

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Viavardis 5 mg filmsko obložene tablete
Viavardis 10 mg filmsko obložene tablete
Viavardis 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg vardenafila (v obliki vardenafilijevega klorida, trihidrata).

10 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg vardenafila (v obliki vardenafilijevega klorida, trihidrata).

20 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg vardenafila (v obliki vardenafilijevega klorida, trihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

5 mg filmsko obložene tablete:
oranžno-rjave, okrogle, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z oznako 5 na eni strani, s premerom 5,5 mm.

10 mg filmsko obložene tablete:
oranžno-rjave, ovalne, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani in oznako 10 na drugi strani, velikosti 10,5 mm x 5,5 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

20 mg filmsko obložene tablete:
oranžno-rjave, okrogle, izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako 20 na drugi strani, s premerom 10 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških. Eretilna disfunkcija je nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije penisa, ki omogoča zadovoljivo spolno aktivnost.

Zdravilo Viavardis je učinkovito le ob spolnem vzburjenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih moških

Priporočljiv odmerek je 10 mg, ki ga moški vzame po potrebi približno 25 do 60 minut pred spolnim odnosom. Odmerek zdravila se lahko glede na učinkovitost in dejstvo, kako ga bolnik prenaša, poveča

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

na 20 mg ali zmanjša na 5 mg. Največji priporočeni odmerek je 20 mg. Zdravilo se lahko vzame enkrat na dan. Zdravilo Viavardis se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Zdravilo začne učinkovati pozneje, če se tableto zaužije s hrano, ki vsebuje veliko maščob (glejte poglavje 5.2).

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Pri povečanju odmerka na največji odmerek 20 mg je potrebna previdnost; pri tem je treba upoštevati dejstvo, kako ga bolnik prenaša (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Jetrna okvara

Začetni odmerek za bolnike z blago in zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A–B) je 5 mg. Glede na učinkovitost zdravila in dejstvo, kako ga bolnik prenaša, je lahko naslednji odmerek večji. Največji priporočen odmerek za bolnike z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) je 10 mg (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Ledvična okvara

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Začetni odmerek za bolnike s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) je 5 mg. Glede na učinkovitost zdravila in dejstvo, kako ga bolnik prenaša, se ga lahko poveča na 10 mg in 20 mg.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Viavardis ni indicirana pri osebah, mlajših od 18 let. Ustrezni indikaciji za uporabo zdravila Viavardis pri otrocih in mladostnikih ni.

Uporaba pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4

Največji odmerek vardenafila za bolnike, ki sočasno jemljejo zdravila, ki zavirajo delovanje CYP3A4 (npr. eritromicin ali klaritromicin), je 5 mg (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno jemanje vardenafila in nitratov ali donorjev dušikovega oksida (npr. amil nitrita) v kateri koli obliki je kontraindicirano (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Zdravilo Viavardis je kontraindicirano pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev fosfodiesteraze 5 (PDE5) (glejte poglavje 4.4).

Moški, ki se jim spolna aktivnost odsvetuje (npr. s hudimi boleznimi srca in ožilja, kot sta nestabilna angina pectoris ali hudo srčno popuščanje (III. ali IV. razred po lestvici združenja za bolezni srca – *New York Heart Association*)), ne smejo jemati zdravil za zdravljenje erektilne disfunkcije.

Varnost vardenafila ni raziskana v podskupinah bolnikov,

- ki imajo hude motnje pri delovanju jeter (Child-Pugh C),
- ki imajo končno ledvično odpoved, ki zahteva dializno zdravljenje,

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- ki imajo hipotenzijo (krvni tlak < 90/50 mmHg),
- ki so doživeli možgansko kap ali miokardni infarkt (v zadnjih šestih mesecih),
- ki imajo nestabilno angino pectoris in znane dedne degenerativne bolezni mrežnice, kot je *retinitis pigmentosa*.

Sočasna uporaba vardenafila in močnih zaviralcev CYP3A4, kot sta ketokonazol in itrakonazol (za peroralno uporabo), je pri moških, starih več kot 75 let, kontraindicirana.

