

 13. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vardenafil "Krka", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 30268

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Vardenafil "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 5 mg, 10 mg eller 20 mg vardenafil (som vardenafilhydrochlorid­trihydrat).

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5 mg filmovertrukne tabletter:

Orangebrune, runde, let bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter, mærket med 5 på den ene side, 5,5 mm i diameter.

10 mg filmovertrukne tabletter:

Orangebrune, ovale, let bikonvekse, filmovertrukne tabletter, delekærv på den ene side og mærket med 10 på den anden side, dimensioner 10,5 mm × 5,5 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

20 mg filmovertrukne tabletter:

Orangebrune, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kanter, delekærv på den ene side og mærket med 20 på den anden side, 10 mm i diameter. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd. Erektil dysfunktion er manglende evne til at opnå eller vedligeholde en erektion af penis, som er tilstrækkelig til tilfredsstillende seksuel aktivitet.

 Seksuel stimulation er nødvendig for at Vardenafil "Krka" kan være effektiv.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

 Anvendelse hos voksne mænd

 Den anbefalede dosis er 10 mg, som tages efter behov ca. 25 til 60 minutter før seksuel aktivitet. Baseret på effekt og tolerance kan dosis øges til 20 mg eller nedsættes til 5 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 20 mg. Den anbefalede maksimale doseringsfrekvens er én gang i døgnet. Vardenafil "Krka" kan tages med eller uden føde. Indsætning af effekten kan forsinkes, hvis tabletterne tages sammen med et fedtrigt måltid (se pkt.5.2).

 Særlige populationer

 *Ældre (>65 år)*

 Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

 En øgning til den maksimale dosis på 20 mg bør nøje overvejes i forhold til den enkelte patients tolerance over for lægemidlet (se pkt. 4.4 og 4.8).

 *Nedsat leverfunktion*

 En startdosis på 5 mg bør overvejes hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A-B). Dosis kan efterfølgende øges, baseret ud fra en vurdering af tolerance og effekt. Den anbefalede maksimale dosis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) er 10 mg (se pkt. 4.3 og 5.2).

 *Nedsat nyrefunktion*

 Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

 Hos patienter med stærk nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) bør en startdosis på 5 mg overvejes. Dosis kan øges til 10 mg og 20 mg, baseret på en vurdering ud fra tolerance og effekt.

 *Pædiatrisk population*

 Vardenafil "Krka" er ikke indiceret til personer under 18 år. Der er ingen relevante indikationer for brug af Vardenafil "Krka" til børn.

 Anvendelse hos patienter som anvender anden medicin

 *Samtidig anvendelse af CYP3A4-inhibitorer*

 Ved anvendelse i kombination med CYP3A4-inhibitorer som f.eks. erythromycin eller clarithromycin bør dosis af vardenafil ikke overskride 5 mg (se pkt. 4.5).

 Administration

 Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

 Samtidig administration af vardenafil og nitrater eller nitrogenoxid-donorer (som amylnitrit) i enhver form er kontraindiceret (se pkt. 4.5 og 5.1).

 Vardenafil "Krka" er kontraindiceret til patienter som har nedsat syn på et øje, på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Kontraindikationen gælder, uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af phosphodiesterase 5 (PDE5)-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

 Generelt bør lægemidler til behandling af erektil dysfunktion ikke anvendes af mænd som frarådes seksuel aktivitet (f.eks. patienter med alvorlige kardiovaskulære lidelser som ustabil angina pectoris eller alvorligt hjertesvigt [New York Heart Association III eller IV]).

 Sikkerheden af vardenafil er ikke undersøgt i følgende patientundergrupper og dets anvendelse er derfor kontraindiceret indtil yderligere information er tilgængelig:

* alvorlig nedsat leverfunktion (Child-Pugh C),
* terminal nyresygdom med behov for dialyse,
* hypotension (blodtryk <90/50 mmHg),
* nyligt overstået apopleksi eller myokardieinfarkt (indenfor de sidste 6 måneder),
* ustabil angina og kendte arvelige degenerative sygdomme i retina som retinitis pigmentosa.

 Samtidig administration af vardenafil og de potente CYP3A4-inhibitorer ketoconazol og itraconazol (oral formulering) er kontraindiceret hos mænd over 75 år.

 Samtidig administration af vardenafil og HIV-proteasehæmmere som for eksempel ritonavir og indinavir er kontraindiceret, da de er meget potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

 Samtidig administration af PDE5-hæmmere, herunder vardenafil, med guanylatcyklase-stimulatorer som f.eks. riociguat, er kontraindiceret, da det kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Før farmakologisk behandling overvejes, bør der optages anamnese og foretages fysisk undersøgelse for at diagnosticere erektil dysfunktion og undersøge potentielle underliggende årsager.

