

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vardenafil SanoSwiss, 5 mg tabletid
Vardenafil SanoSwiss, 10 mg tabletid
Vardenafil SanoSwiss, 20 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vardenafil SanoSwiss 5 mg: üks tablett sisaldab vardenafiilvesinikkloriidi, mis vastab 5 mg vardenafiilile.

Vardenafil SanoSwiss 10 mg: üks tablett sisaldab vardenafiilvesinikkloriidi, mis vastab 10 mg vardenafiilile.

Vardenafil SanoSwiss 20 mg: üks tablett sisaldab vardenafiilvesinikkloriidi, mis vastab 20 mg vardenafiilile.

INN. *Vardenafilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

5 mg: 1 tablett sisaldab 2,5 mg aspartaami (E951).

10 mg: 1 tablett sisaldab 5 mg aspartaami (E951).

20 mg: 1 tablett sisaldab 10 mg aspartaami (E951).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Vardenafil SanoSwiss 5 mg on oranžid, 6 mm ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus "5".

Vardenafil SanoSwiss 10 mg on oranžid, 7 mm ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus "10".

Vardenafil SanoSwiss 20 mg on oranžid, 9 mm ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus "20".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi täiskasvanud meestel. Erektsoonihäirete 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 SanoSwiss't võib manustada söögiaegadest sõltumatult. Toime algus võib edasi lükkuda, kui ravimit manustatakse koos rasvarikka toiduga (vt lõik 5.2).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

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

Lapsed

Vardenafil SanoSwiss ei ole näidustatud alla 18-aastastele isikutele. Puudub asjakohane näidustus Vardenafil SanoSwiss 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

Suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

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

Vardenafil SanoSwiss on vastunäidustatud patsientidele, kes on kaotanud nägemise ühest silmast mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärviga neuroopaatia (*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 südameveresoonkonna 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 tugevate CYP3A4 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 väga tugevad CYP3A4 inhibiitorid (vt lõik 4.5).

PDE5 inhibiitorite, sh vardenafiili, ja guanülaattsüklaasi stimulaatorite, nagu 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 südameveresoone 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, müokardi infarktist, ventrikulaarsest tahhüarütmias, stenokardiast ja tserebrovaskulaarsetest häiretest (sh transitoorne isheemiline atakk ja ajuverejooks), mis olid ajalises seoses vardenafiili kasutamisega. Enamikul patsientidest, kellel need tekkisid, esinesid mõned kardiovaskulaarsed riskifaktorid. Ei ole võimalik kindlaks teha, kas nende sündmuste teke on otseselt seotud mõne riskifaktoriga, 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, hulgimüeloom või leukeemia).

Vardenafil SanoSwiss tablettide ja teiste erektsioonihäirete ravimite kooskasutamise ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Seetõttu ei ole nende kombineerimine soovitatav.

Eakatel (≥ 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 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 järkjärguline suurendamine vardenafiili kasutataval patsientidel võib olla seotud vererõhu edasise langusega.

Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Vältida tuleb vardenafiili samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite itrakonasooli ja ketokonasooliga (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 osutuda juhul, kui samaaegselt kasutatakse mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid nagu erütromütsiin ja klaritromütsiin (vt lõigud 4.5 ja 4.2).

Greipfruudi või greipfruudimahla samaaegsel tarbimisel 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 pikendamist keskmiselt vastavalt 8 msek ja 10 msek võrra. Vardenafiili ühekordsete 10 mg annuste manustamisel koos 400 mg gatifloksatsiiniga (toimeaine, millel on võrreldav toime QT-intervallile) ilmnes QTc-intervalli täiendav pikendamine 4 msek 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 mistahes ajahetkel esineda. QTc-intervalli pikendavate ravimite, sh vardenafiili kasutamist tuleb võimalusel vältida vastavate riskifaktoritega patsientidel, milleks on näiteks hüpokaleemia, kaasasündinud QT-intervalli pikendamine, antiarütmikumide 1A klass (nt kinidiin, prokainamiid) või III klass (nt amiodaroon, sotalool) samaaegne kasutamine.

