

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vardenafil Sandoz 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Vardenafil Sandoz 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Vardenafil Sandoz 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg vardenafiili (vesinikkloriidina).  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg vardenafiili (vesinikkloriidina).  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg vardenafiili (vesinikkloriidina).

INN. *Vardenafilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

5 mg: helekollased ümmargused 6 mm tabletid, mille ühel küljel on märgitus 'A719'.  
10 mg: helekollased ümmargused 7 mm tabletid, mille ühel küljel on märgistus 'A721'.  
20 mg: helekollased ümmargused 8,5 mm tabletid, mille ühel küljel on märgistus 'A723'.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi täiskasvanud meestel. Ereksioonihäirete all mõistetakse võimetust saavutada või säilitada piisavat suguti kõvastumist seksuaalvahekorra rahuldavaks läbiviimiseks.

Vardenafiili toimimiseks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### Kasutamine täiskasvanud meestel

Soovitav annus on 10 mg, mis tuleb vajadusel sisse võtta 25...60 minutit enne seksuaaltegevust. Sõltuvalt toimest ja taluvusest võib annust suurendada 20 mg-ni või vähendada 5 mg-ni. Maksimaalne soovitatav annus on 20 mg. Maksimaalne soovitatav manustamissagedus on üks kord ööpäevas. Vardenafil Sandoz't võib võtta koos toiduga või ilma. Toime algus võib edasi lükkuda, kui ravimit manustatakse koos rasvarikka toiduga (vt lõik 5.2).

##### Patsientide erirühmad

##### Eakad (vanuses $\geq 65$ aastat)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Siiski tuleb lähtuvalt individuaalsest taluvusest hoolikalt kaaluda annuse suurendamist maksimaalse annuseni 20 mg (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

##### Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh' A..B) korral tuleb kaaluda algannusena 5 mg. Sõltuvalt efektiivsusest ja taluvusest võib annust järgnevalt suurendada. Mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh' B) korral on maksimaalne soovitatav annus 10 mg (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel tuleb kaaluda algannusena 5 mg. Sõltuvalt efektiivsusest ja taluvusest võib annust suurendada 10 mg ja 20 mg-ni.

#### *Lapsed*

Vardenafil Sandoz ei ole näidustatud alla 18-aastastele isikutele. Puudub asjakohane näidustus Vardenafil Sandoz'e kasutamiseks lastel.

#### *Kasutamine koos teiste ravimitega*

##### *Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega*

Kasutamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, ei tohi vardenafiili annus ületada 5 mg (vt lõik 4.5).

#### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Vastunäidustatud on vardenafiili manustamine koos nitraatide või lämmastikoksiidi doonoritega (nt amüülnitrit) mis tahes kujul (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Vardenafil Sandoz on vastunäidustatud patsientidele, kes on kaotanud nägemise ühest silmast mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärvi neuropaatia (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION) tõttu sõltumata sellest, kas see episood oli või ei olnud seotud eelneva fosfodiesteras-5 (PDE5) inhibiitori kasutamisega (vt lõik 4.4).

Erektsioonihäirete raviks mõeldud ravimeid ei tohi üldjuhul kasutada meestel, kellel ei ole suguelu soovitatav (nt rasked südame-veresoonkonna haigused, nagu ebastabiilne stenokardia või raske südamepuudulikkus [NYHA III või IV]).

Vardenafiili ohutust ei ole uuritud järgmiste haigustega patsientidel, mistõttu on neile ravimi kasutamine vastunäidustatud kuni täiendava informatsiooni selgumiseni:

- raske maksakahjustus (Child-Pugh' C),
- dialüüsi vajav lõppstaadiumis neeruhaigus,
- hüpotensioon (vererõhk <90/50 mmHg),
- anamneesis hiljuti põetud insult või müokardiinfarkt (viimase 6 kuu jooksul),
- ebastabiilne stenokardia ja teadaolevad pärilikud silma võrkkesta degeneratiivsed haigused, nagu *retinitis pigmentosa*.

Vardenafiili kasutamine koos CYP3A4 tugevate inhibiitorite ketokonasooli ja itrakonasooliga (suukaudne ravimvorm) on vastunäidustatud üle 75-aastastele meestele.

Vastunäidustatud on vardenafiili kasutamine koos HIV-proteaasi inhibiitoritega, nagu ritonaviir ja indinaviir, kuna need on CYP3A4 väga tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.5).

PDE5 inhibiitorite, sh vardenafiili, ja guanülaattsüklaasi stimulaatorite, nt riotsiguuaat, kooskasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Enne farmakoloogilise ravi määramist tuleb erektsioonihäire diagnoosimiseks ja võimalike põhjuste kindlakstegemiseks võtta anamnees ja teostada arstlik läbivaatus.

Enne erektsioonihäirete ravi alustamist peab arst hindama patsiendi südame-veresoonkonna seisundit, kuna seksuaalse aktiivsusega on seotud teatav risk südamele (vt lõik 4.3). Vardenafiilil on veresooni laiendav toime, mille tulemuseks on vähene ja mööduv vererõhu langus (vt lõik 5.1). Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsiooniga (nt aordistenoos ja idiopaatiline hüpertroofiline subaortaalne stenoos) patsiendid võivad olla tundlikud vasodilataatorite, sh 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorite toime suhtes.

Teatatud on tõsistest kardiovaskulaarsetest sündmustest, sealhulgas äkksurmast, tahhükardiast, müokardiinfarktist, ventrikulaarsest tahhüarütmias, stenokardiast ja tserebrovaskulaarsetest häiretest (sh transitoorne isheemiline atakk ja ajuverejooks), mis olid ajalises seoses vardenafiili kasutamisega. Enamikul patsientidest, kellel need tekkisid, esinesid eelnevalt kardiovaskulaarsed riskifaktorid. Ei ole võimalik lõplikult kindlaks teha, kas nende sündmuste teke on otseselt seotud nende riskifaktoritega, vardenafiili kasutamisega, seksuaalse aktiivsusega või nende kõigi või mõne muu teguri kombinatsiooniga.