Sočasna uporaba vardenafila in zaviralcev HIV-proteaze, kot sta ritonavir in indinavir, je kontraindicirana, ker sta zelo močna zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev PDE5, vključno z vardenafilom, s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirana, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravili je treba pri določanju diagnoze erektilna disfunkcija in vzrokov zanj, preučiti bolnikovo anamnezo in pregledati bolnika.

Pred začetkom kakršnega koli zdravljenja erektilne disfunkcije mora zdravnik upoštevati kardiovaskularno stanje bolnika, saj obstaja v povezavi s spolno aktivnostjo določena nevarnost poslabšanja srčnih bolezni (glejte poglavje 4.3). Vardenafil deluje vazodilatacijsko in lahko blago in prehodno zniža krvni tlak (glejte poglavje 5.1). Bolniki z obstrukcijo iztisa levega prekata, npr. aortno stenozo in idiopatsko hipertrofično subaortno stenozo, so lahko občutljivi za delovanje vazodilatatorjev, tudi za zaviralce fosfodiesteraze tipa 5.

V časovni povezavi z uporabo vardenafila so poročali o resnih kardiovaskularnih dogodkih, med drugim o nenadni smrti, tahikardiji, miokardnem infarktu, ventrikularni tahiaritmiji, angini pectoris in cerebrovaskularnih motnjah (vključno z tranzitornim ishemičnim napadom in možgansko krvavitvijo). Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela že prisotne dejavnike tveganja za kardiovaskularne bolezni. Ni mogoče ugotoviti ali so ti dogodki, o katerih so poročali, neposredno povezani s temi dejavniki tveganja, z uporabo vardenafila, s spolno aktivnostjo ali s kombinacijo teh ali drugih dejavnikov.

Pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (npr. angulacija (ukrivljenost), kavernoza fibroza ali Peyronijeva bolezen) ali pri bolnikih z boleznimi, zaradi katerih obstaja večja možnost pojava priapizma (npr. anemija srpastih celic, multipli mielom ali levkemija), je treba zdravila za erektilno disfunkcijo uporabljati previdno.

Študij o varnosti in učinkovitosti zdravljenja z zdravilom Viavardis filmsko obložene tablete v kombinaciji z drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo niso izvedli. Tovrstne kombinacije zato niso priporočljive.

Starejši bolniki (≥ 65 let) največji odmerek 20 mg slabše prenašajo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa

Sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa in vardenafila lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo, kajti tako prvi kot drugi spadajo med vazodilatatorje. Sočasno zdravljenje z vardenafilom se lahko začne samo, če je bolnikovo zdravstveno stanje pri zdravljenju z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa stabilno. Za bolnike, ki se zdravijo z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa in katerih zdravstveno stanje je stabilno, je zdravljenje z vardenafilom priporočljivo začeti z najmanjšim začetnim odmerkom – 5 mg filmsko obloženimi tabletami. Med zdravljenjem s tamsulozinom ali alfuzosinom se lahko vardenafil vzame kadar koli. Pri

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sočasnem zdravljenju z vardenafilom in drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa je potreben med zaužitjem enega in drugega zdravila časovni presledek (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki jemljejo optimalen odmerek vardenafila, je treba zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa začeti z najmanjšim odmerkom. Pri bolnikih, ki jemljejo vardenafil, utegne biti postopno zvečanje odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev alfa povezano z dodatnim znižanjem krvnega tlaka.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4

Sočasni uporabi vardenafila in močnih zaviralcev CYP3A4, kot sta ketokonazol in itraconazol (za peroralno uporabo), se je treba izogibati, saj se pri kombiniranju zdravil plazemske koncentracije vardenafila zelo zvečajo (glejte poglavji 4.5 in 4.3).

Med sočasno uporabo zmernih zaviralcev CYP3A4 (npr. eritromicin in klaritromicin), je treba odmerek vardenafila po potrebi prilagoditi (glejte poglavji 4.5 in 4.2).

