

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vardenafil Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Vardenafil Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Vardenafil Accord 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg vardenafilia (hydrokloriditrihydraattina).  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg vardenafilia (hydrokloriditrihydraattina).  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg vardenafilia (hydrokloriditrihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vardenafil Accord 5 mg: Beigen värinen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 5,5 mm, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "FA1" eikä toisella puolella mitään merkintää.

Vardenafil Accord 10 mg: Beigen värinen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 6,8 mm, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "FA2" eikä toisella puolella mitään merkintää.

Vardenafil Accord 20 mg: Beigen värinen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 8,9 mm, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "FA3" eikä toisella puolella mitään merkintää.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

### Käyttö muita lääkkeitä käyttävillä potilailla

#### *CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö*

Käytettäessä vardenafilia yhdessä CYP 3A4 -estäjien, kuten erytromysiinin tai klaritromysiinin kanssa, vardenafilin 5 mg:n annosta ei tule ylittää (ks. kohta 4.5).

### Antotapa

Suun kautta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

retinitis pigmentosa.

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

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

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

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet**

Erektiohäiriön diagnosoimiseksi ja erektiohäiriötä aiheuttavien muiden syiden selvittämiseksi on potilaalle syytä suorittaa terveydentilan kartoitus ja lääkärintarkastus ennen kuin lääkähoidon 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 fosfodiesteriaasin 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, multippeli myelooma tai leukemia).

Suussa hajoavien vardenafiilitablettien samanaikaista käyttöä kalvopäällysteisten vardenafiilitablettien sekä muiden erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu. Siksi tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.

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

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

#### *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 alfasalpaajahoito 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, alfasalpaajahoito tulisi aloittaa pienimmällä annoksella. Vardenafiilia käyttävillä potilailla alfasalpaajan annoksen asteittainen suurentaminen voi aiheuttaa verenpaineen laskua.

### *CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö*

Vardenafiilin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-estäjien, kuten itrakonatsolin ja ketokonatsolin (oraalinen lääkevalmiste) 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 (ks. kohta 5.1). 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) antiarytmialääkkeillä.

### *Vaikutus näkökykyyn*

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

### *Vaikutus verenvuotoon*

Ihmisen verihiutaleilla 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 asetyylisalisyylihapon 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 voivat vähentää vardenafiilin eliminaatiota.

#### *In vivo -tutkimukset*

HIV-proteasain 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 AUC<sub>0-24</sub>-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-entsyymejä. 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 pitoisuuspinta-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), CYP3A4-estäjä, ja vardenafiilin (5 mg) samanaikainen käyttö nelinkertaisti vardenafiilin pitoisuus-aikakäyrän alaisen pinta-alan (AUC) ja kolminkertaisti sen huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ). Vaikka erillistä yhteisvaikutustutkimusta ei ole tehty, klaritromysiinin samanaikaisen käytön voidaan odottaa vaikuttavan samalla tavoin pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC) ja huippupitoisuuteen ( $C_{max}$ ). Kun vardenafilia käytetään samanaikaisesti CYP3A4-järjestelmää kohtalaisesti estävien lääkkeiden, kuten erytromysiinin tai klaritromysiinin kanssa, vardenafiilin annostuksen tarkistus on mahdollisesti tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

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

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

Vaikka spesifisiä interaktiotutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, farmakokineettiset väestöanalyysit osoittivat, ettei seuraavien lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä ollut vaikutusta vardenafiilin farmakokinetiikkaan: asetyylisalisyylihappo, ACE-estäjät, beetasalpaajat, heikot CYP 3A4-estäjät, diureetit ja diabeteslääkkeet (sulfonyyliureat ja metformiini).

