer og følsomhet som kan være tilstede til enhver tid hos enhver pasient. Legemidler som kan forlenge QTc-intervallet, inklusive vardenafil, bør helst unngås hos pasienter med relevante risikofaktorer, for eksempel hypokalemi, medfødt QT-forlengelse, samtidig administrering av antiarytmika i klasse 1A (f.eks. kinidin, prokainamid), eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol).

Alvorlige kutane bivirkninger

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) / toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert i forbindelse med behandling med vardenafil (se pkt. 4.8).

Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, skal vardenafil seponeres umiddelbart og skal ikke på noe tidspunkt gjenopptas hos denne pasienten.

Effekt på syn

Synsforstyrrelser, inkludert sentral serøs corioretinopati (CSCR), og tilfeller av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) er rapportert i forbindelse med inntak av vardenafil og andre PDE5-hemmere. Analyser av observasjonsdata indikerer økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering av PDE5-hemmere som vardenafil, tadalafil og sildenafil (se pkt. 4.8). Siden dette kan være relevant for alle pasienter som eksponeres for vardenafil bør pasienten rådes til å slutte å ta Vardenafil Krka og kontakte lege umiddelbart dersom synsforstyrrelser plutselig skulle oppstå (se pkt. 4.3).

Effekt på blødning

Undersøkelser *in vitro* med humane blodplater antyder at vardenafil ikke har noen anti-aggregerende virkning alene, men ved høye (superterapeutiske) konsentrasjoner forsterker vardenafil den anti-aggregerende effekt av nitrogenoksid-donoren natriumnitroprussid. Hos mennesker hadde vardenafil ingen virkning på blødningstiden alene eller i kombinasjon med acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5). Det foreligger ikke sikkerhetsinformasjon om administrering av vardenafil til pasienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt magesår. Vardenafil bør derfor bare gis til disse pasientene etter en nøye nytte-risikovurdering.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på vardenafil

In vitro-studier

Vardenafil metaboliseres hovedsakelig av leverenzymene via cytokrom P450 (CYP) isoform 3A4, til en viss grad også via CYP 3A5 og CYP 2C-isoformene. Hemmere av disse isoenzymene kan derfor redusere vardenafilclearance.

In vivo-studier

Samtidig administrering av vardenafil (10 mg filmdrasjerte tabletter) og en potent CYP 3A4-hemmer, HIV-proteasehemmeren indinavir (800 mg tre ganger daglig), resulterte i en 16-dobling av vardenafil AUC og en 7-dobling av vardenafil C_{max} . Etter 24 timer hadde vardenafils plasmaverdier gått ned til ca. 4 % av den maksimale plasmaverdi for vardenafil (C_{max}).

Samtidig administrering av vardenafil 5 mg og ritonavir (600 mg to ganger daglig) resulterte i en 13-dobling av vardenafil C_{max} og en 49-dobling av vardenafil AUC_{0-24} . Interaksjonen er en følge av at hepatisk metabolisme av vardenafil blokkeres av ritonavir, en svært potent CYP 3A4-hemmer, som også hemmer CYP 2C9. Ritonavir forlenget halveringstiden for vardenafil signifikant til 25,7 timer (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg), en potent CYP 3A4-hemmer, og vardenafil (5 mg) medførte en 10-dobling av vardenafil AUC og en 4-dobling av vardenafil C_{max} (se pkt. 4.4).

Selv om det ikke er gjort spesielle interaksjonsstudier, kan samtidig bruk av andre potente CYP 3A4-hemmere (som itraconazol) forventes å gi plasmaverdier for vardenafil som kan sammenlignes med dem som ble forårsaket av ketokonazol. Samtidig bruk av vardenafil med potente CYP 3A4-hemmere som itraconazol og ketokonazol (oral bruk) bør unngås (se pkt. 4.3 og 4.4). Hos menn eldre enn 75 år er samtidig bruk av vardenafil og itraconazol eller ketokonazol kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg tre ganger daglig), en CYP 3A4-hemmer, og vardenafil (5 mg) medførte en 4-dobling av vardenafil AUC og en 3-dobling av C_{max} . Selv om det ikke er gjort en spesifikk interaksjonsstudie, kan samtidig administrering av klaritromycin forventes å gi lignende effekter på vardenafils AUC og C_{max} . Ved bruk i kombinasjon med en moderat CYP 3A4-hemmer som erytromycin eller klaritromycin kan det være nødvendig å justere vardenafildosen (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4). Cimetidin (400 mg to ganger daglig), en uspesifikk cytokrom P450-hemmer, hadde ingen virkning på vardenafil AUC og C_{max} ved samtidig administrering av vardenafil (20 mg) til friske frivillige.