Erektsioonihäirete raviks kasutatavaid ravimeid peavad ettevaatlikult tarvitama patsiendid, kellel esineb peenise anatoomiline deformatsioon (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie tõbi) või kes põevad haigusi, mis võivad luua eelsoodumuse priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgmüeloom või leukeemia).

Vardenafil Sandoz'e õhukese polümeerikattega tablettide ja vardenafiili suus dispergeeruvate tablettide või teiste erektsioonihäirete ravimite kooskasutamise ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Seetõttu ei ole nende kombineerimine soovitatav.

Eakatel ( $\geq 65$ -aastased) patsientidel võib maksimaalne annus 20 mg olla halvemini talutav (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

#### *Kasutamine koos alfablokaatoritega*

Alfablokaatorite ja vardenafiili kooskasutamine võib mõnedel patsientidel põhjustada sümptomaatilise hüpotensiooni teket, kuna mõlemad ravimid on vasodilataatorid. Samaaegset ravi vardenafiiliga tohib alustada vaid juhul, kui patsient on alfablokaator-ravil stabiliseeritud. Alfablokaator-ravil stabiliseeritud patsientidel tuleb vardenafiili kasutamist alustada väikseima soovitatud algannusega 5 mg õhukese polümeerikattega tablettidega. Vardenafiili võib igal ajal manustada koos tamsulosiini või alfusosiiniga. Teiste alfablokaatorite ja vardenafiili samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda ravimite manustamist erinevatel aegadel (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel, kes juba kasutavad vardenafiili optimaalset annust, tuleb alfablokaator-ravi alustada väikseima annusega. Alfablokaatori annuse järk-järguline suurendamine vardenafiili kasutataval patsientidel võib olla seotud vererõhu edasise langusega.

#### *Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega*

Vältida tuleb vardenafiili samaaegset kasutamist koos CYP3A4 tugevate inhibiitorite, nagu itrakonooli ja ketokonooliga (suukaudne ravimvorm), kuna nende ravimite kombineerimise tagajärjeks on vardenafiili väga kõrge kontsentratsioon plasmas (vt lõigud 4.5 ja 4.3).

Vardenafiili annuse korrigeerimine võib vajalikuks osutada juhul, kui samaaegselt kasutatakse CYP3A4 mõõdukaid inhibiitoreid, nagu erütromütsiin ja klaritromütsiin (vt lõigud 4.5 ja 4.2).

Greipfruudi või greipfruudimahla samaaegsel kasutamisel on oodata vardenafiili plasmakontsentratsiooni suurenemist. Sellist kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.5).

#### *Toime QTc-intervallile*

Vardenafiili ühekordsed suukaudsed annused 10 mg ja 80 mg on põhjustanud QTc-intervalli pikenemist keskmiselt vastavalt 8 msec ja 10 msec võrra. Vardenafiili ühekordsete 10 mg annuste manustamisel koos 400 mg gatifloksatsiiniga (toimeaine, millel on võrreldav toime QT-intervallile) ilmnes QTc-intervalli täiendav pikenemine 4 msec võrra mõlema toimeaine eraldi manustamisega võrreldes. Nende QT-intervalli muutuste kliiniline mõju on teadmata (vt lõik 5.1).

Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada ning seda ei saa üle kanda kõigile patsientidele igasugustes tingimustes, kuna see sõltub individuaalsetest riskifaktoritest ja tundlikkusest, mis võivad teatud patsiendil mis tahes ajahetkel esineda. QTc-intervalli pikendavate ravimite, sh vardenafiili kasutamist tuleb võimalusel vältida vastavate riskifaktoritega patsientidel, milleks on näiteks hüpokaleemia, kaasasündinud QT-intervalli pikenemine, IA klassi (nt kinidiin, prokaiinamiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumide samaaegne kasutamine.

#### *Toime nägemisele*

Vardenafil Sandoz'e ja teiste PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on kirjeldatud nägemisvälja defekte ja mittearteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärviga neuropaatia (NAION) juhtusid. Vaatlusuuringute andmeanalüüsid viitavad suuremale NAION-i riskile erektsioonihäiretega meestel, kes on kasutanud PDE5 inhibiitoreid, nagu vardenafiil, tadalafiil ja sildenafil (vt lõik 4.8). Kuna see võib puudutada kõiki vardenafiili kasutavaid patsiente, tuleb neid teavitada, et nägemisvälja defekti järsul tekkimisel tuleb lõpetada Vardenafil Sandoz'e võtmine ja pidada kohe nõu arstiga (vt lõik 4.3).

#### *Toime verejooksudele*

*In vitro* uuringud inimese trombotsüütidega näitavad, et vardenafiilil endal ei ole agregatsioonivastast toimet, kuid suures (terapeutilist taset ületavates) kontsentratsioonides tugevdab ta lämmastikoksiidi doonori naatriumnitroprussiidi agregatsioonivastast toimet. Inimestel ei avalda vardenafiil toimet veritsusajale ei üksinda ega kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (vt lõik 4.5). Puuduvad andmed vardenafiili ohutuse kohta selle manustamisel hüübimishäirete või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele. Seetõttu tohib vardenafiili nendele patsientidele manustada ainult pärast hoolikat kasu ja riski hindamist.

