

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vardenafil STADA 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vardenafil STADA 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vardenafil STADA 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg vardenafiilia (vardenafiilihydrokloriditrihydraattina).
Yksi 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg vardenafiilia (vardenafiilihydrokloriditrihydraattina).
Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg vardenafiilia (vardenafiilihydrokloriditrihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg: Vaaleankeltainen, pyöreä, halkaisijaltaan 6 mm, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "A719".

10 mg: Vaaleankeltainen, pyöreä, halkaisijaltaan 7 mm, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "A721".

20 mg: Vaaleankeltainen, pyöreä, halkaisijaltaan 8,5 mm, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "A723".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Jotta Vardenafil Stada 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 Stada voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Vaikutuksen alku saattaa viivästyä, jos tabletti otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annosta ei ole tarpeen säätää iäkkäille 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 Stada -valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille. Vardenafil Stada -valmisteen käyttöön lapsilla ei ole asianmukaista käyttöaihetta.

Käyttö muita lääkkeitä käyttävillä potilailla

CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö

Käytettäessä vardenafiilia yhdessä CYP 3A4 -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 amyliinitriitin) kanssa niiden kaikissa lääkemuodoissa on vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Vardenafil Stada -valmistetta ei saa määrätä potilaille, joilla on ilmennyt toisen silmän näkökyvyn menetys nonarteriittisen 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

- 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 erektiohäiriöitä aiheuttavien muiden syiden selvittämiseksi on potilaalle syytä suorittaa terveydentilan kartoitus ja lääkärintarkastus ennen kuin lääkehoidon 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 fosfodiesteriäin estäjien vaikutukselle.

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, multipple myelooma tai leukemia).

Vardenafil Stada -valmisteen kalvopäällysteisten tablettien samanaikaista käyttöä Vardenafil Stada -valmisteen suussa hajoavien tablettien sekä muiden erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu. Siksi tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.

Iäkkäät potilaat (≥ 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 vardenafiilihoitoa voidaan suositella vain, jos potilaan alfasalpaajaterapia on vakaa. Potilailla, joiden alfasalpaajahoido on vakaa, vardenafiilin käyttö tulisi aloittaa pienimmällä suositellulla 5 mg:n kalvopäällysteisten 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, alfasalpaajahoido 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 lääkemuoto) 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 vardenafiilannokset ovat aiheuttaneet QTc-välin pitenemistä keskimäärin 8 ms 10 mg:n annoksella ja 10 ms 80 mg:n annoksella. Yksittäinen 10 mg:n vardenafiilannos 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) antiarytmialäkkeillä.

Vaikutus näkökykyyn

Näköhäiriöitä ja non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa (NAION) on ilmoitettu Vardenafil Stada -valmisteen ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä. Potilasta on neuvottava lopettamaan Vardenafil Stada -valmisteen käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos ilmenee äkillisiä näköhäiriöitä (ks. kohta 4.3).

Vaikutus verenvuotoon

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

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 vähentävät vardenafiilin eliminaatiota.

In vivo -tutkimukset

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

Vardenafiilin (5 mg) ja ritonaviirin (600 mg kahdesti päivässä) samanaikainen annostelu aiheutti vardenafiilin C_{max} -arvon nousun 13-kertaiseksi ja vardenafiilin AUC₀₋₂₄-arvon nousun 49-kertaiseksi.

Tämä interaktio johtuu siitä, että ritonaviiri estää vardenafiilin metaboloitumista maksassa. Ritonaviiri on erittäin voimakas CYP3A4-entsyymien estäjä, lisäksi se estää CYP2C9-entsyymia. Ritonaviiri pidensi merkittävästi vardenafiilin puoliintumisaikaa 25,7 tuntiin (ks. kohta 4.3).