Toime nägemisele

Vardenafil SanoSwiss ja teiste PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on kirjeldatud nägemisvälja defekte ja mitteameritilise eesmise isheemilise nägemisnärvilise neuropaatia (NAION) juhtusid. Vaatlusandmete analüüsid viitavad sellele, et erektsioonihäiretega meestel suureneb ägeda NAION-i risk PDE5 inhibiitorite nagu vardenafiil, tadalafil ja sildenafil kasutamisejärgselt (vt lõik 4.8). Kuna see võib puudutada kõiki vardenafiili kasutavaid patsiente, tuleb patsiente teavitada, et nägemisvälja defekti järsul tekkimisel tuleb lõpetada Vardenafil SanoSwiss 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 kõrgetes (terapeutilist taset ületavates) kontsentratsioonides potentseerib ta lämmastikoksiidi doonori naatriumnitroprussiidi agregatsioonivastast toimet. Inimestel ei avalda vardenafiil toimet veritsusajale ei üksinda ega kombinatsioonis atsetüülalitsüülhappega (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.

Abiaine

Vardenafil SanoSwiss sisaldab aspartaami, fenüülalaniini allikat, mis võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga inimestele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime 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 tugev CYP3A4 inhibiitor, ja vardenafiili (10 mg 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_{0-24} 49 korda. Selle koostoime põhjuseks on vardenafiili metabolismi blokeerimine maksas ritonaviiri poolt, mis on väga tugev CYP3A4 inhibiitor ja mis inhibeerib ka CYP2C9. Ritonaviiri toimel pikenes oluliselt vardenafiili poolväärtusaeg 25,7 tunnini (vt lõik 4.3).

Tugeva CYP3A4 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 tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasool) samaaegsel kasutamisel oodata vardenafiili plasmakontsentratsiooni väärtusi, mis on võrreldavad ketokonasooli samaaegsel kasutamisel saadud väärtustega. Vardenafiili ja tugevate CYP3A4 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 mõõduka CYP3A4 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 nõrk CYP3A4 sooleseina ainevahetuse inhibiitor, võib põhjustada vardenafiili plasmakontsentratsiooni mõõdukat suurenemist (vt lõik 4.4).

Vardenafiili (20 mg) farmakokineetika ei muutunud, kui samaaegselt manustati H_2 -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, nõrgad CYP3A4 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 tabletina viis sublingvaalse nitroglütseriini (0,4 mg) vererõhku alandava toime tugevnemiseni, kui viimast manustati tervetele keskealistele isikutele 1-4 tundi pärast vardenafiili manustamist. Toimet vererõhule ei täheldatud, kui nitroglütseriini manustati 24 tundi pärast vardenafiili ühekordse 20 mg 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 monoterapia alfablokaatoriga võib põhjustada märkimisväärset vererõhu langust (eriti posturaalset hüpotensiooni ja minestust), viidi läbi koostoimeuuringud vardenafiiliga. Kahes tervete normotensiivsete vabatahtlikega läbiviidud koostoimeuuringus on pärast alfablokaatorite tamsulosiini või terasosiini annuse kiiret suurendamist hüpotensiooni (mõnedel juhtudel sümptomaatilise) kirjeldatud märkimisväärset arvu 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 (tabletid) manustati annuses 5, 10 või 20 mg stabiilse tamsulosiinravi foonil, ei täheldatud sümptomaatilist vererõhu langust, kuigi kolmel tamsulosiiniga ravitud patsiendil 21-st tekkis seistes mõõdetud süstoolse vererõhu mõõduv langus alla 85 mmHg.
- Kui vardenafiili (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 manustati annuses 5 või 10 mg stabiilse alfusosiinravi 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 SanoSwiss'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 tabletid) 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 tabletid) ja alkoholi (keskmine 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 lisalangus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset 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 SanoSwiss 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 peeringlust ja nägemishäireid, peavad patsiendid enne autojuhtimist või masinate käsitlemist teadma, kuidas nad Vardenafil SanoSwiss'le reageerivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Vardenafiili tablettidega läbiviidud kliinilistes uuringutes teada antud kõrvaltoimed olid üldiselt mõeldavad ja kerge või mõõduka raskusega. Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis esines $\geq 10\%$ patsientidest, oli peavalu.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on loetletud 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).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed 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)
Infektsioonid ja infestatsioonid				Konjunktiviit	
Immuunsüsteemi häired			Allergiline turse ja angioödeem	Allergiline reaktsioon	
Psühhiaatrilised häired			Unehäired	Ärevus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	Unisus Paresteesia ja düsesteesia	Minestus Krambihoog Amneesia Transitoorne isheemiline atakk	Ajuverejooks
Silma kahjustused			Nägemishäire Okulaarne hüperemia Värvitaju häired Silmavalu ja ebamugavustunne silmades Fotofoobia	Silmasisese rõhu tõus Suurenenud pisaravool	Mittearteriitiline eesmine isheemiline nägemisnärv neuropaatia Nägemisvälja defektid
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus Peapööritus		Järsku tekkiv kurtus
Südame häired			Südamepekslemine Tahhükardia	Müokardiinfarkt Ventriculaarne tahhüarütmia Stenokardia	Äkksurm
Vaskulaarsed häired		Näopunetus		Hüpertensioon Hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninakinnisus	Hingeldus Ninaurgete kinnisus	Ninaverejooks	
Seedetrakti häired		Düspepsia	Mao-söögitoru reflukshaigus Gastriit Seedetrakti- ja kõhuvalu Kõhulahtisus		