 Inden påbegyndelse af nogen som helst form for behandling af erektil dysfunktion, bør lægen undersøge patientens kardiovaskulære tilstand, da der er en vis kardiel risiko forbundet med seksuel aktivitet (se pkt. 4.3). Vardenafil har vasodilaterende egenskaber, som resulterer i mild og forbigående sænkning af blodtrykket (se pkt. 5.1). Patienter med obstruktion af outflow fra den venstre ventrikel, f.eks. aorta stenose og idiopatisk hypertrofisk subaorta stenose, kan være følsomme over for virkningen af vasodilatorer inklusive phosphodiesterase type 5 inhibitorer.

 Alvorlige kardiovaskulære hændelser såsom pludselig død, takykardi, myokardieinfarkt, ventrikulær takyarrytmi, angina pectoris og cerebrovaskulære lidelser (inklusive forbigående iskæmisk tilfælde og cerebral blødning) har været rapporteret i tidsmæssig relation til vardenafil. Hos de fleste af de patienter, hvor disse hændelser er blevet rapporteret, var der allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid ikke muligt endeligt at afgøre, om disse hændelser er direkte relateret til disse risikofaktorer, til vardenafil, til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

Lægemidler til behandling af erektil dysfunktion bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronie’s sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere for priapisme (som f.eks. seglcellanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

 Sikkerheden og virkningen ved kombinationen af Vardenafil "Krka" filmovertrukne tabletter og vardenafil smeltetabletter eller med anden behandling af erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Anvendelse af sådanne kombinationer anbefales derfor ikke.

 Tolerancen af den maksimale dosis på 20 mg kan være lavere hos ældre patienter (≥65 år) (se pkt. 4.2 og 4.8).

 *Samtidig anvendelse af alfa-blokkere*

 Samtidig anvendelse af alfa-blokkere og vardenafil kan hos nogle patienter føre til symptomatisk hypotension, da de begge er vasodilatorer. Samtidigt behandling med vardenafil bør kun initieres såfremt patienten er i stabil behandling med alfa-blokkere.

 Hos patienter, der er i stabil behandling med en alfa-blokker, bør vardenafil initieres med den laveste anbefalede startdosis på 5 mg filmovertrukne tabletter.

 Vardenafil kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt sammen med tamsulosin eller med alfuzosin. Et doseringsinterval bør overvejes, hvis vardenafil ordineres samtidigt med andre alfa-blokker (se pkt. 4.5). Hos patienter, der allerede får en optimal dosis af vardenafil, bør behandling med alfa-blokker initieres med den laveste dosis.

 Gradvis stigning i dosis af alfa-blokkere kan være forbundet med yderligere reduktion af blodtryk hos patienter, der får vardenafil.

 *Samtidig anvendelse af CYP3A4-inhibitorer*

 Samtidig anvendelse af vardenafil og potente CYP3A4-inhibitorer som f.eks. itraconazol og ketoconazol (oral formulering) bør undgås pga. markant øgede plasmakoncentrationer af vardenafil ved kombination med disse lægemidler (se pkt. 4.5 og 4.3).

 Dosisjustering af vardenafil kan være nødvendig ved samtidig indgift af moderate CYP3A4-inhibitorer som erythromycin og clarithromycin (se pkt. 4.5 og 4.2).

Samtidig indtagelse af grapefrugt eller grapefrugtjuice forventes at øge plasmakoncentrationen af vardenafil. Kombinationen bør undgås (se pkt. 4.5).

 *Virkning på QTc-intervallet*

 Enkeltdoser på 10 mg og 80 mg vardenafil har vist sig at kunne forlænge QTc-intervallet med gennemsnitlig på henholdsvis 8 msek og 10 msek. Enkeltdoser på 10 mg vardenafil givet samtidig med 400 mg gatifloxacin, et aktivt stof med sammenlignelig QT-effekt, viste en additiv QTc-effekt på 4 msek. i forhold til effekten ved hvert aktive stof alene.

 Den kliniske virkning af disse QT-ændringer kendes ikke (se pkt. 5.1).

 Den kliniske relevans heraf er ukendt og kan ikke generaliseres til alle patienter under alle forhold, da det vil afhænge af individuelle risikofaktorer og følsomheder som kan være til stede på hvilket som helst tidspunkt hos enhver given patient. Lægemidler som kan forlænge QTc-intervallet, inklusive vardenafil, bør undgås hos patienter med relevante risikofaktorer, f.eks. hypokaliæmi, medfødt QT-forlængelse, samtidig administration af klasse 1A antiarytmika (f.eks. quinidin, procainamid), eller klasse III antiarytmika (amiodaron, sotalol).