#### *Vardenafil Sandoz sisaldab naatriumi*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Teiste ravimite toimed vardenafiilile

##### *In vitro uuringud*

Vardenafiil metaboliseeritakse peamiselt maksa tsütokroom P450 (CYP) isoensüümi 3A4 poolt, teatud määral osalevad ka isoensüümid CYP3A5 ja CYP2C. Seetõttu võivad nende isoensüümide inhibiitorid aeglustada vardenafiili kliirensit.

##### *In vivo uuringud*

HIV-proteaasi inhibiitori indinaviiri (800 mg kolm korda ööpäevas), mis on CYP3A4 tugev inhibiitor, ja vardenafiili (10 mg õhukese polümeerikattega tablett) koosmanustamise tulemusena suurenes vardenafiili kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) 16 korda ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) 7 korda. 24 tunni möödudes oli vardenafiili plasmakontsentratsioon langenud ligikaudu 4%-ni maksimaalsest plasmakontsentratsioonist ( $C_{max}$ ).

Vardenafiili (5 mg) ja ritonaviiri (600 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel suurenes vardenafiili  $C_{max}$  13 korda ja AUC<sub>0-24</sub> 49 korda. Selle koostoime põhjuseks on vardenafiili metabolismi blokeerimine maksas ritonaviiri poolt, mis on CYP3A4 väga tugev inhibiitor ja mis inhibeerib ka CYP2C9. Ritonaviiri toimel pikenes oluliselt vardenafiili poolväärtusaeg 25,7 tunnini (vt lõik 4.3).

CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooli (200 mg) manustamine samaaegselt vardenafiiliga (5 mg) viis vardenafiili AUC 10-kordse ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) 4-kordse suurenemiseni (vt lõik 4.4).

Kuigi spetsiifilisi koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, võib teiste CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt itrakonasool) samaaegsel kasutamisel oodata vardenafiili plasmakontsentratsiooni väärtusi, mis on võrreldavad ketokonasooli samaaegsel kasutamisel saadud väärtustega. Vardenafiili ja CYP3A4 tugevate inhibiitorite, nagu itrakonasooli ja ketokonasooli (suukaudne manustamine) samaaegsest kasutamisest tuleb hoiduda (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Üle 75-aastastele meestele on vardenafiili kasutamine koos itrakonasooli või ketokonasooliga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

CYP3A4 inhibiitori erütromütsiini (500 mg kolm korda ööpäevas) ja vardenafiili (5 mg) koosmanustamise tulemusena suurenes vardenafiili AUC 4 korda ja  $C_{max}$  3 korda. Kuigi spetsiifilist koostoimeuuringut ei ole läbi viidud, on klaritromütsiini samaaegsel manustamisega oodata sarnast toimet vardenafiili AUC ja  $C_{max}$  väärtustele. Kasutamisel koos CYP3A4 mõõduka inhibiitoriga, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, võib vajalikuks osutuda vardenafiili annuse korrigeerimine (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Mittespetsiifiline tsütokroom P450 inhibiitor tsimetidiin (400 mg kaks korda ööpäevas) ei mõjutanud tervetel vabatahtlikel vardenafiiliga (20 mg) kooskasutamisel viimase AUC-d ega maksimaalset plasmakontsentratsiooni.

Greipfruudimahl, mis on CYP3A4 sooleseina ainevahetuse nõrk inhibiitor, võib põhjustada vardenafiili plasmakontsentratsiooni mõõdukat suurenemist (vt lõik 4.4).

Vardenafiili (20 mg) farmakokineetika ei muutunud, kui samaaegselt manustati H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatorit ranitidiini (150 mg kaks korda ööpäevas), digoksiini, varfariini, glibenklamiidi, alkoholi (keskmine maksimaalne alkoholisisaldus veres 73 mg/dl) või antatsiidi (magneesiumhüdroksiid / alumiiniumhüdroksiid) ühekordseid annuseid.

Kuigi kõigi ravimitega ei ole teostatud spetsiifilisi koostoimeuuringuid, näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et järgnevalt nimetatud ravimid ei mõjuta samaaegsel kasutamisel vardenafiili farmakokineetikat: atsetüülsalitsüülhape, AKE-inhibiitorid, beetablokaatorid, CYP3A4 nõrgad inhibiitorid, diureetikumid ja diabeediravimid (sulfanüüluurea preparaadid ja metformiin).

#### Vardenafiili toime teistele ravimitele

Puuduvad andmed vardenafiili ja mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitorite (nt teofülliin või dipüridamool) koostoime kohta.

#### *In vivo uuringud*

18 terve meessoost isikuga läbi viidud uuringus ei täheldatud sublingvaalse nitroglütseriini (0,4 mg) vererõhku alandava toime tugevnemist, kui vardenafiili (10 mg) manustati 1...24 tundi enne nitroglütseriini annuse manustamist. Vardenafiil annuses 20 mg õhukese polümeerikattega tabletina viis sublingvaalse nitroglütseriini (0,4 mg) vererõhku alandava toime tugevnemiseni, kui viimast manustati tervetele keskealistele isikutele 1 ja 4 tunni möödudes pärast vardenafiili manustamist. Toimet vererõhule ei täheldatud, kui nitroglütseriini manustati 24 tundi pärast vardenafiili ühekordse 20 mg õhukese polümeerikattega tableti annuse manustamist. Samas puuduvad andmed nitraatide hüpotensiivse toime võimaliku tugevnemise kohta vardenafiili toimel patsientidel, mistõttu on nende koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Nikorandiil sisaldab kaaliumikanali aktivaatorit ja nitraati. Nitraadi sisaldusest tingituna on võimalik oluline koostoime vardenafiiliga.

