

11. februar 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vardenafil "Stada", filmovertrukne tabletter**

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

30397

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vardenafil "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 5 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat).

Hver tablet indeholder 10 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat)

Hver tablet indeholder 20 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lysegule, runde, filmovertrukne tabletter på 6 mm mærkeret med "A719" på den ene side.

Lysegule, runde, filmovertrukne tabletter på 7 mm mærkeret med "A721" på den ene side.

Lysegule, runde, filmovertrukne tabletter på 8,5 mm mærkeret med "A723" på den ene side.

**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.

For at Vardenafil "Stada" kan være effektiv, er seksuel stimulation nødvendig.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Anvendelse hos voksne mænd

Den anbefalede dosis er 10 mg, som tages efter behov 25 til 60 minutter før seksuel aktivitet. På basis af effekt og tolerance kan dosis øges til 20 mg eller nedsættes til 5 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 20 mg. Den anbefalede maksimale dosisfrekvens er én gang i døgnet. Vardenafil "Stada" kan tages uafhængigt af måltiderne. Indsætning af effekt kan forsinkes, hvis tabletterne tages sammen med et fedtrigt måltid (se pkt.5.2).

Specielle populationer

*Ældre (≥65 år)*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter. Dog bør en øgning til den maksimale dosis på 20 mg overvejes med forsigtighed 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). Vurderet ud fra tolerance og effekt kan dosis efterfølgende øges. 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. Vurderet ud fra tolerance og effekt kan dosis øges til 10 mg og 20 mg.

*Pædiatrisk population*

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

**Indgivelsesmåde**

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

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

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

Vardenafil "Stada" er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), har nedsættelse af synet på det ene øje. 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 leverinsufficiens (Child-Pugh C)
* terminal nyresygdom med behov for dialyse
* hypotension (blodtryk < 90/50 mmHg)
* nyligt overstået stroke eller hjerteinfarkt (indenfor de sidste seks måneder)
* ustabil angina pectoris
* 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-protease-inhibitorer som for eksempel ritonavir og indinavir er kontraindiceret, da de er meget potente CYP3A4-inhibitorer (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 påbegyndes 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 resulterende i mild og forbigående sænkning af blodtrykket (se pkt. 5.1). Patienter med obstruktion af venstresidig ventrikulær udløb, f.eks. aorta stenose og idiopatisk hypertrofisk subaorta stenose, kan være følsomme over for virkningen af vasodilatorer inklusiv 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 til priapisme (som f.eks. seglcellanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Sikkerhed og virkning er ikke undersøgt ved kombination af Vardenafil "Stada" filmovertrukne tabletter og Vardenafil "Stada" smeltetabletter eller med anden behandling af erektil dysfunktion. 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. Behandling samtidigt med vardenafil bør kun initieres såfremt patienten er i stabil alfa-blokker-behandling. Hos de patienter, der er i stabil alfa-blokkerbehandling, 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 alfablokkere (se pkt. 4.5). Hos de patienter, der allerede får en optimeret dosis af vardenafil, bør behandling med alfa-blokker initieres med den laveste dosis. Gradvis stigning i doseringen af alfablokker kan associeres 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 en middelværdi 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 også en additiv QTc-effekt på 4 msek. i forhold til effekten ved hvert aktive stof for sig. 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 modtagelighed 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 QTforlængelse,samtidig administration af klasse 1A antiarytmika (f.eks. quinidin, procainamid) eller klasse 3 (f.eks. amiodaron, sotalol).

Virkning på synet

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) i forbindelse med indtagelse af Vardenafil "Stada" 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 han skal stoppe med at tage Vardenafil "Stada" og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

Virkning på blødning

*In vitro*-undersøgelser med humane blodplader indikerer at vardenafil ikke har antiaggregatorisk effekt i sig selv men ved høje (over-terapeutiske) koncentrationer forstærker vardenafil den antiaggregatoriske effekt af nitrogenoxiddonoren 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 omhyggeligt at have vurderet fordele over for risici.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Virkninger af andre præparater på vardenafil

*In vitro-undersøgelser*

Vardenafil metaboliseres overvejende af leverenzymer via cytokrom P450 (CYP)-isoformen 3A4 med bidrag af CYP3A5- og CYP2C-isoformer. Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer reducere vardenafil clearance.

*In vivo-undersøgelser*

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 af vardenafil AUC og en 7-dobbelt øgning af vardenafil Cmax. Efter 24 timer var plasmaniveauet af vardenafil faldet til 4 % af det maksimale vardenafil plasmaniveau (Cmax).