 *Virkning på synet*

 Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) i forbindelse med indtagelse af Vardenafil "Krka" og andre PDE5-hæmmere. Analyser af observationsdata tyder på, at der er en øget risiko for akut NAION hos mænd med erektil dysfunktion efter eksponering for PDE5-hæmmere, såsom vardenafil, tadalafil og sildenafil (se pkt. 4.8). Da dette kan være relevant for alle patienter, som eksponeres for vardenafil, skal patienten informeres om, at stoppe med at tage Vardenafil "Krka" og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

 *Virkning på blødning*

 *In vitro* studier med humane blodplader indikerer at vardenafil ikke har antiaggregatorisk effekt i sig selv, men ved høje koncentrationer (over terapeutisk niveau) forstærker vardenafil den antiaggregatoriske effekt af nitrogenoxid-donoren natriumnitroprussid.

 Vardenafil, alene eller i kombination med acetylsalicylsyre, har ingen effekt på blødningstiden hos mennesker (se pkt. 4.5). Der findes ingen oplysninger om sikkerhed ved indgift af vardenafil hos patienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt peptisk mavesår. Derfor bør vardenafil kun gives til disse patienter efter omhyggelig benefit/risk-vurdering.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Virkninger af andre præparater på vardenafil

 *In vitro* studier

 Vardenafil metaboliseres overvejende af leverenzymer via cytochrom P450 (CYP)-isoformen 3A4, men også til dels via CYP3A5- og CYP2C-isoformerne.

 Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer reducere clearance af vardenafil.

 *In vivo* studier

 Samtidig indgift af HIV-proteasehæmmeren indinavir (800 mg 3 gange daglig), en potent CYP3A4-inhibitor, og vardenafil (10 mg filmovertrukne tabletter) medførte en 16-dobbelt stigning i AUC for vardenafil og en 7-dobbelt øgning af Cmax for vardenafil.

 Efter 24 timer var plasmaniveauet af vardenafil faldet til ca. 4 % af det maksimale plasmaniveau (Cmax) for vardenafil.

 Samtidig indgift af vardenafil og ritonavir (600 mg 2 gange daglig) medførte en 13-dobbelt øgning af Cmax for vardenafil og en 49-dobbelt stigning af AUC0-24 for vardenafil ved samtidig indgift af 5 mg vardenafil. Interaktionen er en konsekvens af ritonavirs blokering af vardenafils metabolisme i leveren. Ritonavir er en meget potent CYP3A4-inhibitor som også hæmmer CYP2C9. Ritonavir forlængede signifikant halveringstiden af vardenafil til 25,7 timer (se pkt. 4.3).

 Samtidig indgift af ketoconazol (200 mg), en potent CYP3A4-inhibitor og vardenafil (5 mg) medførte en 10-dobbelt øgning af vardenafil AUC og en 4-dobbelt øgning af vardenafil Cmax (se pkt. 4.4).

 Selvom der ikke er foretaget specifikke interaktionsstudier, kan samtidig anvendelse af andre potente CYP3A4-inhibitorer (som itraconazol) forventes at medføre vardenafil plasmaniveauer sammenlignelige med dem frembragt af ketoconazol.

 Samtidig indgift af vardenafil og potente CYP3A4-inhibitorer som f.eks. itraconazol og ketoconazol (oral anvendelse) bør undgås (se pkt. 4.3 og 4.4). Hos mænd over 75 år er samtidig brug af vardenafil og itraconazol eller ketoconazol kontraindiceret (se pkt. 4.3).

 Samtidig indgift af erythromycin (500 mg 3 gange daglig), en CYP3A4-inhibitor, og vardenafil (5 mg) medførte en 4-dobbelt øgning af AUC for vardenafil og en 3-dobbelt øgning af Cmax. Selvom der ikke er foretaget et specifikt interaktionsstudie, forventes det, at samtidig administration af clarithromycin medfører en lignende effekt på AUC og Cmax for vardenafil. Ved anvendelse i kombination med CYP3A4-inhibitorer som f.eks. erythromycin eller clarithromycin, kan det være nødvendigt at justere dosis (se pkt. 4.2 og 4.4). Hos raske frivillige forsøgspersoner havde cimetidin (400 mg 2 gange daglig), en non-specifik cytochrom P450-inhibitor, ingen effekt på AUC og Cmax for vardenafil ved indgift sammen med vardenafil (20 mg).

 Grapefrugtjuice, som er en svag hæmmer af CYP3A4-metabolismen i tarmvæggen, kan medføre moderat øgede plasmakoncentrationer af vardenafil (se pkt. 4.4).