Kuna monoteraapia alfablokaatoriga võib põhjustada märkimisväärset vererõhu langust (eriti posturaalset hüpotensiooni ja minestust), viidi läbi koostoimeuuringud vardenafiiliga. Kahes tervete normotensiivsete vabatahtlikega läbiviidud koostoimeuuringus oli pärast alfablokaatorite tamsulosiini või terasosiini annuse kiiret suurendamist hüpotensiooni (mõnedel juhtudel sümptomaatiline) kirjeldatud märkimisväärsel arvul uuringus osalejatest, kes kasutasid samaaegselt vardenafiili.

Terasosiiniga ravitud patsientidel esines hüpotensiooni sagedamini vardenafiili ja terasosiini koosmanustamisel kui juhul, mil nende ravimite manustamise vaheline intervall oli 6 tundi.

Stabiilses annuses tamsulosiini, terasosiini või alfusosiini ravi saavatel eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga patsientidel on vardenafiiliga läbiviidud koostoimeuuringutes saadud järgmised tulemused:

- Kui vardenafiili (õhukese polümeerikattega tabletid) manustati annuses 5, 10 või 20 mg stabiilse tamsulosiini ravi foonil, ei täheldatud sümptomaatilist vererõhu langust, kuigi kolmel tamsulosiiniga ravitud patsiendil 21-st tekkis seistes mõõdetud süstoolse vererõhu mööduv langus alla 85 mmHg.
- Kui vardenafiili (õhukese polümeerikattega tabletid) annuses 5 mg manustati samaaegselt 5 või 10 mg terasosiiniga, tekkis sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon ühel patsiendil 21-st. Hüpotensiooni ei täheldatud juhul, kui 5 mg vardenafiili ja terasosiini manustamise vahe oli 6 tundi.
- Kui vardenafiili (õhukese polümeerikattega tabletid) manustati annuses 5 või 10 mg stabiilse alfusosiini ravi foonil, ei täheldatud platseeboga võrreldes sümptomaatilist vererõhu langust.

Seetõttu tohib samaaegset ravi alustada ainult juhul, kui patsient on alfablokaator-ravil stabiliseeritud. Alfablokaator-ravil stabiliseeritud patsientidel tuleb vardenafiili kasutamist alustada väikseima soovitatud algannusega 5 mg. Vardenafil Sandoz't võib igal ajal manustada koos tamsulosiini või alfusosiiniga. Teiste alfablokaatorite ja vardenafiili samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda ravimite manustamist erinevatel aegadel (vt lõik 4.4).

Olulisi koostoimeid ei ilmnenud CYP2C9 poolt metaboliseeritava varfariini (25 mg) või digoksiini (0,375 mg) samaaegsel manustamisel vardenafiiliga (20 mg). Vardenafiili (20 mg) samaaegne manustamine ei mõjutanud glibenklamiidi (3,5 mg) suhtelist biosaadavust. Spetsiifilises uuringus, kus hüpertensiivsed patsiendid manustasid üheaegselt vardenafiili (20 mg) ja pikendatud toimeajaga nifedipiini (30 mg või 60 mg), täheldati lamavas asendis mõõdetud süstoolse vererõhu täiendavat langust 6 mmHg võrra ja lamavas asendis mõõdetud diastoolse vererõhu langust 5 mmHg võrra, millega kaasnes südame löögisageduse kiirenemine 4 löögi võrra minutis.

Vardenafiili (20 mg õhukese polümeerikattega tabletid) ja alkoholi (keskmise maksimaalne alkoholisisaldus veres 73 mg/dl) kooskasutamisel ei põhjustanud vardenafiil alkoholi toime tugevnemist vererõhule ja südame löögisagedusele ning ei muutunud ka vardenafiili farmakokineetika.

Vardenafiil (10 mg) ei potentseeri atsetüülsalitsüülhappe (2 x 81 mg) poolt põhjustatud veritsusaja pikenemist.

#### Riotsiguaat

Prekliinilistest uuringutest ilmnes, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga toimus süsteemse vererõhu lisaangus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensivset toimet. Uuritud populatsioonil selle kombinatsiooni soodustavat mõju ei täheldatud. PDE5 inhibiitorite, sh vardenafiili, ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Vardenafil Sandoz ei ole näidustatud kasutamiseks naistele. Rasedatel ei ole vardenafiili uuringuid läbi viidud. Andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Kuna vardenafiili kliinilistes uuringutes on kirjeldatud pearinglust ja nägemishäireid, peavad patsiendid enne autojuhtimist või masinate käsitlemist teadma, kuidas nad Vardenafil Sandoz'ele reageerivad.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Vardenafiili õhukese polümeerikattega tablettide või 10 mg suus dispergeeruvate tablettidega läbiviidud kliinilistes uuringutes teada antud kõrvaltoimed olid üldiselt mööduvad ja kerge või mõõduka raskusega. Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis esines  $\geq 10\%$  patsientidest, oli peavalu.

Kõrvaltoimed on loendatud vastavalt MedDRA-esinemissageduse konventsioonile: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse grupis toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kirjeldatud on järgmisi kõrvaltoimeid:

Organsüsteemi klass	Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )	Harv ( $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$ )	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>				Konjunktiviit	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Allergiline turse ja angioödeem	Allergiline reaktsioon	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			Unehäired	Ärevus	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Pearinglus	Somnolentsus Paresteesia ja düsesteesia	Minestus Krambihoog Amneesia Transitoorne isheemiline atakk	Ajuverejooks
<b>Silma kahjustused</b>			Nägemishäired Okulaarne hüperemia Värvitaju häired Silmavalu ja ebamugavustunne silmades Fotofoobia	Silmasisese rõhu tõus Suurenenud pisaravool	Mittearteriitiline eesmine isheemiline nägemisnärvineuropaatia Nägemisvälja defektid
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Tinnitus Peapööritus		Järsku tekkiv kurtus
<b>Südame häired</b>			Südamepekslemine Tahhükardia	Müokardiinfarkt Ventriculaarne tahhüarütmia Stenokardia	Äkksurm
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Nahaõhetus		Hüpotensioon Hüpertensioon	