Grapefruktjuice, som er en svak hemmer av CYP 3A4-metabolisme i tarmvegg, kan gi moderat økning av vardenafils plasmanivåer (se pkt. 4.4).

Vardenafils farmakokinetikk (20 mg) ble ikke påvirket av samtidig administrering av H₂-antagonisten ranitidin (150 mg to ganger daglig), digoksin, warfarin, glibenklamid, alkohol (gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon på 73 mg/dl) eller enkeltdoser av syrenøytraliserende (magnesiumhydroksid/aluminiumhydroksid).

Selv om spesielle interaksjonsstudier ikke ble gjennomført for alle legemidler, viste populasjonsfarmakokinetiske analyser ingen virkning på vardenafils farmakokinetikk ved samtidig administrering av følgende legemidler: acetylsalisylsyre, ACE-hemmere, betablokkere, svake CYP 3A4-hemmere, diuretika, og legemidler til behandling av diabetes (sulfonylurea og metformin).

Effekt av vardenafil på andre legemidler

Det foreligger ikke data om interaksjon med vardenafil og uspesifikke fosfodiesterasehemmere som teofyllin eller dipyridamol.

In vivo-studier

Det ble ikke sett forsterkning av den blodtrykkssenkende effekten av sublingvalt nitroglyserin (0,4 mg) når vardenafil (10 mg) ble gitt med varierende tidsintervaller (1 til 24 timer) før nitroglyserindosen i en studie med 18 friske menn. Vardenafil 20 mg filmdrasjerte tabletter forsterket den blodtrykkssenkende effekten av sublingvalt nitroglyserin (0,4 mg) tatt 1 og 4 timer etter vardenafil administrering til friske middelaldrende personer. Ingen virkning på blodtrykk ble sett når nitroglyserin ble tatt 24 timer etter administrering av en enkeltdose vardenafil 20 mg filmdrasjerte tabletter. Det er imidlertid ingen informasjon om vardenafils mulige forsterkning av nitraters hypotensive virkning hos pasienter, og samtidig bruk er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Nicorandil er en blanding av kaliumkanalåpner og nitrat. På grunn av nitratkomponenten har nicorandil potensial til å gi alvorlige interaksjoner med vardenafil.

Fordi alfablokkermonoterapi kan forårsake betydelig senkning av blodtrykk, spesielt postural hypotensjon og synkope, ble interaksjonsstudier med vardenafil utført. Etter forsert titrering av alfablokkerne tamsulosin eller terazosin til høye doser i to interaksjonsstudier med friske normotensive frivillige, ble hypotensjon (i noen tilfeller symptomatisk) rapportert hos et signifikant antall forsøkspersoner etter samtidig administrasjon av vardenafil. Blant forsøkspersoner behandlet med terazosin, ble hypotensjon observert hyppigere når vardenafil og terazosin ble gitt samtidig enn når doseringen ble atskilt med et intervall på 6 timer.

Ut fra resultatene fra interaksjonsstudier utført med vardenafil hos pasienter med benign prostatahyperplasi (BPH) på stabil tamsulosin-, terazosin- eller alfuzosinbehandling:

- Når vardenafil (filmdrasjerte tabletter) ble gitt i doser på 5, 10 eller 20 mg på bakgrunn av stabil behandling med tamsulosin, var det ingen symptomatisk blodtrykksreduksjon, selv om 3/21 tamsulosinbehandlede forsøkspersoner viste forbigående stående systolisk blodtrykk under 85 mmHg.
- Når vardenafil 5 mg (filmdrasjerte tabletter) ble gitt samtidig med terazosin 5 eller 10 mg, fikk én av 21 pasienter symptomatisk postural hypotensjon. Hypotensjon ble ikke observert når vardenafil 5 mg og terazosin ble gitt med 6 timers intervall.
- Når vardenafil (filmdrasjerte tabletter) ble gitt i doser på 5 eller 10 mg på bakgrunn av stabil behandling med alfuzosin, sammenlignet med placebo, var det ingen symptomatisk blodtrykksreduksjon.