#### Vardenafiilin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Vardenafiilin ja ei-spesifien fosfodiesterasiasestäjien kuten teofylliinin ja dipyridamolien välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

#### *In vivo -tutkimukset*

Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntymistä ei havaittu kielen alle annettavan nitroglyseriinin (0,4 mg) yhteydessä annettaessa vardenafilia (10 mg) vaihtelevin aikavälein (1 tunnista 24 tuntiin) ennen nitroglyseriiniannosta 18 terveellä miespotilaalla tehdyssä tutkimuksessa. 20 mg vardenafilia

voimisti 1 tai 4 tuntia vardenafiilin jälkeen otetun sublinguaalisen nitroglyseriinin (0,4 mg) verenpainetta alentavaa vaikutusta terveillä keski-ikäisillä koehenkilöillä. Verenpainevaikutusta ei havaittu, kun nitroglyseriini otettiin 24 h yksittäisen 20 mg:n vardenafiiliannoksen jälkeen. Kuitenkaan vardenafiilin aiheuttamasta nitraattien verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntymisestä potilailla ei ole tietoa, ja siksi samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

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

Koska alfasalpaaja-monoterapia saattaa laskea verenpainetta huomattavasti ja aiheuttaa erityisesti posturaalista hypotensiota ja pyörtymistä, tutkittiin niiden yhteisvaikutus vardenafiilin kanssa. Terveillä normotensiivisillä vapaaehtoisilla tehdyissä kahdessa yhteisvaikutustutkimuksessa raportoitiin merkittävässä määrin hypotensiota (joissain tapauksissa oireista), kun 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 yhteisvaikutustutkimukseen, 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 tamsulosiinilla 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 Accord -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 lisäalennus. 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 asetyylisalisyylihapon (2 x 81 mg) aiheuttamaa vuotoajan pitenemistä.

#### Riosiguaatti

Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen, kun PDE5-

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

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)
<b>Infektiot</b>				Konjunktiviitti	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Allerginen edeema tai angioedeema	Allerginen reaktio	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Unihäiriö	Ahdistuneisuus	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Huimaus	Uneliaisuus Parestesia ja dysestesia	Synkopee Kouristuskohtaus Muistinmenetys Ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA)	Aivoverenvuoto
<b>Silmät</b>			Näköhäiriöt Silmien	Silmänpaineen lisääntyminen	Non-arteriittinen anteriorinen

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset</b> (≥ 1/10)	<b>Yleiset</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinaiset</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinaiset</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
			verestys Värinäön vääristymät Silmäkipu ja epämiellyttävät tuntemukset silmissä Valonarkuus	Kyynelmuodostuksen lisääntyminen	iskeeminen optikusneuropatia Näköhäiriöt
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Tinnitus Kierto huimaus		Äkillinen kuulonmenetyks
<b>Sydän</b>			Sydämentykytyks Takykardia	Sydäninfarkti Kammiooperäiset takyarytmiat Angina pectoris	<u>Äkkikuolema</u>
<b>Verisuonisto</b>		Punoitus		Hypotensio Hypertensio	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nenän tukkoisuus	Hengenahdistus Nenän sivuonteloiden tukkoisuus	Nenäverenvuoto	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Dyspepsia	Ruokatorven refluksitauti Mahatulehdus Maha-suolikanavan ja vatsan kipu Ripuli Oksentelu Pahoinvointi Suun kuivuminen		
<b>Maksa ja sappi</b>			Transaminaasipitoisuuden kohoaminen	Gamma-GT:n kohoaminen	
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>			Punoitus Ihottuma	Valoherkkyysreaktiot	



<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset</b> (≥ 1/10)	<b>Yleiset</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinaiset</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinaiset</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Selkäkipu Kohonnut kreatiinifosfokinaasi Myalgia Lihaskouristusten lisääntyminen		
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>					Hematuria
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Lisääntyneet erektiot	Priapismi	Siittimen verenvuoto Hemospermia
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Sairaudentunne	Rintakipu	

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Siittimen verenvuotoa, hemospermiaa 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 kalvopäällysteisten vardenafiilitablettien 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.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

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

Kun vardenafiilia annettiin useammin ja suositeltua annostusta 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 erity merkittävästi virtsaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