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b> (≥1/10)	<b>Sage</b> (≥1/100 kuni <1/10)	<b>Aeg-ajalt</b> (≥1/1000 kuni <1/100)	<b>Harv</b> (≥1/10 000 kuni <1/1000)	<b>Teadmata</b> (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Ninakinnisus	Düspnoe Ninaurgete kinnisus	Ninaverejooks	
<b>Seedetrakti häired</b>		Düspepsia	Gastroösofageaalne reflukshaigus Gastriit Seedetrakti- ja kõhuvalu Kõhulahtisus Oksendamine Iiveldus Suukuivus		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			Transaminaaside aktiivsuse tõus	Gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			Erüteem Lööve	Valgustundlikkusreaktsioon	
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>			Seljavalu Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine Müalgia Lihastoonuse ja krampide esinemise suurenemine		
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>					Hematuuria
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>			Tugevam erektsioon	Priapism	Peenise hemorraagia Hematospermia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			Halb enesetunne	Valu rinnus	

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ja spontaansetes turuletulekujärgsetes andmetes kõigi PDE5 inhibiitorite, sh vardenafiili kasutamise kohta, on teada antud peenise hemorraagiast, hematospermiaast ja hematuuriast.

Vardenafil Sandoz 20 mg õhukese polümeerikattega tablettide annuse kasutamisel esines eakatel (≥65-aastased) patsientidel sagedamini peavalusid (16,2% *versus* 11,8%) ja pearinglust (3,7% *versus* 0,7%) kui noorematel patsientidel (<65-aastased). Üldiselt on kõrvaltoimete (eriti pearinglus) esinemissagedus olnud pisut suurem hüpertensiooniga patsientidel.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9. Üleannustamine**

Ühekordse annuse uuringutes vabatahtlikel olid annused kuni 80 mg vardenafiili (õhukese polümeerikattega tabletid) ööpäevas talutavad ilma, et oleks avaldunud tõsiseid kõrvaltoimeid.

Vardenafiili manustamisel suuremates annustes ja sagedamini (40 mg õhukese polümeerikattega tabletid kaks korda ööpäevas), kui näeb ette soovitatav annustamisskeem, on kirjeldatud raske seljavalu juhtusid. See ei olnud seotud toksilise toimega lihastele või närvisüsteemile.

Üleannustamise korral tuleb vastavalt vajadusele rakendada sümptomaatilisi toetavaid ravimeetmeid. Dialüüs ei kiirenda ravimi kliirensit, kuna vardenafiil on suures osas seondunud plasmavalkudega ega eritu olulisel määral uriiniga.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained, erektsioonihäirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: G04BE09.

Vardenafiil on suukaudne ravim erektsioonivõime parandamiseks erektsioonihäiretega meestel. Loomulikul viisil, st koos seksuaalse stimulatsiooniga, taastab vardenafiil häirunud erektsioonivõime, suurendades vere juurdevoolu peenisesse.

Peenise erektsioon on hemodünaamiline protsess. Seksuaalse stimulatsiooni ajal vabaneb lämmastikoksiid. See aktiveerib ensüümi guanülaattsüklaasi, mille tulemuseks on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) sisalduse suurenemine kavernooskehas. See omakorda kutsub esile silelihaste lõdvestuse ja võimaldab vere suuremat sissevoolu peenisesse. cGMP taset reguleerib selle sünteesi kiirus guanülaattsüklaasi vahendusel ja lagunemise kiirus cGMP-d hüdrolüüsivate fosfodiesterasidide (PDE) vahendusel.

Vardenafiil on tugev ja selektiivne cGMP-spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesterasidi (PDE5) inhibiitor, mis on tähtsaim PDE inimese kavernooskehas. Vardenafiil suurendab tõhusalt endogeense lämmastikoksiidi toimet kavernooskehas, pärssides PDE5. Kui lämmastikoksiid vabaneb vastuseks seksuaalsele stimulatsioonile, viib PDE5 inhibeerimine vardenafiili toimel cGMP sisalduse suurenemiseni kavernooskehas. Seetõttu on vardenafiili kasuliku terapeutilise toime saavutamiseks vajalik seksuaalne stimulatsioon.

*In vitro* uuringud on näidanud, et vardenafiil pärssib PDE5 tugevamalt kui teisi teadaolevaid fosfodiesterase (>15 korra enam kui PDE6, >130 korra enam kui PDE1, >300 korra enam kui PDE11 ja >1000 korra enam kui PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 ja PDE10).

Peenise pletüsmograafia (RigiScan) uuringus tagas 20 mg vardenafiili suguühteks piisava erektsiooni (60% rigiidsus RigiScan'i järgi) mõnedel meestel juba 15 minutit pärast manustamist. Katseisikute üldine reageerimine vardenafiilile muutus platseeboga võrreldes statistiliselt oluliseks 25 minutit pärast manustamist.

Vardenafiil põhjustab vähest ja mööduvat vererõhu langust, mis enamikul juhtudel ei väljendu kliiniliselt. Lamavas asendis mõõdetud süstoolse vererõhu keskmine maksimaalne langus pärast 20 mg ja 40 mg vardenafiili manustamist oli -6,9 mmHg 20 mg toimel ja -4,3 mmHg 40 mg toimel,

võrreldes platseeboga. Need toimed on kooskõlas PDE5-inhibiitorite veresooni laiendava toimega ning on arvatavasti tingitud cGMP sisalduse suurenemisest veresoonte silelihasrakkudes. Tervetel vabatahtlikel meestel ei ilmnud vardenafiili kuni 40 mg suukaudsete annuste ühekordse või korduva manustamise tulemusena kliiniliselt olulisi muutusi EKGs.