Samtidig behandling bør derfor bare startes hvis pasienten er stabil på sin alfablokkerbehandling. Hos pasienter som er stabile på alfablokkerbehandling bør vardenafilbehandling startes med laveste anbefalte startdose på 5 mg. Vardenafil Krka kan gis når som helst med tamsulosin eller med alfuzosin. Med andre alfablokkere bør en tidsseparasjon av doseringen vurderes når vardenafil forskrives samtidig (se pkt. 4.4).

Ingen signifikante interaksjoner ble sett da warfarin (25 mg), som metaboliseres av CYP 2C9, eller digoksin (0,375 mg) ble gitt samtidig med vardenafil (20 mg filmdrasjerte tabletter). Den relative biotilgjengeligheten av glibenklamid (3,5 mg) ble ikke påvirket ved samtidig administrering med vardenafil (20 mg). I en spesifikk studie ble vardenafil (20 mg) gitt samtidig med depotformulering av nifedipin (30 eller 60 mg) til hypertensive pasienter. Der ble en ytterligere reduksjon av systolisk blodtrykk på 6 mmHg og diastolisk blodtrykk på 5 mmHg målt i liggende, samt en økning i hjerterefrekvens på 4 slag per minutt.

Når vardenafil (20 mg filmdrasjerte tabletter) og alkohol (gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon på 73 mg/dl) ble tatt samtidig, forsterket ikke vardenafil alkoholens virkninger på blodtrykk og hjerterefrekvens, og vardenafils farmakokinetikk ble ikke endret.

Vardenafil (10 mg) forsterket ikke økningen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre (2 x 81 mg).

Riociguat

Prekliniske studier viste en additiv systemisk blodtrykksenkende effekt da PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er det vist at riociguat forsterker den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat og PDE5-hemmere, inkludert vardenafil, er kontraindisert (se pkt. 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Vardenafil Krka er ikke indisert til bruk hos kvinner. Det foreligger ingen studier på bruk under graviditet hos kvinner. Det finnes ingen data vedrørende fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fordi svimmelhet og unormalt syn har vært sett i kliniske studier med vardenafil, bør pasienter kjenne til sin reaksjon på Vardenafil Krka før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som er rapportert ved bruk av vardenafil filmdrasjerte tabletter i kliniske studier var stort sett forbigående og milde til moderate. Hodepine er den hyppigst rapporterte bivirkningen og forekom hos $\geq 10\%$ av pasientene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger er angitt i henhold til MedDRAs frekvenskonvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Følgende bivirkninger er rapportert:

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Konjunktivitt	
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergisk ødem og angioødem	Allergisk reaksjon	
Psykiatriske lidelser			Søvnforstyrrelser	Angst	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Somnolens Parestesi og dysestesi	Synkope Krampeanfall Amnesi Transitorisk iskemisk anfall	Cerebral blødning
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser Okulær hyperemi Endret fargesyn Øyesmerter og -ubehag Lysoverfølsomhet	Økt intraokulært trykk Økt tåreproduksjon	Non-arteriell iskemisk fremre optikusneuropati Synsforstyrrelser Sentral serøs corioretinopati (CSCR) (se pkt. 4.4)
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus Vertigo		Plutselig døvhets
Hjertesykdommer			Hjertebank Takykardi	Myokardinfarkt Ventrikulære takyarytmier Angina pectoris	Plutselig død
Karsykdommer		Rødme		Hypertensjon Hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Nesetetthet	Dyspné Tette bihuler	Epistakse	

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer		Dyspepsi	Gastroøsofageal reflukssykdom Gastritt Gastrointestinal og abdominal smerte Diaré Oppkast Kvalme Munntørhet		
Sykdommer i lever og galleveier			Økte transaminaser	Økt glammaglutamyl-transferase	
Hud- og underhuds-sykdommer			Erytem Utslett	Fotosensitivitetsreaksjon	Stevens-Johnsons syndrom (SJS) / toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Ryggsmarter Økt kreatinfosfokinase Myalgi Økt muskeltonus og kramper		
Sykdommer i nyre og urinveier					Hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Forsterket ereksjon	Priapisme	Blødning fra penis Hematospermi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Uvelhet	Brystsmarter	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødning fra penis, hematospermi og hematuri er rapportert i kliniske studier og ved spontanrapportering etter markedsføring for alle PDE5-hemmere, inkludert vardenafil.