			Oksendamine Iiveldus Suukuivus		
Maksa ja sapiteede häired			Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Gamma-glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Erüteem Lööve	Valgustundlikkusreaktsioon	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Seljavalu Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine Müalgia Lihastoonuse ja krampide esinemise suurenemine		
Neerude ja kuseteede häired					Hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Tugevam erektsioon	Priapism	Peenise hemorraagia Hematospermia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Halb enesetunne	Valu rindkeres	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ühekordse annuse uuringutes vabatahtlikel olid annused kuni 80 mg vardenafiili (tabletid) (80 mg kaasa arvatud) päevas talutavad ilma, et oleks avaldunud tõsiseid kõrvaltoimeid.

Vardenafiili manustamisel suuremates annustes ja sagedamini (40 mg 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. Loomulikult 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) taseme tõus 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 taseme tõusuni 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 taseme tõusust veresoonte silelihasrakkudes. Tervetel vabatahtlikel meestel ei ilmnunud 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 (vardenafiili keskmine t_{max}). Uuringu 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 1 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).

Individaalseid 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 ilmnes QTc-intervalli pikenedamine 4 msec (vardenafiil) ja 5 msec (sildenafil) võrra mõlema ravimi eraldi manustamisega võrreldes. Nende QT-intervalli muutuste tegelik kliiniline mõju on teadmata.

Lisainfo kliinilistest uuringutest

Kliinilistes uuringutes manustati vardenafiili enam kui 17 000 erektsioonihäirega mehele vanuses 18...89 aastat, kellest paljudel esines mitmeid kaasnevaid haigusi. Enam kui 2500 patsienti on vardenafiili kasutanud kuus kuud või kauem. Nendest 900 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 prostatektoomia läbinud patsiendid (9%). Kliinilistes uuringutes ei olnud esindatud järgmised grupid: eakad (>75 eluaasta, 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 maksapuudulikkus, kes on läbi teinud vaagnapiirkonna operatsiooni (v.a närve säästev prostatektoomia) või trauma või kiiritusravi ning kellel esineb madal libiido või peenise anatoomiline deformatsioon.

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

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

Suuremate efektiivsusuuringuühendatud 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 platseeboga 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 prostatektoomia läbi teinud patsiendid, parandas vardenafiil annustes 10 mg ja 20 mg platseeboga 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 platseeboga 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% platseebograpi 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

Imendumine

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 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.

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

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 desetiülimisel ja läbib täiendava metabolismi eliminatsiooni poolväärtusajaga plasmas umbes 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 disperseeruvaid 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 väljaheitega (umbes 91...95% manustatud annusest) ja väiksemal määral uriiniga (ligikaudu 2...6% manustatud annusest).

Farmakokineetika erinevatel patsiendigruppidel

Eakad

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

Neerukahjustus

Kerge ja 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 neerupuudulikkust 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 ja 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).

Lisainformatsioon

In vitro andmed näitavad, et ei saa välistada vardenafiili toimet P-glükoproteiini substraatidele, mis on tundlikumad kui digoksiin. Dabigatraaneteksilaat on näide väga tundlikust soolestiku P-glükoproteiini substraadist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Aspartaam (E951)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blister.
Pakendis:
5 mg: 2, 4, 8, 12 või 20 tabletti.

10 mg: 2, 4, 8, 12, 20 või 24 tabletti.

20 mg: 2, 4, 8, 12, 20 või 24 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg: 958217

10 mg: 958317

20 mg: 958417

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.01.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2021