Ketokonatsolin (200 mg), joka on voimakas CYP3A4-estäjä, ja vardenafiilin (5 mg) yhteiskäyttö 10-kertaisti vardenafiilin pitoisuus-pinta-alan (AUC) ja nelinkertaisti vardenafiilin 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), joka on 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 vardenafiilia 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 H₂-salpaaja ranitidiinin (150 mg kahdesti päivässä), digoksiinin, varfariinin, glibenklamidin eikä alkoholin (huippupitoisuuksien keskiarvo veressä 73 mg/dl) kanssa eikä kerta-annos antasidin kanssa (magnesiumhydroksidi/alumiinihydroksidi).

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 CYP 3A4-estäjät, diureetit ja diabeteslääkkeet (sulfonyyliureat ja metformiini).

Vardenafiilin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Vardenafiilin ja ei-spesifien fosfodiesterasiasestäjien 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 vardenafiilia (10 mg) vaihtelevin aikavälein (1 tunnista 24 tuntiin) ennen nitroglyseriiniannosta 18 terveellä miespotilaalla tehdyssä tutkimuksessa. 20 mg vardenafiilia kalvopäällysteisinä tabletteina 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 kalvopäällysteisinä tabletteina otetun 20 mg:n vardenafiiliannoksen jälkeen. Kuitenkaan vardenafiilin aiheuttamasta

nitraattien verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntymisestä potilailla ei ole tietoa, ja siksi samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (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 vardenafiilia annettiin samaan aikaan korkeisiin annoksiin titrattujen (tamsulosiinin tai teratsosiinin) alfasalpaajien kanssa. Teratsosiinia saavilla koehenkilöillä hypotensiota ilmeni useammin annosteltaessa vardenafiilia ja teratsosiinia samanaikaisesti kuin annosteltaessa ne yksitellen 6 tunnin aikavälillä.

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

- Oireellista verenpaineen laskua ei esiintynyt, kun vardenafiilia (kalvopäällysteisiä tabletteja) 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 vardenafiilia (kalvopäällysteisinä tabletteina) annettiin samanaikaisesti 5 tai 10 mg:n teratsosiiniannoksen kanssa, 21 potilaasta yhdellä ilmeni oireista posturaalista hypotensiota. Hypotensiota ei ilmennyt kun 5 mg:n vardenafiiliannoksen ja teratsosiiniannoksen välillä oli 6 tunnin tauko.
- Oireellista verenpaineen laskua ei lumelääkkeeseen verrattuna esiintynyt, kun vardenafiilia (kalvopäällysteisiä tabletteja) 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 alfasalpaajaterapia on vakaa, tulee vardenafiilin käyttö aloittaa 5 mg:n annoksella, joka on pienin suositeltu aloitusannos. Vardenafil Stada -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 kalvopäällysteiset tabletit) kanssa. Vardenafiilin (20 mg) samanaikaisella annolla glibenklamidin (3,5 mg) kanssa ei ollut vaikutusta glibenklamidin suhteelliseen hyötyosuuteen. Tutkimuksessa, jossa annettiin verenpainepotilaille vardenafiilia (20 mg) samanaikaisesti hitaasti vapautuvan nifedipiinin (30 mg tai 60 mg) kanssa todettiin makuuasennossa mitatussa systolisessa paineessa 6 mmHg:n ja diastolisessa paineessa 5 mmHg:n lisäähenä. Tähän liittyi sydämen syketaajuuden nopeutuminen 4 lyöntiä per minuutti.

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

Vardenafiili (10 mg) ei lisännyt asetyylilisilyylihapon (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 vardenafili, käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Vardenafil Stada ei ole tarkoitettu naisten käyttöön. Vardenafilia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Hedelmällisyystietoja ei ole saatavissa.