Samtidig indgift af vardenafil og ritonavir (600 mg 2 gange daglig) medførte en 13-dobbelt øgning af vardenafil Cmax og en 49-dobbelt stigning af vardenafil AUC0-24 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. Skønt der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser, 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 CYP 3A4-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 vardenafil AUC og en 3-dobbelt øgning af Cmax. Selv om der ikke er udført et specifikt interaktionsstudie, kan samtidig indgift af clarithromycin forventes at medføre lignende indvirkninger på vardenafil AUC og Cmax. Det kan være nødvendigt at justere dosis af vardenafil, når det anvendes sammen med en moderat CYP3A4-inhibitor som f.eks. erythromycin eller clarithromycin (se pkt. 4.2. og 4.4). Hos raske frivillige forsøgspersoner havde cimetidin (400 mg 2 gange daglig), en non-specifik cytokrom P450-inhibitor, ingen effekt på vardenafil AUC og Cmax ved indgift sammen med vardenafil (20 mg).

Grapefrugtjuice, som er en svag hæmmer af CYP3A4-metabolisme i tarmvæggen, kan medføre moderat øget plasmakoncentration 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 interaktionsundersøgelser 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 præparater

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

*In vivo-undersøgelser*

Der blev ikke observeret en forstærket hypotensiv 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 forstærkede den hypotentive effekt af sublingual nitroglycerin (0,4 mg) indtaget 1 og 4 timer efter vardenafil administration hos raske midaldrende forsøgspersoner. Der sås ingen effekt på blodtrykket når nitroglycerin blev indtaget 24 timer efter administration af en enkelt dosis vardenafil på 20 mg. Hos patienter findes der imidlertid ikke oplysninger om vardenafils mulige forstærkning af nitraters hypotensive effekt, 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 alfa-blokker-monoterapi kan medføre markant blodtrykssænkning, især postural hypotension og synkope, blev der udført interaktionsstudier med vardenafil. I to interaktionsstudier med raske normotensive frivillige efter forceret titrering til høje doser af alfa-blokkerne tamsulosin eller terazosin blev hypotension (i nogle tilfælde symptomatisk) rapporteret i et signifikant antal af personer efter 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 af interaktionsstudierne med 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 og 20 mg på baggrund af stabil behandling med tamsulosin, var der ingen symptomatisk reduktion i blodtrykket selvom 3/21 patienter behandlet med tamsulosin viste symptomatisk 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 på baggrund af stabil behandling med alfuzosin, sammenlignet med placebo, var der ingen symptomatisk reduktion i blodtrykket.

Derfor bør samtidig behandling kun initieres, hvis patienten er i stabil behandling med alfa-blokker.

Hos de patienter, der er i stabil alfa-blokker-behandling, bør vardenafil initieres med den laveste anbefalede startdosis på 5 mg. Vardenafil "Stada" kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt med tamsulosin eller alfuzosin. Sammen med andre alfa-blokkere bør en separation af tidspunktet for doseringen overvejes, når vardenafil er ordineret samtidigt (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 slow-release nifedipin (30 mg eller 60 mg) hos hypertensive patienter, sås en yderligere reduktion af supin systolisk blodtryk med 6 mmHg og supin diastolisk blodtryk 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 af acetylsalicylsyre (81 mg×2) forlængede blødningstid.

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 Graviditet og amning**

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

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og 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 "Stada", inden de kører bil og betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der blev indberettet med Vardenafil "Stada" filmovertrukne tabletter eller 10 mg smeltetabletter 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

Bivirkningerne er opført med frekvenser i henhold til MedDRA-konventionen: 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 efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Følgende bivirkninger er rapporteret:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse** | **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)** | **Ikke kendt**  **(kan ikke estimeres**  **ud fra**  **forhånden­værende**  **data)** |
| Infektioner og  parasitære  sygdomme |  |  |  | Konjunktivit |  |
| Immunsystemet |  |  | Allergisk ødem  og angioødem | Allergiske reaktioner |  |
| Psykiske  forstyrrelser |  |  | Søvnforstyrrelser | Angst |  |
| Nervesystemet | Hovedpine | Svimmelhed | Døsighed  Parastæsi og  dysæstesi | Synkope  Kramper  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  Synsdefekt |
| Øre og labyrint |  |  | Tinnitus  Vertigo |  | Pludselig døvhed |
| Hjerte |  |  | Palpitationer  Takykardi | Myokardiein­farkt  Ventrikulære takyarytmier  Angina pectoris | Pludselig død |
| Vaskulære  sygdomme |  | Flushing |  | Hypertension  Hypotension |  |
| Luftveje, thorax  og mediastinum |  | Nasal  obstruktion | Dyspnø  Tillukning af  bihuler | Næseblod |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Dyspepsi | Gastroøsofageal  reflukssygdom  Gastritis  Gastointestinale  smerter og  abdominalsmerter  Diarré  Opkastning  Kvalme  Tør mund |  |  |
| Lever og  galdeveje |  |  | Stigning i  aminotransferaser | Stigning i gamma-glutamyl-transferase |  |
| Hud og  subkutane væv |  |  | Erytem  Udslæt | Fotosensitivi­tetsreaktioner |  |
| Knogler, led,  muskler og  bindevæv |  |  | Rygsmerter  Forhøjet  Kreatinfosfo­kinase  Myalgi  Øget muskel­tonus  Muskelkramper |  |  |
| Nyrer og  urinveje |  |  |  |  | Hæmaturi |
| Det  reproduktive  system og  mammae |  |  | Længerevarende  erektioner | Priapisme | Blødning fra penis  Hæmospermi |
| Almene  symptomer og  reaktioner på  administrations-stedet |  |  | Utilpashed | Smerter i brystet |  |