 Farmakokinetikken af vardenafil (20 mg) blev ikke påvirket af samtidig indgift af H2-antagonisten ranitidin (150 mg 2 gange daglig), digoxin, warfarin, glibenclamid, alkohol (gennemsnitligt maksimalt niveau på 73 mg/dl alkohol i blodet), eller enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid).

 Selvom der ikke er foretaget specifikke interaktionsstudier for alle lægemidler, viste populationsfarmakokinetiske analyser, at vardenafils farmakokinetik ikke blev påvirket ved samtidig indgift af følgende stoffer: acetylsalicylsyre, ACE-hæmmere, beta-blokkere, svage CYP3A4-inhibitorer, diuretika og lægemidler til behandling af diabetes (sulfonylurinstoffer og metformin).

 Virkninger af vardenafil på andre lægemidler

 Der findes ingen data for interaktionen mellem vardenafil og non-specifikke phosphodiesterase inhibitorer som theofyllin eller dipyridamol.

 *In vivo* studier

 Der blev ikke observeret en forstærkning af den hypotensive effekt af sublingual nitroglycerin (0,4 mg), når vardenafil (10 mg) blev givet med varierende tidsintervaller (1 til 24 timer) forud for nitroglycerindosen i et studie med 18 raske mandlige forsøgspersoner.

 Vardenafil 20 mg filmovertrukne tabletter forstærkede den hypotentive effekt af sublingual nitroglycerin (0,4 mg) indtaget 1 og 4 timer efter administration af vardenafil hos raske midaldrende forsøgspersoner. Der sås ingen effekt på blodtrykket når nitroglycerin blev indtaget 24 timer efter administration af en enkelt dosis af vardenafil 20 mg filmovertrukne tabletter. Der findes imidlertid ingen oplysninger om vardenafils mulige forstærkning af nitraters hypotensive effekt hos patienter, og samtidig administration er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

 Nicorandil er en hybrid bestående af en kaliumkanalåbner og nitrat.

 På grund af nitratkomponenten kan det potentielt have alvorlige interaktioner med vardenafil.

 Eftersom monoterapi med alfa-blokkere kan medføre markant blodtrykssænkning, især postural hypotension og synkope, blev der udført interaktionsstudier med vardenafil.

 I to interaktionsstudier med raske normotensive frivillige, blev hypotension (i nogle tilfælde symptomatisk) rapporteret i et signifikant antal af personer efter forceret titrering til høje doser af alfa-blokkerne tamsulosin eller terazosin samt samtidig administration af vardenafil. Blandt personer behandlet med terazosin blev hypotension observeret hyppigere, når vardenafil og terazosin blev givet samtidig, end når doseringerne var separeret med et tidsinterval på 6 timer.

 Baseret på resultater fra interaktionsstudierne af vardenafil hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) i stabil behandling med tamsulosin, terazosin eller alfuzosin:

* Når vardenafil (filmovertrukne tabletter) blev givet i doser på 5, 10 eller 20 mg til patienter i stabil behandling med tamsulosin, var der ingen symptomatisk reduktion i blodtrykket selvom 3/21 patienter behandlet med tamsulosin viste forbigående tilfælde af systolisk blodtryk på mindre end 85 mmHg.
* Når 5 mg vardenafil (filmovertrukne tabletter) blev givet samtidig med 5 eller 10 mg terazosin, oplevede én ud af 21 patienter symptomatisk postural hypotension.

 Hypotension var ikke observeret, når administrationen af 5 mg vardenafil og terazosin blev separeret med 6 timer.

* Når vardenafil (filmovertrukne tabletter) blev givet i doser på 5 eller 10 mg til patienter i stabil behandling med alfuzosin, var der, sammenlignet med placebo, ingen symptomatisk reduktion i blodtrykket.

 Derfor bør samtidig behandling kun initieres, hvis patienten er i stabil behandling med en alfa-blokker. Hos patienter, der er i stabil behandling med en alfa-blokker, bør vardenafil initieres med den laveste anbefalede startdosis på 5 mg. Vardenafil "Krka" kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt med tamsulosin eller alfuzosin. Et doseringsinterval bør overvejes, hvis vardenafil ordineres samtidigt med andre alfa-blokkere (se pkt. 4.4).

 Der sås ingen signifikante interaktioner ved indgift af vardenafil (20 mg filmovertrukne tabletter) sammen med warfarin (25 mg), som metaboliseres via CYP2C9, eller digoxin (0,375 mg). Den relative biotilgængelighed af glibenclamid (3,5 mg) blev ikke påvirket af samtidig indgift af vardenafil (20 mg). I et specifikt studie, hvor vardenafil (20 mg) blev administreret samtidigt med nifedipin depottabletter (30 mg eller 60 mg) hos hypertensive patienter, sås en yderligere reduktion af systolisk blodtryk for supin med 6 mmHg og diastolisk blodtryk for supin med 5 mmHg ledsaget af en øgning af hjertefrekvensen med 4 slag pr. minut.