Eldre pasienter (≥ 65 år) hadde høyere frekvens av hodepine (henholdsvis 16,2 % versus 11,8 %) og svimmelhet (henholdsvis 3,7 % versus 0,7 %) enn yngre pasienter (< 65 år) ved en dose på 20 mg vardenafil filmdrasjerte tabletter. Generelt er insidensen av bivirkninger (særlig svimmelhet) litt høyere hos pasienter med tidligere hypertensjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I studier med frivillige ble enkeltdoser inntil og lik 80 mg vardenafil (filmdrasjerte tabletter) daglig tolerert uten at det ble sett alvorlige bivirkninger.

Ved administrering av vardenafil i høyere doser og hyppigere enn anbefalt doseringsregime (40 mg filmdrasjerte tabletter 2 ganger daglig) ble det rapportert tilfeller av sterke ryggmerter. Dette var ikke forbundet med noen muskel eller nevrologisk toksisitet.

Ved overdosering, bør standard støttebehandling igangsettes ved behov. Renal dialyse forventes ikke å øke clearance av vardenafil, fordi vardenafil har høy binding til plasmaproteiner og skilles ikke i særlig grad ut i urin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, midler mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04B E09.

Vardenafil er en oral behandling for bedring av erektil funksjon hos menn med erektil dysfunksjon. Under naturlige forhold, dvs. ved seksuell stimulering, tilbakeføres redusert erektil funksjon ved en økning av blodtilstrømningen til penis.

Ereksjon av penis er en hemodynamisk prosess. Ved seksuell stimulering blir nitrogenoksid frigjort. Det aktiverer enzymet guanylatsyklase og dette forårsaker et økt nivå av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP) i corpus cavernosum. Dette fører igjen til avslapning av glatt muskulatur, som gir en økt blodtilstrømning til penis. cGMP-nivået reguleres av syntesehastigheten via guanylatsyklase og nedbrytningshastigheten via cGMP-hydrolyserende fosfodiesteraser (PDE).

Vardenafil er en potent og selektiv hemmer av cGMP-spesifikke fosfodiesterase type 5 (PDE5), den viktigste PDE i humant corpus cavernosum. Vardenafil øker kraftig effekten av endogent nitrogenoksid i corpus cavernosum ved å hemme PDE5. Når nitrogenoksid frigjøres som følge av seksuell stimulering fører vardenafils hemming av PDE5 til økte cGMP verdier i corpus cavernosum. Seksuell stimulering er derfor nødvendig for at vardenafil skal gi ønsket terapeutisk effekt.

In vitro-studier har vist at vardenafil er mer potent overfor PDE5 enn overfor andre kjente fosfodiesteraser (>15-dobling i forhold til PDE6, >130-dobling i forhold til PDE1, >300-dobling i forhold til PDE11 og >1000-dobling i forhold til PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10).

I en pletysmografi (RigiScan)-studie av penis, ga vardenafil 20 mg ereksjoner som ble ansett tilstrekkelig for gjennomføring av samleie (60 % stivhetsgrad i RigiScan), hos noen menn så tidlig som 15 minutter etter dosering. Disse forsøkspersonenes samlede respons på vardenafil ble statistisk signifikant 25 minutter etter dosering, sammenlignet med placebo.

Vardenafil forårsaker lett og forbigående senkning av blodtrykket som i de fleste tilfeller ikke har noen klinisk betydning. De gjennomsnittlige maksimale reduksjoner av systolisk blodtrykk målt liggende etter 20 mg og 40 mg vardenafil var -6,9 mmHg ved 20 mg, og -4,3 mmHg ved 40 mg vardenafil, sammenlignet med placebo. Disse effektene er i overensstemmelse med den vasodilatoriske virkning av PDE5-hemmere og skyldes sannsynligvis økte cGMP-nivåer i vaskulære glatte muskelceller. Orale enkeltdoser og gjentatt dosering av vardenafil inntil 40 mg medførte ingen klinisk relevante endringer i EKG hos normale, frivillige menn.