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 Levitra filmovertrukne tabletter fik ældre patienter (≥65 år) hyppigere hovedpine (16,2 % sammenlignet med 11,8 %) og svimmelhed (3,7 % sammenlignet med 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 mistænkte bivirkning via:

Lægemiddelstyrelsen

Alex Heides Gade 1

2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I enkeltdosisundersøgelser med frivillige forsøgspersoner tåltes doser op til 80 mg vardenafil (filmovertrukne tabletter) 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 af betydning i urinen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Vardenafil er en oral behandling til forbedring af erektil funktion hos mænd med erektil dysfunktion.

Svækket 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 guanosinmonofosfat (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*-undersøgelser 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 > 1000 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. Denne effekt er i overensstemmelse med den vasodilatoriske effekt af PDE-inhibitorer og skyldes formentlig øgede cGMP-niveauer i vasculære glatte muskelceller. Enkeltdoser og flere orale doser af vardenafil på op til 40 mg bevirkede ingen klinisk relevante EKG-ændringer for 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 aktiv intern kontrol. Påvirkninger af Qtintervallet 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 QTcintervallet med en enkelt oral dosis på 80 mg vardenafil sammenlignet med placebo, målt som ændringen i Fridericia’s korrektionsformel (QTcF=QT/RR1/3) en time efter dosering, sammenlignet med udgangsværdien. 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 udenfor den i studiet fastsatte grænse (middelværdi 10 msek, 90 % CI: 8-11). Når den individuelle korrektionsformel blev anvendt var ingen af værdierne udenfor grænsen.

I et separat studie efter markedsføringen på 44 raske frivillige blev enkeltdoser på 10 mg vardenafil eller 50 mg sildenafil givet samtig med 400 mg gatifloxacin, som er 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 med vardenafil 10 mg smeltetabletter

Virkning og sikkerhed for vardenafil 10 mg smeltetabletter blev vist separat i to studier omfattende en bredt sammensat population, herunder 701 randomiserede patienter med erektil dysfunktion, som blev behandlet i op til 12 uger. Fordeling af patienterne til de prædefinerede undergrupper dækkede ældre patienter (51 %), patienter med diabetes mellitus (29 %), dyslipidæmi (39 %) og hypertension (40 %) i anamnesen.

I de samlede data fra de to studier med vardenafil 10 mg smeltetabletter var værdierne for IIEF-Efområderne (International Index of Erectil Function-Erectil Function) signifikant højere med vardenafil 10 mg smeltetabletter i forhold til placebo.

71 % af de seksuelle forsøg, der blev gjort i de kliniske studier, resulterede i succesfuld penetration sammenlignet med 44 % af forsøgene i placebogruppen. Disse resultater sås også i undergrupperne; hos ældre patienter (65 %), hos patienter med diabetes mellitus (63 %), med dyslipidæmi (66 %) og med hypertension (70 %) i anamnesen. Procenterne angiver, hvor mange seksuelle forsøg der resulterede i succesfuld penetration.

Omkring 63 % af alle registrerede seksuelle forsøg med vardenafil 10 mg smeltetabletter var succesfulde med hensyn til vedligeholdelse af erektion sammenlignet med omkring 26 % af alle seksuelle forsøg i placebo-gruppen. I de prædefinerede undergrupper var 57 % (ældre patienter), 56 % (patienter med diabetes mellitus i anamnesen), 59 % (patienter med dyslipidæmi i anamnesen) og 60 % (patienter med hypertension i anamnesen) af alle registrerede studier med vardenafil 10 mg smeltetabletter succesfulde med hensyn til vedligeholdelse af erektion.

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 samtidige sygdomstilstande. 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 CNSsygdomme (undtagen rygmarvsskader), stærk nedsat nyre- eller leverfunktion, bækken kirurgi (med

undtagelse af nervebesparende prostatektomi) eller bækken-læsion eller røntgenbehandling og hypoaktiv seksuel lyst eller penis-deformiteter.

I de pivotale studier resulterede behandling med vardenafil (filmovertrukne tabletter) i en forbedring af erektil 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 erektion konsistent større end for placebo.