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

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

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

Yhden annoksen satunnaistetussa crossover kaksoissokkotutkimuksessa vertailtiin vardenafiilin (10 mg ja 80 mg), sildenafilin (50 mg ja 400 mg) ja plasebon vaikutuksia QT-välin pituuteen 59 terveellä mieshenkilöllä. Moksifloksasiini (400 mg) otettiin mukaan sisäiseksi kontrolliksi. Vaikutukset QT-väliin mitattiin tunti annoksen ottamisen jälkeen (keskimääräinen vardenafiilin t<sub>max</sub>). 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 ( $QTcF=QT/RR1/3$ ) perustasolla sekä tunti lääkkeen ottamisen jälkeen. Tulosten perusteella vardenafili pidensi QTc-aikaa (Fridericia) 8 ms (90 % luotettavuusväli (CI): 6–9) ja 10 ms (90 % CI: 8–11) 10 mg:n ja 80 mg:n annoksilla verrattuna plaseboon, ja pidensi QTci-aikaa 4 ms (90 % CI: 3–6) ja 6 ms (90 % CI: 4–7) 10 mg:n ja 80 mg:n annoksilla verrattuna plaseboon tunti lääkkeen ottamisen jälkeen.  $T_{max}$ -tasolla ainoastaan QTcF:n keskimääräinen muutos oli tutkimuksessa asetetun rajan ylläpuolella (keskimäärin 10 ms, 90 % CI 8–11) 80 mg:n vardenafiliannoksen jälkeen. Kun käytettiin yksilöllistä korjauskaavaa, yksikään arvo ei ylittänyt asetettua rajaa.

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä erillisessä tutkimuksessa, johon osallistui 44 tervettä vapaaehtoista, vardenafiilin 10 mg:n kerta-annoksen tai 50 mg:n sildenafiliannoksen kanssa annettiin samanaikaisesti 400 mg gatifloksasiinia, jolla on vastaava QT-vaikutus. Vardenafili pidensi QTc-aikaa (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 vardenafiliitableteilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista

Suussa hajoavien 10 mg:n vardenafiliitablettien 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 vardenafiliitableteilla suoritettujen tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa IIEF-EF-pistemäärät olivat merkittävästi korkeammat käytettäessä suussa hajoavia 10 mg:n vardenafiliitabletteja 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 seksuaaliseen 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 vardenafiliitabletteja, 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 vardenafiliitabletteja, 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:lle 18–89-vuotiaalle erektiohäiriöstä kärsivälle miehelle, joista monilla oli useita samanaikaisia sairauksia. Yli 2 500:aa potilasta on hoidettu vardenafiililla kuuden kuukauden ajan tai kauemmin. Näistä yli 900:aa on hoidettu vuoden tai pitempään.

Seuraavat potilasryhmät olivat edustettuina: Iäkkäät (22 %), verenpainepotilaat (35 %), diabeetikot (29 %), potilaat, joilla oli iskeeminen sydänsairaus ja muu kardiovaskulaarinen sairaus (7 %), krooninen keuhkosairaus (5 %), hyperlipidemia (22 %), depressio (5 %), radikaali prostatektomia-potilaat (9 %). Seuraavat ryhmät olivat vähäisesti edustettuina kliinisissä tutkimuksissa: Iäkkäät (> 75 vuotta, 2,4 %) ja tietyt kardiovaskulaariset potilaat (ks. kohta 4.3). Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilaille, joilla on keskushermostosairaus (selkäydinvammapotilaita lukuun ottamatta), vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, lantionalueelle suoritettu leikkaus (lukuun ottamatta hermoja säästävää prostatektomiaa) tai trauma tai joille on annettu sädehoitoa lantion alueelle, eikä potilaille, 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. Normaalin IIEF:ää kuvaavan pistemäärän ( $\geq 26$ ) jälleen saavuttaneiden määrä oli vardenafiilia käyttäneillä potilailla 53 % verrattuna plaseboon, jolla määrä oli 9 %. Potilaista, jotka olivat mukana tutkimuksessa kolme kuukautta ja kuuluivat vardenafiiliryhmään, erektion kykeni saavuttamaan 76 % ja ylläpitämään 59 % potilaista. Vastaavasti plaseboryhmässä 41 % kykeni saavuttamaan ja 22 % ylläpitämään erektion. Tulokset olivat kliinisesti ja tilastollisesti merkitseviä ( $p < 0,001$ ).

Vardenafiilin teho ja turvallisuus on varmistettu pitkäaikaistutkimuksissa.