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 Stada -valmisteen mahdollisista vaikutuksista ennen ajamaan lähtemistä tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on raportoitu Vardenafil Stada kalvopäällysteisten tablettien tai 10 mg suussa hajoavien tablettien yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa, olivat yleisesti ohimeneviä ja luonteeltaan lieviä tai keskivaikkeitä. Yleisin ilmoitettu haittavaikutus, jota esiintyy $\geq 10\%$:lla potilaista, on päänsärky.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-yleisyyssluokituksen 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 yleisyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot				Konjunktiviitti	
Immuunijärjestelmä			Allerginen edeema tai angioedeema	Allerginen reaktio	
Psyykkiset häiriöt			Unihäiriö	Ahdistuneisuus	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	Uneliaisuus Parestesia ja dysestesia	Synkopee Kouristuskohtaus Muistinmenetys	
Silmät			Näköhäiriöt Silmien verestys Värinäön vääristymät Silmäkipu ja epämiellyttävät tuntemukset silmissä Valonarkuus	Silmänpaineen lisääntyminen Kyynele muodostuksen lisääntyminen	Nonarteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia Näköaistin häiriöt

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus Kierto huimaus		Äkillinen kuulonmenetys
Sydän			Sydämentykytys Takykardia	Sydäninfarkti Kammioeräiset takyarytmiat Angina pectoris	
Verisuonisto		Punoitus		Hypotensio Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenän tukkoisuus	Hengenahdistus Nenän sivuonteloiden tukkoisuus	Nenäverenvuoto	
Ruoansulatus-elimistö		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	Valoherkkyysreaktio	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Selkäkipu Kohonnut kreatiini-fosfokinaasi Myalgia Lihaskouristusten ja lihaskouristusten lisääntyminen		
Munuaiset ja virtsatiet					Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat			Lisääntyneet erektiot	Priapismi	Siittimen verenvuoto Hematospermia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Sairauden tunne	Rintakipu	

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

20 mg:n Vardenafil Stada kalvopäällysteisten tablettien yhden annoksen yhteydessä iäkkäillä potilailla (> 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.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toisen samaan lääkeaineryhmään kuuluvan valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu

Verisuonistohäiriöt

Vakavia kardiovaskulaarisia reaktioita, kuten aivoverenvuoto, sydänperäinen äkkikuolema, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), epästabili angina pectoris ja kammioperäinen rytmihäiriö on raportoitu toisen tähän ryhmään kuuluvan valmisteen yhteydessä sen markkinoille tulon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Vapaaehtoisilla tehdyissä kerta-annostuskimuksissa vardenafiilin (kalvopäällysteisten tablettien) annokset aina 80 mg/vrk asti olivat siedettyjä ilman vakavien haittavaikutusten ilmaantumista.

Kun vardenafiilia annettiin useammin ja suositeltua annosta suurempina annoksina (40 mg kalvopäällysteisinä 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 erityyppisesti 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 guanylaattisyklaasientsyymiä, jolloin syklisen guanosinimonofosfaatin (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 fosfodiesterasien (PDE) kautta tapahtuvan hajoamisen nopeus.

Vardenafiili on potenti ja selektiivinen cGMP-spesifisen fosfodiesterasii tyypin 5:n (PDE5) estäjä. PDE5 on tärkein fosfodiesterasii 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 fosfodiesteraseihin (> 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 vardenafiilia 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 vardenafiiliin (10 mg ja 80 mg), sildenafiliin (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 yläpuolella (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, vardenafiiliin 10 mg:n kerta-annoksen tai 50 mg:n sildenafiliannoksen kanssa annettiin samanaikaisesti 400 mg gatifloksasiinia, jolla on vastaava QT-vaikutus. Vardenafiili pidensi QTcaikaa (Fridericia) 4 ms ja sildenafili 5 ms verrattuna kumpaankin lääkkeeseen erikseen annettuna. Näiden QT-muutosten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Lisätietoja suussa hajoavilla 10 mg:n vardenafiilitableteilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista

Suussa hajoavien 10 mg:n vardenafiilitablettien teho ja turvallisuus osoitettiin erikseen laajassa populaatiossa kahdessa tutkimuksessa, joihin osallistui 701 satunnaistettua erektiohäiriöpotilasta, joita hoidettiin enintään 12 viikon ajan. Potilaat jaettiin ennalta määritettyihin alaryhmiin: iäkkäät potilaat (51 %), diabetespotilaat (29 %), dyslipidemiapotilaat (39 %) ja verenpainepotilaat (40 %).