I fikseret-dosis studier (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 tre måneders periode. I denne bredt sammensatte ED-population var evnen til at vedligeholde erektion (SEP 3) 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) og 65 % (20 mg) sammenlignet med placebo.

I poolede data fra de større effektivitetsstudier var andelen af patienter, som opnåede succesfuld penetration vha. vardenafil: 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 fleksibel-dosis klinisk studie med 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 %. Oral indgift af vardenafil øgede 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 en time og en gennemsnitlig sænkning 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.

Vardenafil absorberes hurtigt efter indgift af vardenafil 10 mg smeltetabletter uden vand. Mediantiden til Cmax varierede fra 45 til 90 min. og var lig med eller lettere forsinket (med 8-45 min.) sammenlignet med filmovertrukne tabletter. Middelværdien for AUC steg med 21-29 % (midaldrende og ældre EDpatienter) eller 44 % (unge raske forsøgspersoner) ved 10 mg smeltetabletter sammenlignet med filmovertrukne tabletter på grund af absorption af en lille mængde lægemiddel lokalt i mundhulen.

Gennemgående var der ingen forskel i middel-Cmax mellem smertetabletter og filmovertrukne tabletter.

Hos forsøgspersoner, der tog vardenafil 10 mg smeltetabletter sammen med et måltid med højt fedtindhold, blev der ikke set nogen indvirkning på vardenafil-AUC og -tmax, mens vardenafil-Cmax blev reduceret med 35 % ved ikke-fastende tilstand. På basis af disse resultater kan vardenafil smeltetabletter tages til måltiderne eller uden for måltiderne.

Hvis vardenafil 10 mg smeltetabletter tages med vand, reduceresr AUC med 29 %, Cmax forbliver uændret, og den mediane tmax bliver nedsat med 60 min. sammenlignet med indgift uden vand.

Vardenafil 10 mg smeltetabletter skal tages uden væske.

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 cytokrom P450 (CYP)-isoformen 3A4 men også 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. fire timer. En del af M1 er på glucuronid-form i den systemiske cirkulation. Metabolitten M1 udviser en phosphodiesterase selektivitetsprofil svarende til vardenafil og en *in vitro*-styrke overfor phosphodiesterase type 5 på ca. 28 % sammenlignet med vardenafil, resulterende i et effekt bidrag på ca. 7 %.

Den gennemsnitlige terminale halveringstid for vardenafil hos patienter, der fik vardenafil 10 mg smeltetabletter, var mellem 4 - 6 timer. Elimineringshalveringstiden for metabolitten M1 er mellem 3 og 5 timer, svarende til moderstoffet.

Elimination

Vardenafils totale kropsclearance er 56 l/t med en resulterende terminal halveringstid på 4-5 timer.

Efter oral indgift udskilles vardenafil som metabolitter hovedsageligt i faeces (ca. 91 – 95 % af indgiven dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 2 - 6 % af indgiven dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

*Ældre*

Vardenafils lever-clearance hos raske ældre forsøgspersoner (65 år og derover) reduceredes 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).

Vardenafils AUC og Cmax hos ældre patienter (65 år eller derover), der tager vardenafil smeltetabletter, steg med henholdsvis 31 - 39 % og 16 - 21 % sammenlignet med patienter på 45 år og derunder. Ved indtagelse af vardenafil 10 mg smeltetablet én gang daglig i 10 dage sås der ingen akkumulering af vardenafil i plasma hos patienter på 45 år og derunder eller på 65 år og derover.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 30-80 ml/min) svarede vardenafils farmakokinetik til farmakokinetikken for en kontrolgruppe med normal nyrefunktion. Hos frivillige forsøgspersoner med alvorlig nyreinsufficiens (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 observeredes mellem kreatininclearance og eksponering for vardenafil (AUC og Cmax) (se pkt. 4.2). Farmakokinetikken af 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 vardenafil clearance 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 leverinsufficiens (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3).

Yderligere oplysninger

In vitro data tyder på, at vardenafils virkninger på P-glycoprotein substrater, som er mere følsommen end digoxin, ikke kan udelukkes. Dabigatranetexilat er et eksempel på meget følsomme intestinale P-glycoprotein substrater.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Crospovidon type A (E1202)

Kolloid vandfri silica (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)

Macrogol (E1521)

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer

Gul jernoxid (E172)

Natriumhydrogencarbonat (E 500(ii))

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 30 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVS/Aclar-Al blister

Pakningsstørrelser

5 mg: 4, 12 og 20 stk.

10 mg: 2, 4, 8, 12 og 20 stk.

20 mg: 2, 4, 8, 12 og 20 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 58112

10 mg: 58113

20 mg: 58114

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. august 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. februar 2022