 Ved samtidig indgift af vardenafil (20 mg filmovertrukne tabletter) og alkohol (gennemsnitligt maksimalt niveau på 73 mg/dl alkohol i blodet) forstærkede vardenafil ikke effekten af alkohol på blodtryk og hjertefrekvens, og vardenafils farmakokinetik forblev uændret. Vardenafil (10 mg) forstærkede ikke den forlængede blødningstid forårsaget af acetylsalicylsyre (2 × 81 mg).

 Riociguat

 Prækliniske studier viste en additiv systemisk blodtrykssænkende virkning, når PDE5-hæmmere blev kombineret med riociguat. I kliniske studier har riociguat vist sig at forstærke den hypotensive virkning af PDE5-hæmmere. Der var ingen evidens for en gunstig klinisk virkning af kombinationen i den undersøgte population. Samtidig brug af riociguat med PDE5-hæmmere, herunder vardenafil, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Vardenafil "Krka" er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder. Der findes ingen studier med vardenafil hos gravide kvinder. Der foreligger ingen fertilitetsdata.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

 Da der er rapporteret svimmelhed og abnormt syn i kliniske undersøgelser med vardenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på Vardenafil "Krka", inden de kører bil eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der blev indberettet med vardenafil filmovertrukne tabletter i kliniske studier var generelt forbigående og lette til moderate. Den hyppigst indberettede bivirkning, som forekom hos ≥10 % af patienterne, er hovedpine.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er angivet i henhold til MedDRA-konventionens hyppigheder: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

 Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet således at de alvorligste står først.

 Følgende bivirkninger er rapporteret:

|  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  |  | Konjunktivit. |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Allergisk ødem og angioødem. | Allergisk reaktion. |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Søvnforstyrrelser. | Angst. |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine. | Svimmelhed. | Somnolens.Paræstesi og dysæstesi. | Synkope.Krampeanfald.Amnesi.Forbigående iskæmisk tilfælde. | Cerebral blødning. |
| **Øjne** |  |  | Synsforstyrrelser.Okulær hyperæmi.Ændret farvesyn.Øjensmerter og ubehag i øjet.Fotofobi. | Øget intraokulært tryk.Øget tåreflåd. | Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati.Synsdefekter. |
| **Øre og labyrint** |  |  | Tinnitus.Vertigo. |  | Pludselig døvhed. |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer.Takykardi. | Myokardie­infarkt.Ventrikulære takyarytmier.Angina pectoris. | Pludselig død. |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Rødmen. |  | Hypertension.Hypotension. |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Nasal obstruktion. | Dyspnø.Obstruktion af bihulerne. | Næseblod. |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Dyspepsi. | Gastroøsofageal reflukssygdom.Gastritis.Gastointestinale smerter og abdominalsmerter.Diarré.Opkastning.Kvalme.Mundtørhed. |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Stigning i aminotransferaser. | Stigning i gamma­glutamyl­transferase. |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Erytem.Udslæt. | Foto­sensitivitets­reaktioner. |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Rygsmerter.Forhøjet kreatinphosphokinase.Myalgi.Øget muskeltonus og muskelkramper. |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  |  | Hæmaturi |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Længerevarende erektioner. | Priapisme. | Blødning fra penis.Hæmospermi. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  |  |  | Utilpashed | Brystsmerter |  |

 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning fra penis, hæmospermi og hæmaturi er blevet rapporteret i kliniske studier og spontane data efter markedsføring ved behandling med alle PDE5-hæmmere, herunder vardenafil.

 Ved en dosis på 20 mg vardenafil filmovertrukne tabletter fik ældre patienter (≥65 år) hyppigere hovedpine (16,2 % *versus* 11,8 %) og svimmelhed (3,7 % *versus* 0,7 %) end yngre patienter (<65 år). Generelt er det vist, at bivirkninger (især ”svimmelhed”) forekommer lidt hyppigere hos patienter med hypertension i anamnesen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig.

Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet.

Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

 I enkeltdosisstudier med frivillige forsøgspersoner blev doser op til 80 mg vardenafil (filmovertrukne tabletter) tolereret pr. døgn uden fremkomst af alvorlige bivirkninger.

 Ved indgift af vardenafil i højere doser og hyppigere end anbefalet (40 mg filmovertrukne tabletter 2 gange daglig) blev der rapporteret stærke rygsmerter. Dette var ikke associeret med muskel- eller neurologisk toksicitet.