Kahden suussa hajoavilla 10 mg:n vardenafiilitableteilla suoritettujen tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa IIEF-EF-pistemäärät olivat merkittävästi korkeammat käytettäessä suussa hajoavia 10 mg:n vardenafiilitabletteja verrattuna lumelääkkeeseen.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista kaikista seksuaalisen kanssakäymisen yrityksistä 71 % johti seksuaaliseen kanssakäymiseen tarvittavaan erektioon verrattuna lumelääkeryhmään, jossa vastaava luku kaikista yrityksistä oli 44 %. Nämä tulokset heijastuivat myös alaryhmiin, joissa kaikista raportoiduista seksuaalisen kanssakäymisen yrityksistä seksuaalisen kanssakäymiseen tarvittava erektio saavutettiin seuraavasti: iäkkäät potilaat (65 %), diabetespotilaat (63 %), dyslipidemiapotilaat (66 %) ja verenpainepotilaat (70 %).

Noin 63 prosentissa seksuaalisen kanssakäymisen yrityksistä, joissa käytettiin suussa hajoavia 10 mg:n vardenafiilitabletteja, potilas onnistui ylläpitämään erektion, kun lumelääkeryhmässä vastaava luku oli 26 %. Ennalta määritettyjen alaryhmien potilaiden kohdalla kaikista niistä seksuaalisen kanssakäymisen yrityksistä, joissa käytettiin suussa hajoavia 10 mg:n vardenafiilitabletteja, potilas onnistui ylläpitämään seksuaaliseen kanssakäymiseen tarvittavan erektion seuraavasti: 57 % (iäkkäät potilaat), 56 % (diabetespotilaat), 59 % (dyslipidemiapotilaat) ja 60 % (verenpainepotilaat).

Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista

Kliinisissä tutkimuksissa vardenafiilia on annettu yli 17 000 18–89-vuotiaalle erektiohäiriöstä kärsivälle miehelle, joista monilla oli useita samanaikaisia sairauksia. Yli 2 500 potilasta hoidettiin vardenafiililla 6 kuukauden ajan tai kauemmin. Näistä yli 900 on hoidettu vuoden tai pidempään.

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 prostatektomiapotilaat (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 (kalvopäällysteiset 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 (kalvopäällysteiset 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. Normaalien IIEF:ää kuvaavan pistemäärän (≥ 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 pediatrien potilasryhmien erektiohäiriöiden hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Bioekvivalenssitutkimukset ovat osoittaneet, että suussa hajoava 10 mg:n vardenafiilitabletti ei ole bioekvivalentti kalvopäällysteisiin 10 mg:n vardenafiilitabletteihin nähden; sen vuoksi suussa hajoavaa lääkemuotoa ei pidä käyttää samanarvoisena kalvopäällysteisen 10 mg:n vardenafiilitabletin kanssa.

Imeytyminen

Kalvopäällysteisistä 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 hyötöosuus oraalisessa annostuksessa on 15 %. Suositelluilla annoksilla (5–20 mg) suun kautta otettuna vardenafiilin pitoisuuspinta-ala (AUC) ja huippupitoisuus (C_{max}) suurenevat lähes suhteessa annokseen.

Otettaessa kalvopäällysteisiä 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 pitoisuusajakäyrän 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.

Vardenafiili imeytyy nopeasti sen jälkeen, kun suussa hajoavat 10 mg:n vardenafiilitabletit on otettu ilman vettä. C_{\max} -pitoisuuden saavuttamiseen tarvittu mediaaniaika vaihteli 45–90 minuutin välillä ja oli samanlainen tai hieman (8–45 minuutilla) viivästynyt kalvopäällysteisiin tabletteihin verrattuna. Vardenafiilin keskimääräinen AUC-arvo nousi 21–29 prosentilla (keski-ikäiset ja iäkkäät erektiohäiriöpotilaat) tai 44 prosentilla (nuoret, terveet tutkimushenkilöt) annettaessa 10 mg suussa hajoavia tabletteja verrattuna kalvopäällysteisiin tabletteihin johtuen pienen lääkemäärän paikallisesta oraalista imeytymisestä suuonteloon. C_{\max} -pitoisuuksissa ei ollut yhdenmukaista eroa suussa hajoavien tablettien ja kalvopäällysteisten tablettien välillä.