59 terve mehega läbi viidud ühekordse annuse topeltpimedas, ristuva ülesehitusega randomiseeritud uuringus võrreldi vardenafiili (10 mg ja 80 mg), sildenafili (50 mg ja 400 mg) ja platseebo toimet QT-intervallile. Moksifloksatsiini (400 mg) kasutati uuringus aktiivse kontrollravimina. Toimet QT-intervallile mõõdeti üks tund pärast manustamist (vardeafiili keskmine  $t_{max}$ ). Uuringu esmane eesmärk oli välja lülitada vardenafiili ühekordse 80 mg suukaudse annuse suurem kui 10 msek toime (st demonstreerida toime puudumist) QTc-intervallile platseeboga võrreldes, mida mõõdeti Fridericia korrektsioonivalemi ( $QTcF=QT/RR^{1/3}$ ) muutuse järgi algväärtusest 1 tunni möödumisel ravimi manustamisest. Vardenafiili puhul saadud tulemused näitasid üks tund pärast manustamist QTc-intervalli pikenedamist (Fridericia) 8 msek (90% CI: 6...9) ja 10 msek (90% CI: 8...11) ning QTci pikenedamist 4 msek (90% CI: 3...6) ja 6 msek (90% CI: 4...7) võrra vastavalt 10 mg ja 80 mg annuse puhul platseeboga võrreldes.  $t_{max}$  ajal jäi uuringu puhul kehtestatud piiridest välja ainult vardenafiili 80 mg annusest tingitud QTcF keskmine muutus (keskmine muutus 10 msek, 90% CI: 8...11). Individuaalseid korrektsioonivalemeid kasutades jäid kõik väärtused kehtestatud piiridesse.

44 terve vabatahtlikuga läbi viidud eraldi turuletulekujärgses uuringus manustati vardenafiili 10 mg või sildenafili 50 mg ühekordseid annuseid koos 400 mg gatifloksatsiiniga, ravimiga, millel on võrreldav toime QT-intervallile. Nii vardenafiili kui sildenafili puhul ilmnis QTc-intervalli pikenedamine 4 msek (vardeafiil) ja 5 msek (sildenafil) võrra mõlema ravimi eraldi manustamisega võrreldes. Nende QT-intervalli muutuste tegelik kliiniline mõju on teadmata.

Lisainfo vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettidega läbiviidud kliiniliste uuringute kohta  
Vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide efektiivsust ja ohutust demonstreeriti eraldi kahes uuringus suure arvu uuritavatega, kelle hulka kuulus ka 701 randomiseeritud erektsioonihäirega patsienti, keda raviti kuni 12 nädalat. Patsientide jaotamine fikseeritud alarühmadesse toimus järgmiselt: eakad patsiendid (51%), suhkurtõvega patsiendid (29%), düslipideemiaga patsiendid (39%) ja hüpertensiooniga patsiendid (40%).

Vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettidega läbiviidud kahest uuringust saadud koondandmete põhjal olid IIEF-EF-i määramispiirkonna skoorid võrdluses platseeboga märkimisväärselt suuremad vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide kasutamisel.

Kliinilistes uuringutes teada antud kõikidest suguuhenduse katsetest olid 71% edukad suguuhted võrreldes 44%-ga kõikidest suguuhenduse katsetest platseeborühmas. Need tulemused kajastusid ka alarühmades, kus teatatud kõikidest suguuhenduse katsetest olid edukad suguuhted eakatel patsientidel (65%), suhkurtõvega patsientidel (63%), düslipideemiaga patsientidel (66%) ja hüpertensiooniga patsientidel (70%).

Ligikaudu 63% kõikidest teatatud suguuhenduse katsetest vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide kasutajate seas olid edukad erektsiooni säilitamise osas; platseeboga kontrollitud suguuhenduse katsetes oli see näitaja 26%. Fikseeritud alarühmades olid kõikidest teatatud katsetest vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide kasutajate seas erektsiooni säilitamise osas edukad: 57% (eakad patsiendid), 56% (suhkurtõvega patsiendid), 59% (düslipideemiaga patsiendid) ja 60% (hüpertensiooniga patsiendid).

#### Lisainfo kliinilistest uuringutest

Kliinilistes uuringutes manustati vardenafiili enam kui 17 000 erektsioonihäirega mehele vanuses 18 kuni 89 aastat, kellest paljudel esines mitmeid kaasnevaid haigusi. Enam kui 2500 patsienti on vardenafiili kasutanud kuus kuud või kauem. Nendest 900 patsienti on ravi saanud aasta või kauem.

Esindatud olid järgmised patsientide grupid: eakad (22%), hüpertensiooni (35%), diabeedi (29%), südame isheemiatõve ja teiste kardiovaskulaarsete haiguste (7%), kroonilise kopsuhaiguse (5%),

hüperlipideemia (22%) ja depressiooniga (5%) patsiendid ning radikaalse prostataktoomia läbinud patsiendid (9%). Kliinilistes uuringutes ei olnud hästi esindatud järgmised grupid: eakad (>75-aastased, 2,4%) ja teatud kardiovaskulaarsete haigustega patsiendid (vt lõik 4.3). Kliinilisi uuringuid ei ole teostatud patsientidega, kellel esineb kesknärvisüsteemi haigus (v.a seljaajukahjustus), raske neeru- või maksakahjustus, kes on läbi teinud vaagnapiirkonna operatsiooni (v.a närve säästev prostataktoomia) või trauma või kiiritusravi ning kellel esineb madal libiido või peenise anatoomiline deformatsioon.