 I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da vardenafil i høj grad er bundet til plasmaproteiner og ikke udskilles væsentlig i urinen.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologika, lægemidler anvendt ved erektil dysfunktion. ATC-kode: G 04 BE 09.

 Vardenafil er en oral behandling til forbedring af erektil funktion hos mænd med erektil dysfunktion. Nedsat erektil funktion genoprettes ved at blodgennemstrømningen til penis øges på en naturlig måde ved seksuel stimulation.

 Erektion af penis er en hæmodynamisk proces. Ved seksuel stimulation frigives nitrogenoxid. Nitrogenoxid aktiverer derefter enzymet guanylatcyklase, hvilket resulterer i øgede koncentrationer af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP) i corpus cavernosum. Dette bevirker en afslapning af den glatte muskulatur og tillader blodet at strømme til penis. Niveauet af cGMP reguleres af syntesehastigheden via guanulatcyklase og af nedbrydningshastigheden via cGMP hydrolyserende phosphodiesteraser (PDE’er).

 Vardenafil er en potent og selektiv hæmmer af cGMP-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5), den mest markante PDE i human corpus cavernosum. Vardenafil øger kraftigt effekten af endogen nitrogenoxid i corpus cavernosum ved at hæmme PDE5. Når nitrogenoxid frigives som respons på seksuel stimulation, fører vardenafils hæmning af PDE5 til øgede cGMP-niveauer i corpus cavernosum. Derfor er seksuel stimulation nødvendig for vardenafils positive terapeutiske effekt.

 *In vitro* studier har vist, at vardenafil er mere potent overfor PDE5 end andre kendte phosphodiesteraser (>15 gange i forhold til PDE6, >130 gange i forhold til PDE1, >300 gange i forhold til PDE11 og >1.000 gange i forhold til PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10).

 I en penis-pletysmografiundersøgelse (RigiScan) bevirkede vardenafil 20 mg en erektion vurderet tilstrækkelig til gennemførelse af samleje (60 % stivhed i RigiScan), hos nogle mænd allerede 15 minutter efter indtagelse. Disse forsøgspersoners samlede respons på vardenafil var statistisk signifikant 25 minutter efter indtagelse, sammenlignet med placebo.

 Vardenafil forårsager let og forbigående blodtryksfald, der i de fleste tilfælde ikke kommer til udtryk som klinisk virkning. Efter 20 mg og 40 mg vardenafil var det gennemsnitlige maksimale fald i supin systolisk blodtryk – 6,9 mmHg for 20 mg og – 4,3 mmHg for 40 mg vardenafil, sammenlignet med placebo. Disse effekter er i overensstemmelse med de vasodilatoriske effekter af PDE-inhibitorer og skyldes formentlig øgede cGMP-niveauer i vaskulære glatte muskelceller. Enkelte og gentagne orale doser af vardenafil på op til 40 mg bevirkede ingen klinisk relevante EKG-ændringer hos normale mandlige frivillige forsøgspersoner.

 Et enkeltdosis, dobbelt-blindt, cross-over, randomiseret studie med 59 raske mænd sammenlignede effekten på QT-intervallet mellem vardenafil (10 mg og 80 mg), sildenafil (50 mg og 400 mg) og placebo. Moxifloxacin (400 mg) var inkluderet som en aktiv intern kontrol. Påvirkninger af QT-intervallet blev målt en time efter dosering (gennemsnitlig tmax for vardenafil). Det primære formål med dette studie var at udelukke en effekt større end 10 msek (dvs. påvise manglende effekt) på QTc-intervallet med en enkelt oral dosis vardenafil på 80 mg sammenlignet med placebo, målt som ændringen i Fridericia’s korrektionsformel (QTcF=QT/RR1/3) en time efter dosering, sammenlignet med baseline.

 Resultaterne for vardenafil viste en øgning i QTc (Fridericia) på 8 msek (90 % CI:

 6-9) og 10 msek (90 % CI: 8-11) ved doser på 10 og 80 mg sammenlignet med placebo, og en øgning i QTci på 4 msek (90 % CI: 3-6) og 6 msek (90 % CI: 4-7) ved doser på 10 og 80 mg sammenlignet med placebo en time efter dosering. Ved tmax var kun ændringen i middelværdi for QTcF for 80 mg vardenafil uden for den i studiet fastsatte grænse (middelværdi 10 msek, 90 % CI: 8-11). Når den individuelle korrektionsformel blev anvendt var ingen af værdierne uden for grænsen.