En enkeltdose, dobbelblindet, crossover, randomisert studie med 59 friske menn sammenlignet virkningen på QT-intervallet av vardenafil (10 mg og 80 mg), sildenafil (50 mg og 400 mg) og placebo. Moksifloksacin (400 mg) ble inkludert som en aktiv intern kontroll. Virkninger på QT-intervallet ble målt én time etter dosering (gjennomsnittlig t_{max} for vardenafil). Hovedformålet med denne studien var å utelukke en virkning større enn 10 ms (dvs. å demonstrere manglende effekt) av en oral enkeltdose på 80 mg vardenafil på QTc-intervallet sammenlignet med placebo, målt som endring i Fridericias korreksjonsformel ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) fra utgangsverdi til verdi 1 time etter dosering. Vardenafilresultatene viste en økning i QTc (Fridericia) på 8 ms (90 % KI: 6-9) og 10 ms

(90 % KI: 8-11) ved doser på 10 og 80 mg sammenlignet med placebo, og en økning i QTci på 4 ms (90 % KI: 3-6) og 6 ms (90 % KI: 4-7) ved 10 og 80 mg doser sammenlignet med placebo, en time etter dosering. Ved t_{max} var bare den gjennomsnittlige endringen i QTcF for vardenafil 80 mg utenfor den fastsatte grensen i studien (gjennomsnitt 10 ms, 90 % KI: (8-11)). Når den individuelle korreksjonsformelen ble benyttet, var ingen av verdiene utenfor grensen.

I en egen studie gjennomført etter markedsføring med 44 friske frivillige personer, ble enkeltdoser på 10 mg vardenafil eller 50 mg sildenafil gitt samtidig med 400 mg gatifloksacin, et legemiddel med lignende QT-effekt. Både vardenafil og sildenafil viste en økning i Fridericia QTc-effekt på 4 ms (vardenafil) og 5 ms (sildenafil) sammenlignet med hvert av legemidlene alene. Den faktiske betydningen av disse QT-endringene er ukjent.

Ytterligere informasjon om kliniske studier

I kliniske studier ble vardenafil administrert til flere enn 17 000 menn i alderen 18-89 år med erektil dysfunksjon (ED), hvorav mange hadde flere komorbide tilstander. Over 2500 pasienter ble behandlet med vardenafil i seks måneder eller lenger. Av disse er 900 pasienter behandlet i ett år eller lenger.

Følgende pasientgrupper var representert: eldre (22 %), pasienter med hypertensjon (35 %), diabetes mellitus (29 %), iskemisk hjertesykdom og andre kardiovaskulære sykdommer (7 %), kroniske lungesykdommer (5 %), hyperlipidemi (22 %), depresjon (5 %), radikal prostatektomi (9 %). De følgende grupper var ikke godt representert i kliniske studier: eldre (> 75 år, 2,4 %), og pasienter med visse kardiovaskulære forhold (se pkt. 4.3). Ingen kliniske studier er utført ved CNS-lidelser (bortsett fra ryggmargsskade), hos pasienter med alvorlig nyre- eller leversvikt, bekkenoperasjon (bortsett fra nervesparende prostatektomi), eller skade eller strålebehandling og nedsatt seksualdrift, eller anatomiske misdannelser av penis.

I de pivotale studiene ga behandling med vardenafil (filmdrasjerte tabletter) gjennomgående en forbedring av erektil funksjon sammenlignet med placebo. Hos et lite antall pasienter som prøvde å gjennomføre samleie i inntil fire til fem timer etter dosering var vellykket gjennomføring og opprettholdt ereksjon konsekvent større enn placebo.

I studier med faste doser (filmdrasjerte tabletter) i en bredt sammensatt gruppe av menn med erektil dysfunksjon, var det 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) og 80 % (20 mg) av pasientene som oppnådde tilstrekkelig ereksjon til samleie (SEP 2) sammenlignet med 49 % på placebo i løpet av en tre måneders studieperiode. Evnen til å opprettholde ereksjon (SEP 3) hos denne brede ED-populasjonen ble angitt som 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) og 65 % (20 mg) sammenlignet med 29 % for placebo.