Kesksetes uuringutes viis ravi vardenafiiliga (õhukese polümeerikattega tabletid) erektsioonivõime paranemiseni platseboga võrreldes. Vähesest hulgast patsientidest, kes olid vahekorras kuni 4...5 tundi pärast ravimi manustamist, saavutas ja säilitas erektsiooni suurem arv patsiente kui platseebot puhul.

Fikseeritud annuse uuringutes (õhukese polümeerikattega tabletid) suurel arvul erektsioonihäiretega meestel saavutas kolmekuulise uuringuperioodi jooksul eduka erektsiooni (SEP 2) 68% (5 mg), 76% (10 mg) ja 80% (20 mg) patsientidest, võrreldes 49%-ga platseebot puhul. Ereksiooni säilitamise võime (SEP 3) nende erektsioonihäiretega meeste seas oli 53% (5 mg), 63% (10 mg) ja 65% (20 mg), võrreldes 29%-ga platseebot saanutel.

Suuremate efektiivsusuuringute ühendatud andmete põhjal oli vardenafiili toimel eduka erektsiooni saavutanud patsientide osakaal järgmine: psühhogeenne erektsioonihäire (77...87%), kombineeritud erektsioonihäire (69...83%), orgaaniline erektsioonihäire (64...75%), eakad (52...75%), südame isheemiatõbi (70...73%), hüperlipideemia (62...73%), krooniline kopsuhaigus (74...78%), depressioon (59...69%) ja samaaegset antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid (62...73%).

Diabeediga patsientidel teostatud kliinilises uuringus parandas vardenafiil annustes 10 mg ja 20 mg platseboga võrreldes oluliselt erektsioonivõimet, edukaks vahekorras piisava erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet ning peenise rigiidsust. Ereksiooni saavutamise ja säilitamise võimet täheldati 61% ja 49% patsientidest, kes said 10 mg, ning 64% ja 54% patsientidest, kes said 20 mg vardenafiili, võrreldes 36% ja 23%-ga platseebot saanud patsientidest. Patsiendid said ravi kolme kuu jooksul.

Kliinilises uuringus, kus osalesid prostataktoomia läbi teinud patsiendid, parandas vardenafiil annustes 10 mg ja 20 mg platseboga võrreldes oluliselt erektsioonivõimet, edukaks vahekorras piisava erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet ning peenise rigiidsust. Ereksiooni saavutamise ja säilitamise võimet täheldati 47% ja 37% patsientidest, kes said 10 mg, ning 48% ja 34% patsientidest, kes said 20 mg vardenafiili, võrreldes 22% ja 10%-ga platseebot saanud patsientidest. Patsiendid said ravi kolme kuu jooksul.

Erinevate annuste kliinilises uuringus, kus osalesid seljaajukahjustusega patsiendid, parandas vardenafiil platseboga võrreldes oluliselt erektsioonivõimet, edukaks vahekorras piisava erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet ning peenise rigiidsust. Patsientide arv, kellel taastus normaalne IIEF (*International Index for Erectile Function*) skoor (>26), oli 53% vardenafiili grupis, võrreldes 9%-ga platseebogrupis. Kliiniliselt ja statistiliselt olulist ( $p < 0,001$ ) erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet täheldati 76% ja 59% vardenafiili grupi ning 41% ja 22% platseebogrupi patsientidest, kes said ravi kolme kuu jooksul.

Vardenafiili ohutus ja efektiivsus püsis pikaajaliste uuringute vältel.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta erektsioonihäirete ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Bioekvivalentsuse uuringud on näidanud, et vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvad tabletid ei ole bioekvivalentsed vardenafiili 10 mg õhukese polümeerikattega tablettidega, mistõttu suus dispergeeruvaid vorme ei tohi kasutada vardenafiili 10 mg õhukese polümeerikattega tablettide ekvivalendina.

### Imendumine

Õhukese polümeerikattega tablettides olev vardenafiil imendub kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub mõnedel meestel juba 15 minutit pärast ravimi suukaudset manustamist. Ent 90% juhtudest saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon 30...120 minuti (keskmiselt 60 minuti) jooksul pärast ravimi suukaudset manustamist tühja kõhuga. Keskmise absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel on 15%. Pärast vardenafiili suukaudset manustamist suurenevad AUC ja  $C_{max}$  peaaegu proportsionaalselt annusega (soovitatud annusevahemikus 5...20 mg).

Kui vardenafiili õhukese polümeerikattega tablette manustatakse koos rasvarikka toiduga (toidu rasvasisaldus 57%), väheneb imendumise kiirus: keskmine  $t_{max}$  pikeneb 1 tunni võrra ja  $C_{max}$  väheneb keskmiselt 20%. Vardenafiili AUC ei muutu. Kui toidu rasvasisaldus on 30%, ei ole vardenafiili imendumise kiirus ja imendunud kogus ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  ja AUC) erinevad tühja kõhuga manustamisest.

Vardenafiil imendub kiiresti pärast vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide ilma veeta manustamist. Keskmise aeg  $C_{max}$ -ini jõudmiseks oli vahemikus 45...90 minutit ning oli sarnane või pisut aeglasem (8...45 minuti võrra), võrreldes õhukese polümeerikattega tablettidega. Vardenafiili keskmine AUC suurenes võrreldes õhukese polümeerikattega tablettidega 21...29% võrra (keskealised ja eakad erektsioonihäirega patsiendid) või 44% võrra (noored terved uuritavad) 10 mg suus dispergeeruvate tablettide kasutamisel. Seda põhjustas ravimi väikese koguse suukaudne imendumine suuõõnsuses. Suus dispergeeruvate tablettide ja õhukese polümeerikattega tablettide keskmises  $C_{max}$ -s ei esinenud püsivat erinevust.