 I et separat post-marketing studie med 44 raske frivillige blev enkeltdoser på 10 mg vardenafil eller 50 mg sildenafil givet samtidig med 400 mg gatifloxacin, et lægemiddel med sammenlignelig QT-effekt. Både vardenafil og sildenafil viste en stigning i Fridericia QTc-effekten på 4 msek. (vardenafil) og 5 msek. (sildenafil) i forhold til effekten ved hvert lægemiddel for sig. Den faktiske kliniske virkning af disse QT-ændringer kendes ikke.

 Yderligere information om kliniske studier

 I kliniske studier blev vardenafil givet til mere end 17.000 mænd med erektil dysfunktion (ED) i alderen 18-89 år, hvoraf mange havde flere komorbiditeter.

 Over 2.500 patienter har været behandlet med vardenafil i seks måneder eller længere.

 Heraf har mere end 900 patienter været behandlet i et år eller længere.

 De følgende patientgrupper var repræsenteret: ældre (22 %), patienter med hypertension (35 %), diabetes mellitus (29 %), iskæmisk hjertesygdom og andre kardiovaskulære sygdomme (7 %), kronisk lungesygdom (5 %), hyperlipidæmi (22 %), depression (5 %), radikal prostatektomi (9 %). De følgende grupper var ikke velrepræsenterede i kliniske studier: ældre (>75 år, 2,4 %) og patienter med visse kardiovaskulære tilstande (se pkt. 4.3).

 Der er ikke foretaget kliniske studier med patienter med CNS-sygdomme (undtagen rygmarvsskader), stærk nedsat nyre- eller leverfunktion, kirurgi i bækkenpartiet (med undtagelse af nervebesparende prostatektomi) eller traume eller røntgenbehandling og hypoaktiv seksuel lyst eller anatomiske penis-deformiteter.

 I de pivotale studier resulterede behandling med vardenafil (filmovertrukne tabletter) i en forbedring af den erektile funktion sammenlignet med placebo.

 Hos det begrænsede antal patienter som forsøgte samleje op til fire til fem timer efter indtagelse af dosis var succesraten for penetration og vedligeholdelse af erektionen konsekvent større end for placebo.

 I studier med fikseret dosis (filmovertrukne tabletter) med en bred sammensat population af mænd med erektil dysfunktion, opnåede 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) og 80 % (20 mg) af patienterne succesfuld penetration (SEP 2), sammenlignet med 49% for placebo over en tremåneders periode.

 I denne bredt sammensatte ED-population var evnen til at vedligeholde erektionen (SEP 3) 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) og 65 % (20 mg) sammenlignet med 29 % for placebo.

 I poolede data fra de store effektivitetsstudier var andelen af patienter, som opnåede succesfuld penetration vha. vardenafil som følger: psykogen erektil dysfunktion (77-87 %), kombineret erektil dysfunktion, (69-83 %), organisk erektil dysfunktion (64-75 %), ældre (52-75 %), iskæmisk hjertesygdom (70-73 %) hyperlipædemi (62-73 %), kronisk lungesygdom (74-78 %) depression (59-69 %) og patienter som samtidigt blev behandlet med antihypertensiva (62-73 %).

 I et klinisk studie med patienter med diabetes mellitus forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis, sammenlignet med placebo ved vardenafil doser på 10 mg og 20 mg. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 61 % og 49 % for 10 mg og 64 % og 54 % for 20 mg vardenafil sammenlignet med 36 % og 23 % for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling.

 I et klinisk studie med post-prostatektomerede patienter forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis sammenlignet med placebo ved vardenafil doser på 10 mg og 20 mg. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 47 % og 37 % for 10 mg og 48 % og 34 % for 20 mg vardenafil sammenlignet med 22 % og 10 % for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling.

 I et klinisk studie med fleksibel dosis af patienter med rygmarvsskader forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis, sammenlignet med placebo. Antallet af patienter som vendte tilbage til en normal erektil funktionsdomæne score (≥26) var 53 % for vardenafil sammenlignet med 9 % for placebo. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 76 % og 59 % for vardenafil sammenlignet med 41 % og 22 % for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling, hvilket var klinisk og statistisk signifikant (p<0,001).

 Sikkerheden og effekten af vardenafil var opretholdt i langtidsstudier.

 Pædiatrisk population

 Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af erektil dysfunktion. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Bioækvivalensundersøgelser har vist, at vardenafil 10 mg smeltetablet ikke er bioækvivalent med vardenafil 10 mg filmovertrukne tabletter; derfor må smeltetabletten ikke anvendes som ækvivalent til vardenafil 10 mg filmovertrukne tabletter.

 Absorption

 Efter indgift af vardenafil filmovertrukne tabletter absorberes vardenafil hurtigt med maksimal observeret plasmakoncentration opnået hos nogle mænd så tidligt som 15 minutter efter oral administration.