I samlede data fra de viktigste effektstudiene, var fordelingen av pasienter på vardenafil som oppnådde tilstrekkelig ereksjon til samleie som følger: Psykogen erektil dysfunksjon (77-87 %), blandet erektil dysfunksjon (69-83 %), organisk erektil dysfunksjon (64-75 %), eldre (52-75 %), iskemisk hjertesykdom (70-73 %), hyperlipidemi (62-73 %), kronisk lungesykdom (74-78 %), depresjon (59-69 %) og pasienter på samtidig behandling med antihypertensiva (62-73 %).

I en klinisk studie med pasienter med diabetes mellitus, forbedret vardenafil signifikant score for erektil funksjonsdomene, evnen til å oppnå og beholde en ereksjon lenge nok for gjennomføring av samleie og grad av stivhet i penis, i doser på 10 mg og 20 mg sammenlignet med placebo. Responsratene for evnen til å oppnå og opprettholde ereksjon var 61 % og 49 % for 10 mg og 64 % og 54 % for 20 mg vardenafil, sammenlignet med 36 % og 23 % for placebo, for de pasientene som gjennomførte tre måneders behandling.

I en klinisk studie med prostatektomerte pasienter, forbedret vardenafil signifikant score for erektil funksjonsdomene, evnen til å oppnå og beholde en ereksjon lenge nok for gjennomføring av samleie og stivhet i penis, i doser på 10 mg og 20 mg vardenafil sammenlignet med placebo. Responsratene for evnen til å oppnå og opprettholde ereksjon var 47 % og 37 % for 10 mg og 48 % og 34 % for 20 mg vardenafil, sammenlignet med 22 % og 10 % for placebo, for de pasientene som gjennomførte 3 måneders behandling.

I en klinisk studie med fleksibel dosering hos pasienter med ryggmargsskade viste vardenafil signifikant forbedret score for erektil funksjonsdomene, evnen til å oppnå og beholde en ereksjon lenge nok for gjennomføring av samleie og stivhet i penis sammenlignet med placebo. Antall pasienter som returnerte til normal score for erektil funksjonsdomene (IIEF) (≥ 26) var 53 % for vardenafil sammenlignet med 9 % for placebo. For pasienter som gjennomførte tre måneders behandling var responsratene for evnen til å oppnå og beholde en ereksjon 76 % og 59 % for vardenafil sammenlignet med 41 % og 22 % for placebo. Forskjellene var klinisk og statistisk signifikante ($p < 0,001$).

Sikkerhet og effekt av vardenafil ble opprettholdt i langtidsstudier.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vardenafil i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av erektil dysfunksjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bioekvivalensstudier har vist at vardenafil 10 mg smeltetabletter ikke er bioekvivalent med vardenafil 10 mg filmdrasjerte tabletter. Legemiddelformen smeltetabletter skal derfor ikke brukes som en ekvivalent til vardenafil 10 mg filmdrasjerte tabletter.

Absorpsjon

I vardenafil filmdrasjerte tabletter absorberes vardenafil hurtig med maksimale observerte plasmakonsentrasjoner hos noen menn allerede 15 minutter etter oral administrering. I 90 % av tilfellene ble imidlertid maksimale plasmakonsentrasjoner oppnådd i løpet av 30 til 120 minutter (median 60 minutter) etter oral dosering i fastende tilstand. Den gjennomsnittlige absolutte orale biotilgjengeligheten er 15 %. Etter oral dosering med vardenafil øker AUC og $C_{\max}$ nesten proporsjonalt i det anbefalte doseområdet (5-20 mg).

Hvis vardenafil filmdrasjerte tabletter tas med måltid med høyt fettinnhold (med 57 % fett) er absorpsjonshastigheten redusert med en økning i median $t_{\max}$ på 1 time og en gjennomsnittlig reduksjon i $C_{\max}$ på 20 %. Vardenafil AUC påvirkes ikke. Etter et måltid med 30 % fett er absorpsjonsgrad og -hastighet for vardenafil ($t_{\max}$, $C_{\max}$ og AUC) uendret sammenlignet med administrering under fastende forhold.