Potilailla, jotka ottivat suussa hajoavia 10 mg:n vardenafiilitabletteja runsasrasvaisen aterian yhteydessä ei havaittu vaikutusta vardenafiilin AUC ja t_{\max} -pitoisuuksiin, mutta vardenafiilin C_{\max} -pitoisuus aleni 35 prosentilla ruokailun yhteydessä. Näiden tulosten perusteella suussa hajoavia 10 mg:n vardenafiilitabletteja voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä.

Jos suussa hajoavia 10 mg:n vardenafiilitabletteja otetaan veden kanssa, AUC-pitoisuus alenee 29 prosentilla, C_{\max} pysyy muuttumattomana ja mediaaninen t_{\max} lyhenee 60 minuutilla verrattuna tablettien ottamiseen ilman vettä. Suussa hajoavat 10 mg:n vardenafiilitabletit on otettava ilman nestettä.

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 mittauksien perusteella ainoastaan 0,00012 % annetusta annoksesta saattaa olla potilaiden siemennesteessä.

Biotransformaatio

Kalvopäällysteisissä 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 desetylaatiossa ja metaboloituu edelleen eliminaation puoliintumisaikan ollessa noin 4 tuntia. Osia M1:stä on glukuronideina systeemissä verenkierrassa. Metaboliitti M1:llä on samanlainen fosfodiesteraasiselektiivisyysprofiili kuin vardenafiililla ja sen *in vitro* -voimakkuus fosfodiesteraasi tyyppi 5:tä kohtaan on noin 28 % verrattuna vardenafiiliin, jolloin sen osuus vaikutuksesta on noin 7 %.

Potilailla, jotka saivat suussa hajoavia 10 mg:n vardenafiilitabletteja, vardenafiilin keskimääräinen puoliintumisaika vaihteli 4–6 tunnin välillä. Metaboliitti M1:n eliminaation puoliintumisaika on 3-5 tuntia eli samanlainen kuin kanta-aineella.

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 (≥ 65 -vuotiaat) vapaaehtoisilla vardenafiilin eliminoituminen maksan kautta oli pienentynyt verrattuna terveisiin nuorempiin (18–45-vuotiaat) vapaaehtoisiin. Kalvopäällysteisiä vardenafiilitabletteja ottaneilla iäkkäillä miehillä oli keskimäärin 52 % suurempi vardenafiilin AUC ja 34 % suurempi C_{\max} verrattuna nuorempiin miehiin (ks. kohta 4.2).

Suussa hajoavia vardenafiilitabletteja ottaneilla iäkkäillä potilailla (65-vuotiaat ja vanhemmat) vardenafiilin AUC-pitoisuudet nousivat 31–39 prosentilla ja C_{\max} -pitoisuudet nousivat 16–21 prosentilla verrattuna 45-vuotiaisiin ja sitä nuorempiin potilaisiin. Vardenafiilin ei havaittu kertyvän yli 45-vuotiaiden ja alle 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden plasmaan, kun he käyttivät suussa hajoavia 10 mg:n vardenafiilitabletteja kerran päivässä kymmenen päivän ajan.

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 vapaaehtoisiin, 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 prosentilla ja 22 prosentilla verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B), vardenafiilin keskimääräiset AUC ja C_{\max} lisääntyivät 160 prosentilla ja 133 prosentilla 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).

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

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Krospovidoni tyyppi A (E1202)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Makrogoli (E1521)

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri
Keltainen rautaoksidi (E172)
Natriumvetykarbonaatti (E500 (ii))
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/Aclar-Al läpipainopakkaus.

5 mg: 4, 12 ja 20 kalvopäällysteistä tablettia
10 mg: 2, 4, 8, 12, 20 kalvopäällysteistä tablettia
20 mg: 2, 4, 8, 12, 20 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 34374
10 mg: 34375
20 mg: 34376

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.9.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.5.2018