### Pediatriiset potilaat

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

## **5.2 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 oraalisisä annostuksessa on 15 %. Suositelluilla annoksilla (5–20 mg) suun kautta otettuna vardenafiilin pitoisuus-pinta-ala (AUC) ja huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) suurenevät 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 pitoisuus-aikakäyrän alaiseen pinta-alaan (AUC) sillä ei ole vaikutusta. 30 % rasvaa sisältävän aterian jälkeen vardenafiilin imeytymisnopeus ja -aste ( $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$  ja AUC) säilyvät muuttumattomina verrattuna sen ottamiseen tyhjään mahaan.

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 oraalisisä 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 Vardenafil Accord 10 mg suussa hajoavia tabletteja 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 riippumaton 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 puoliintumisajan ollessa noin 4 tuntia. Osia M1:stä on glukuronideina systeemissä verenkierrossa. Metaboliitti M1:llä on samanlainen

fosfodiesteriaselektiivisyysprofiili kuin vardenafiililla ja sen *in vitro* -voimakkuus fosfodiesteriasei 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

##### *Ikäkkäät*

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

Suussa hajoavia vardenafiilitabletteja ottaneilla ikäkkäillä 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 alle 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 vapaaehtoisin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Tilastollisesti merkittävää korrelaatiota ei havaittu kreatiniinipuhdistuman ja vardenafiilialtistumisen (AUC ja  $C_{max}$ ) välillä (ks. kohta 4.2). Vardenafiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu dialyysia tarvitsevilla potilailla (ks. kohta 4.3).

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### Lisätietoa

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

### **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:

Krosopovidoni (tyyppi B)  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa,  
Kolloidinen vedetön piidioksidi

#### Tabletin päällyste:

Makrogoli 400  
Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Rautaoksidi punainen (E172)  
Rautaoksidi keltainen (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 pakkaus koot**

PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus 2, 4, 8, 12 ja 20 tabletin pahvipakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Mtrr:

Vardenafil Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit: 33775

Vardenafil Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: 33776

Vardenafil Accord 20 mg kalvopäällysteiset tabletit: 33777

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:16. lokakuuta 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.01.2022



# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vardenafil Accord 5 mg filmdragerade tabletter  
Vardenafil Accord 10 mg filmdragerade tabletter  
Vardenafil Accord 20 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).  
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).  
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vardenafil Accord 5 mg: Beigefärgade, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 5,5 mm i diameter och präglade med "FA1" på den ena sidan och släta på den andra sidan.

Vardenafil Accord 10 mg: Beigefärgade, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 6,8 mm i diameter och präglade med "FA2" på den ena sidan och släta på den andra sidan.

Vardenafil Accord 20 mg: Beigefärgade, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 8,9 mm i diameter och präglade med "FA3" på den ena sidan och släta på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

För att Vardenafil Accord ska vara effektivt krävs sexuell stimulering.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### Användning hos vuxna män

Den rekommenderade dosen är 10 mg, att tas vid behov cirka 25 till 60 minuter före sexuell aktivitet. Beroende på effekt och tolerans kan dosen ökas till 20 mg eller minskas till 5 mg. Rekommenderad maximaldos är 20 mg. Högst en dos per dygn ska tas. Vardenafil Accord 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.

### Pediatrik population

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

Vardenafil Accord 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 mmHg)
- nyligen genomgången stroke eller hjärtinfarkt (inom de senaste 6 månaderna)
- instabil angina och känd hereditär degenerativ näthinnesjukdom såsom retinitis pigmentosa.

Samtidig användning av vardenafil och de starka CYP3A4-hämmarna ketokonazol och itrakonazol (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 guanylatcyklasstimulerare (såsom riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Innan farmakologisk behandling övervägs, ska 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 ska 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 filmdragerade tabletter och vardenafil 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 ( $\geq 65$  år) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

##### *Samtidig användning av alfareceptorblockerare*

Samtidig användning av alfareceptorblockerare och vardenafil kan leda till hypotension hos en del patienter eftersom båda är vasodilaterare. Samtidig användning av vardenafil ska endast påbörjas om patienten är välinställd i sin terapi med alfareceptorblockerare. Hos de patienter som är stabila på behandling med alfareceptorblockerare bör vardenafil initieras med den lägsta rekommenderade startdosen på 5 mg filmdragerade tabletter. Vardenafil kan administreras tillsammans med tamsulosin eller med alfuzosin oberoende av tidpunkt. Med andra alfareceptorblockerare 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 alfareceptorblockerare initieras med lägsta dos. Stegvis ökning av dosen alfareceptorblockerare kan leda till ytterligare sänkning av blodtrycket hos patienter som tar vardenafil.