Uuritavatel, kes võtsid vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvaid tablette suure rasvasisaldusega toidukorra ajal, ei ilmnenu toimet vardenafiili AUC-le ega  $t_{max}$ -ile, samas kui vardenafiili  $C_{max}$  vähenes söögiga võtmisel 35% võrra. Nende tulemuste alusel võib vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvaid tablette võtta kas koos toiduga või ilma.

Kui vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvaid tablette võetakse veega, väheneb AUC 29% võrra,  $C_{max}$  jääb muutumatuks ja keskmine  $t_{max}$  lüheneb 60 minuti võrra, võrreldes ravimi manustamisega ilma veeta. Vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvaid tablette tuleb võtta ilma vedeliku joomiseta.

### Jaotumine

Vardenafiili keskmine jaotusruumala tasakaaluolekus on 208 l, mis näitab jaotumist kudedesse.

Vardenafiil ja tema ringlev põhimetaboliit (M1) on suurel määral seondunud plasmavalkudega (ligikaudu 95% vardenafiili või M1 puhul). Nii vardenafiili kui M1 puhul ei sõltu valkudega seondumine ravimi üldkontsentratsioonist.

Tervetel katseisikutel oli 90 minutit pärast vardenafiili manustamist ravimi sisaldus ejakulaadis 0,00012% manustatud annusest.

### Biotransformatsioon

Õhukese polümeerikattega tablettides olevat vardenafiili metaboliseerib peamiselt maksa tsütokroom P450 (CYP) isoensüüm 3A4, teatud määral ka isoensüümid CYP3A5 ja CYP2C.

Inimestel tekib üks ringlev põhimetaboliit (M1) vardenafiili desetiülilimisel ja läbib täiendava metabolismi eliminatsiooni poolväärtusajaga plasmas ligikaudu 4 tundi. Osa M1-st on süsteemses ringes glükuroniidi kujul. Metaboliidil M1 on vardenafiiliga sarnane selektiivsus fosfodiesteraaside suhtes ja selle toime 5. tüüpi fosfodiesteraasile *in vitro* on ligikaudu 28% vardenafiiliga võrreldes, andes osakaaluks ravimi toimes ligikaudu 7%.

Vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvaid tablette saavatel patsientidel oli vardenafiili keskmine lõplik poolväärtusaeg vahemikus 4...6 tundi. Metaboliidi M1 eliminatsiooni poolväärtusaeg on vahemikus 3...5 tundi, sarnaselt lähteravimile.

#### Eritumine

Vardenafiili kogukliirens on 56 l/h, mis annab terminaalseks poolväärtusajaks ligikaudu 4...5 tundi. Pärast suukaudset manustamist eritub vardenafiil metaboliitide kujul peamiselt väljaheitena (ligikaudu 91...95% manustatud annusest) ja väiksemal määral uriiniga (ligikaudu 2...6% manustatud annusest).

#### Farmakokineetika patsientide erirühmades

##### *Eakad*

Tervetel vabatahtlikel eakatel (65-aastased ja vanemad) vähenes vardenafiili maksakliirens võrreldes tervete nooremate vabatahtlikega (vanuses 18 kuni 45). Eakatel oli keskmiselt 52% kõrgem AUC ja 34% kõrgem  $C_{max}$  kui noorematel meestel, kes võtsid vardenafiili õhukese polümeerikattega tablette (vt lõik 4.2).

Vardenafiili AUC ja  $C_{max}$  suurenesid eakatel patsientidel (65-aastased või vanemad), kes võtsid vardenafiili suus dispergeeruvaid tablette, vastavalt 31...39% võrra ja 16...21% võrra, võrreldes 45-aastaste ja nooremate patsientidega. Vardenafiili akumuleerumist plasmasse ei tuvastatud 45-aastastel ja noorematel ega 65-aastastel või vanematel patsientidel pärast vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvate tablettide üks kord ööpäevas manustamist kümne päeva vältel.

##### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) vabatahtlikel oli vardenafiili farmakokineetika sarnane normaalse neerufunktsiooniga kontrollisikutega. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) vabatahtlikel oli keskmine AUC suurenenud 21% ja keskmine  $C_{max}$  vähenenud 23%, võrreldes vabatahtlikega, kellel neerukahjustust ei esinenud. Kreatiniini kliirensi ning vardenafiili AUC ja  $C_{max}$  vahel statistiliselt olulist seost ei täheldatud (vt lõik 4.2). Dialüüsi vajavatel patsientidel ei ole vardenafiili farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.3).

##### *Maksakahjustus*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' A ja B) patsientidel vähenes vardenafiili kliirens proportsionaalselt maksakahjustuse raskusega. Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' A) patsientidel suurenesid keskmine AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 17% ja 22% tervete kontrollisikutega võrreldes. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' B) patsientidel suurenesid keskmine AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 160% ja 133% võrra tervete kontrollisikutega võrreldes (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' C) patsientidel ei ole vardenafiili farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.3).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E1203)

Titaandioksiid (E171)

Talk (E553b)

Makrogool/PEG 3350 (E1521)

Metakrüülhappe-etiülakrülaadi kopolümeer (1:1) (tüüp A)

Kollane raudoksiid (E172)

Naatriumvesinikkarbonaat (E500 (ii))

Punane raudoksiid (E172)

#### **6.2. Sobimatus**

Ei kohaldata.

#### **6.3. Kõlblikkusaeg**

2 aastat

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Õhukese polümeerikattega tabletid on PVC/Aclar/alumiiniumfooliumi blistrites kartongkarbis.

Pakendi suurused

2, 4, 8, 12, 20, 24, 36 või 48 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Sloveenia

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

5 mg: 951017

10 mg: 951117

20 mg: 951217

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.05.2022

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2022