Distribusjon

Det gjennomsnittlige steady state distribusjonsvolumet for vardenafil er på 208 liter, noe som indikerer fordeling til vev.

Vardenafil og dens sirkulerende hovedmetabolitt (M1) er i stor grad bundet til plasmaproteiner (ca. 95 % både for vardenafil og M1). For både vardenafil og M1 er proteinbinding uavhengig av totalkonsentrasjonen av legemidlet.

Basert på målinger av vardenafil i sæd hos friske personer 90 minutter etter dosering, vil det ikke gjenfinnes mer enn 0,00012 % av gitt dose i personens sæd.

Biotransformasjon

Vardenafil i filmdrasjerte tabletter metaboliseres hovedsakelig i lever via cytokrom P450 (CYP) isoform 3A4, men også til en viss grad via CYP 3A5 og CYP 2C-isoformer.

Hos mennesker er den ene sirkulerende hovedmetabolitten (M1) et resultat av deetylering av vardenafil og gjennomgår en videre metabolisering med eliminasjonshalveringstid i plasma på ca. 4 timer. M1 finnes dels i form av glukuronid i den systemiske sirkulasjonen. M1-metabolitten viser en fosfodiesterase selektivitetsprofil som tilsvarer den for vardenafil og en *in vitro* potens for fosfodiesterase type 5 på ca. 28 % sammenlignet med vardenafil, noe som resulterer i et effekttilskudd på ca. 7 %.

Eliminasjon

Den totale clearance for vardenafil er 56 liter/time, noe som gir en terminal halveringstid på ca. 4-5 timer. Etter oral administrering utskilles vardenafil som metabolitter hovedsakelig i feces (ca. 91-95 % av gitt dose) og i mindre grad i urin (ca. 2-6 % av gitt dose).

Farmakokinetikk for spesielle pasientgrupper

Eldre

Leverclearance av vardenafil hos eldre friske frivillige (65 år og eldre) var redusert sammenlignet med yngre friske frivillige (18-45 år). Gjennomsnittlig hadde eldre menn som tar vardenafil filmdrasjerte tabletter en 52 % høyere AUC, og en 34 % høyere C_{max} enn yngre menn (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos frivillige med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-80 ml/minutt), var vardenafils farmakokinetikk tilsvarende den for kontrollgruppen med normal nyrefunksjon. Hos frivillige med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) var gjennomsnittlig AUC økt med 21 % og gjennomsnittlig C_{max} redusert med 23 %, sammenlignet med frivillige uten nedsatt nyrefunksjon. Ingen statistisk signifikant korrelasjon ble sett mellom kreatininclearance og vardenafileksponering (AUC og C_{max}) (se pkt. 4.2). Vardenafils farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med dialysebehov (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og B), ble clearance av vardenafil redusert i forhold til graden av nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A), var gjennomsnittlig AUC og C_{max} økt med henholdsvis 17 % og 22 %, sammenlignet med friske kontrollpersoner. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), var gjennomsnittlig AUC og C_{max} økt med henholdsvis 160 % og 133 %, sammenlignet med friske kontrollpersoner (se pkt. 4.2). Vardenafils farmakokinetikk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) er ikke undersøkt (se pkt. 4.3).

Ytterligere informasjon

Data fra *in vitro*-studier indikerer at effektene av vardenafil på P-glykoproteinsubstrater som er mer sensitive enn digoksin, ikke kan utelukkes. Dabigatraneteksilat er et eksempel på et svært sensitivt intestinalt P-glykoproteinsubstrat.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon, Type A
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Hypromellose
Makrogol 4000
Titandioksid (E 171)

Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (PVC/PVDC/aluminiumsfolie): 2, 4, 8, 12 og 20 filmdrasjerte tabletter i en eske.
Endoseblisterpakning (PVC/PVDC/aluminiumsfolie): 2 x 1, 4 x 1, 8 x 1, 12 x 1 og 20 x 1 filmdrasjert tablett i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 16-11158
10 mg: 16-11159
20 mg: 16-11160

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.03.2017
Dato for siste fornyelse: 16.02.2022

10. OPPDATERINGSDATO

06.05.2025

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no.