 I 90 % af tilfældene blev den maksimale plasmakoncentration imidlertid nået inden for 30 til 120 minutter (median 60 minutter) efter oral indgift i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 15 %. Efter oral indgift af vardenafil øgedes AUC og Cmax næsten proportionalt med dosis over det anbefalede dosisområde (5‑20 mg).

 Ved indgift af vardenafil filmovertrukne tabletter sammen med et fedtrigt måltid (indeholdende 57 % fedt) reduceres absorptionshastigheden, med en øgning af median tmax på 1 time og en gennemsnitlig reduktion af Cmax på 20 %. AUC for vardenafil påvirkes ikke. Efter et måltid indeholdende 30 % fedt er hastigheden og graden af absorptionen af vardenafil (tmax, Cmax og AUC) uændret sammenlignet med indgift i fastende tilstand.

Fordeling

Det gennemsnitlige steady-state fordelingsvolumen for vardenafil er 208 l, hvilket tyder på fordeling ind i vævene.

Vardenafil og dets væsentligste cirkulerende metabolit (M1) er i høj grad bundet til plasmaproteiner (ca. 95 % for både vardenafil og M1).

For vardenafil såvel som for M1 er proteinbindingen uafhængig af de totale stofkoncentrationer.

Baseret på målinger af vardenafil i sæd fra raske forsøgspersoner 90 minutter efter indgift, forekommer der ikke mere end 0,00012 % af indgivet dosis i patienters sæd.

Biotransformation

Vardenafil i filmovertrukne tabletter metaboliseres hovedsagelig i leveren via cytochrom P450 (CYP)- isoformen 3A4 men også delvist via CYP3A5- og CYP2C-isoformer.

I mennesker er den væsentligste cirkulerende metabolit (M1) et resultat af en deethylering af vardenafil og er underlagt yderligere metabolisme med en plasma eliminations­halverings­tid på ca. 4 timer. Dele af M1 er på glucuronid-form i den systemiske cirkulation. Metabolitten M1 udviser en phosphodiesterase selektivitetsprofil svarende til vardenafil og en in vitro potens overfor phosphodiesterase type 5 på ca. 28 % sammenlignet med vardenafil, resulterende i et effektbidrag på ca. 7 %.

Elimination

Vardenafils totale clearance i kroppen er 56 l/t med en resulterende terminal halveringstid på 4-5 timer. Efter oral indgift udskilles vardenafil som metabolitter hovedsageligt i fæces (ca. 91-95 % af indgiven dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 2-6 % af indgiven dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Ældre

Vardenafils clearance i leveren hos raske ældre forsøgspersoner (65 år og derover) var reduceret sammenlignet med raske yngre forsøgspersoner (18-45 år). Gennemsnitlig havde ældre mænd, der tog vardenafil filmovertrukne tabletter, en 52 % højere AUC og en 34 % højere Cmax end yngre mænd (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos frivillige med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) var farmakokinetikken for vardenafil sammenlignelig med farmakokinetikken for kontrolgruppen med normal nyrefunktion. Hos frivillige forsøgspersoner med alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) øgedes den gennemsnitlige AUC med 21 % og den gennemsnitlige Cmax faldt med 23 % sammenlignet med frivillige forsøgspersoner uden nedsat nyrefunktion. Ingen statistisk signifikant korrelation blev observeret mellem kreatininclearance og eksponering for vardenafil (AUC og Cmax). (Se pkt. 4.2). Farmakokinetikken for vardenafil er ikke undersøgt hos patienter med behov for dialyse (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A og B) reduceredes clearance for vardenafil proportionelt med graden af den nedsatte leverfunktion. Hos patienter med lettere nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) øgedes den gennemsnitlige AUC og Cmax henholdsvis 17 % og 22 % sammenlignet med en kontrolgruppe med raske forsøgspersoner. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) øgedes den gennemsnitlige AUC og Cmax med henholdsvis 160 % og 133 % sammenlignet med en kontrolgruppe med raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

Vardenafils farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3).

Yderligere oplysninger

*In vitro* data tyder på, at vardenafils virkninger på P-glycoprotein substrater, som er mere følsomme end digoxin, ikke kan udelukkes.

Dabigatranetexilat er et eksempel på meget følsomme intestinale P-glycoprotein substrater.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk

Crospovidon (type A)

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol 4000

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

*Blister (PVC/PVDC//Alu folie):*

2, 4, 8, 12 eller 20 filmovertrukne tabletter i en æske.

*Enkeltdosisblister (PVC/PVDC//Alu folie):*

2 × 1, 4 × 1, 8 × 1, 12 × 1 og 20 × 1 filmovertrukket tablet i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 5 mg: 57682

 10 mg: 57683

 20 mg: 57684

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 29. marts 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 13. oktober 2023