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

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

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

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

#### *Effekter på QTc-intervallet*

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

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

#### *Effekter på synen*

Synstörningar och fall av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION) har rapporterats i samband med användandet av vardenafil 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 Accord 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 kväveoxid-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 blödningssubbningar eller aktivt peptiskt ulcus. Vardenafil ska därför ges till dessa patienter först efter noggrann risk-nytta-bedömning.

### **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 filmdragerad tablett) resulterade i en 16-faldig ökning av AUC för vardenafil och en 7-faldig ökning i  $C_{max}$  för vardenafil. Efter 24 timmar hade plasmanivåerna av vardenafil sjunkit till cirka 4 % av den maximala plasmanivån ( $C_{max}$ ) av vardenafil.

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

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

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

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), en CYP3A4-hämmare, och vardenafil (5 mg) resulterade i en ökning av AUC för vardenafil med 4 gånger och en trefaldig ökning av  $C_{max}$ . Även om en specifik interaktionsstudie inte har genomförts, kan samtidig administrering av klaritromycin förväntas ge likartade effekter på AUC och  $C_{max}$  för vardenafil. Vid användning i kombination med en måttlig CYP3A4-hämmare som erytromycin eller klaritromycin kan dosjustering av vardenafil behövas (se avsnitt 4.2 och 4.4). Cimetidin (400 mg två gånger dagligen), en ospecifik cytokrom P450-hämmare, hade ingen effekt på vardenafils AUC och  $C_{max}$  vid samtidig administrering med vardenafil (20 mg) hos friska frivilliga försökspersoner.

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

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

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

#### Effekter av vardenafil på andra läkemedel

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

#### *In vivo-studier*

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

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

Eftersom monoterapi av alfareceptorblockerare 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 alfareceptorblockerarna 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 alfablockerare är stabil. Hos dessa patienter ska vardenafil initieras med den lägsta rekommenderade startdosen på 5 mg. Vardenafil Accord kan administreras tillsammans med tamsulosin eller med alfuzosin när som helst. När vardenafil förskrivs samtidigt med andra alfareceptorblockerare 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 mmHg och av diastoliska blodtrycket (liggande) med 5 mmHg, 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 vardenafils farmakokinetik påverkades ej.

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

#### Riociguat

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

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

Vardenafil Accord ska 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 Accord innan de kör bil eller använder maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

##### Tabell med biverkningar

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

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

<b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b> ( $\geq 1/10$ ),	<b>Vanliga</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Mindre vanliga</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ ),	<b>Sällsynta</b> ( $\leq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>				Konjunktivit	
<b>Immunsystemet</b>			Allergiskt ödem och angioödem	Allergisk reaktion	
<b>Psykiska störningar</b>			Sömnproblem	Ångest	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Yrsel	Somolens Parestesi och dystestesi	Syncope Krampanfall Amnesi Transitorisk ischemisk attack	Cerebral blödning
<b>Ögon</b>			Synrubbnings Okulär hyperemi Rubbnings av färgseendet Smärta och obehag i ögat Fotofobi	Ökat intraokulärt tryck Ökad lakrimation	Icke-arterisk främre ischemisk optikusinfrakt/ neuropati Synstörning
<b>Öron och balansorgan</b>			Tinnitus Vertigo		Plötsligt hörselbortfall
<b>Hjärtat</b>			Palpitationer Takykardi	Hjärtinfarkt Ventrikulära takyarytmier Angina pectoris	Plötslig död
<b>Blodkär</b>		Blodvallning		Hypertension Hypotension	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Nästäppa	Dyspné Täppta bihål	Epistaxis	
<b>Magtarmkanalen</b>		Dyspepsi	Gastroesofageal refluxsjukdom Gastrit Gastrointestinal smärta och buksmärta Diarré Kräkning Illamående Muntorrhet		
<b>Lever och gallvägar</b>			Förhöjning av transaminaser	Förhöjt gamma-glutamyltransferas	



Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ),	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ ),	Sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad			Erytem Utslag	Foto-sensitivitetsreaktion	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Ryggont Förhöjt kreatinfosfokinase Myalgi Ökad muskeltonus och kramper		
Njurar och urinvägar					Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Ökad erektion	Priapism	Penisblödning Hematospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Sjukdomskänsla	Bröstmärta	

#### 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 filmdragerade tabletter hade äldre patienter ( $\geq 65$  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 via:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

I endosstudier på friska frivilliga tolererades doser upp till och med 80 mg vardenafil (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 ska sedvanliga understödande åtgärder vidtagas efter behov. Njurdialys förväntas inte öka clearance, eftersom vardenafil i hög grad är bundet till plasmaproteiner och inte i nämnvärd utsträckning utsöndras i urinen.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Erektion av penis är en hemodynamisk process. Vid sexuell stimulering frisätts kväveoxid. 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-enzymmer).

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 kväveoxid i corpus cavernosum genom att hämma PDE5. När kväveoxid 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 >1 000 gånger i förhållande till PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 och PDE10).

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

Vardenafil ger lätt och övergående sänkning av blodtrycket vilket i majoriteten av fallen, inte ger några kliniska effekter. Den genomsnittliga maximala sänkningen av systoliskt blodtryck (liggande) var jämfört med placebo -6,9 mmHg för 20 mg och -4,3 mmHg 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, dubbelblind, crossover, 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 Fridericias

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 msek (90 % CI: 6-9) och 10 msek (90 % CI: 8-11) vid 10 och 80 mg doser jämfört med placebo och en ökning av QTci på 4 msek (90 % CI: 3-6) och 6 msek (90 % CI: 4-7) vid 10 och 80 mg doser jämfört med placebo. Vid t<sub>max</sub>, låg endast förändringen på QTcF-medelvärde för vardenafil utanför det studiegrundade gränsvärdet (medel 10 msek, 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 msek (vardenafil) respektive 5 msek (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 prostektomi (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 prostektomi 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. Svarefrekvensen för förmåga att få och bibehålla erektion var 61 % respektive 49 % för 10 mg, och 64 % respektive 54 % för 20 mg vardenafil jämfört med 36 % respektive 23 % för placebo för patienter som genomförde tre månaders behandling.

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

I en klinisk prövning med flexibel dosering på patienter med ryggmärgsskada förbättrade vardenafil signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis jämfört med placebo. Antalet patienter som återgick till normal poängställning i IIEF-domänen (>26) var 53 % för vardenafil jämfört med 9 % för placebo. Svarefrekvenserna för förmåga att få och bibehålla en erektion var 76 % och 59 % för vardenafil jämfört med 41 % och 22 % för placebo för patienter som fullföljde tre månaders behandling. Skillnaderna var kliniskt och statistiskt signifikanta ( $p < 0,001$ ).

Säkerhet och effekt av vardenafil kvarstod i långtidsstudier.

#### Pediatrik population

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

## **5.2 Farmakokinetiska 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 födoantag. 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 vardenafil och en in vitro styrka gentemot fosfodiesteras 5 på cirka 28 % jämfört med vardenafil, 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 moderssubstanten.

### 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 vardenafil exponering (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). Vardenafilens 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 och karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Krospovidon (typ B)

Magnesiumstearat

Cellulosa, mikrokristallin

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering:

Makrogol 400

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVdC-aluminiumblister i kartonger med 2, 4, 8, 12 och 20 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**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederländerna

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

Mtnr:

Vardenafil Accord 5 mg film-dragerade tabletter: 33775

Vardenafil Accord 10 mg film-dragerade tabletter: 33776

Vardenafil Accord 20 mg film-dragerade tabletter: 33777

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

Datum för det första godkännandet: 16. oktober 2017

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

03.01.2022