Če se zdravilo zaužije skupaj z grenivko ali grenivkinim sokom, lahko pričakujemo zvečanje plazemske koncentracije vardenafila. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Učinek na interval QTc

Enkratna peroralna odmerka 10 mg in 80 mg vardenafila podaljšata interval QT povprečno za 8 msec oz. 10 msec. Enkratni odmerek 10 mg vardenafila uporabljen sočasno s 400 mg gatifloksacina, učinkovino, ki ima podoben učinek na QT interval, se interval QT podaljša za 4 msec v primerjavi s posamezno učinkovino. Klinični pomen spremembe QT ni znan (glejte poglavje 5.1).

Klinični pomen te ugotovitve ni znan in se ga ne da posplošiti na vse bolnike v vseh okoliščinah. Odvisna je od dejavnikov tveganja in posameznikove občutljivosti, ki se lahko pojavi kadar koli in pri vsakem bolniku. Za bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja, na primer hipokaliemijo, prirojenim podaljšanjem intervala QT, za tiste, ki sočasno jemljejo antiaritmike razreda IA (npr. kinidin, prokainamid) ali razreda III (npr. amjodaron, sotalol), je najbolje, da se jemanju zdravil, ki podaljšajo interval QT, tudi vardenafilu, izognejo.

Hude kožne neželene reakcije

V povezavi z zdravljenjem z vardenafilom so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS)/toksični epidermalni nekrolizi (TEN), ki so lahko življenjsko nevarne ali smrtne (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z vardenafilom pri bolniku takoj ukiniti, ponovno pa se mu ga ne sme več predpisati.

Učinek na vid

V povezavi z jemanjem vardenafila in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida, vključno s centralno serozno horioretinopatijo (CSCR – *Central Serous Chorioretinopathy*) in o primerih nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION). Analize podatkov iz spremljanj kažejo na povečano tveganje za akutno NAION pri moških z erektilno disfunkcijo, ki so jemali zaviralce PDE5 kot so vardenafil, tadalafil in sildenafil (glejte poglavje 4.8). Ker je to lahko pomembno za vse bolnike, ki jemljejo vardenafil, je bolnika treba opozoriti, da naj v primeru nenadne okvare vida preneha jemati zdravilo Viavardis in o tem nemudoma obvesti zdravnika (glejte poglavje 4.3).

Učinek na krvavitve

Študije *in vitro* na človeških trombocitih kažejo, da vardenafil ne deluje antiagregacijsko, vendar pa velike koncentracije vardenafila (večje od terapevtskih) zvečajo antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida kot donorja dušikovega oksida. Vardenafil pri človeku niti sam niti v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ne vpliva na čas krvavitve (glejte poglavje 4.5). Podatkov o varnosti uporabe

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vardenafila pri bolnikih z motnjami krvavitve ali aktivno peptično razjedo ni. Tem bolnikom je treba zato vardenafil predpisovati le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na vardenafil

Študije in vitro

Vardenafil se v glavnem presnavlja s pomočjo jetrnih encimov preko citokroma P450 (CYP), izooblike 3A4; sodelujeta tudi izoobliki CYP3A5 in CYP2C. Zaviralci teh izoencimov lahko zato zmanjšajo očistek vardenafila.

Študije in vivo

Med sočasnim jemanjem zaviralca HIV-proteaze indinavirja (800 mg trikrat na dan), ki je močan zaviralec CYP3A4, in vardenafila (10 mg filmsko obložene tablete) je površina pod krivuljo plazemskih koncentracij vardenafila (AUC) 16-krat večja, največja koncentracija vardenafila (C_{max}) pa je 7-krat večja. Po 24 urah se plazemska raven vardenafila zniža na približno 4 % največje plazemske vrednosti vardenafila (C_{max}).

Med sočasnim jemanjem vardenafila (5 mg) in ritonavirja (600 mg dvakrat na dan) je največja koncentracija vardenafila (C_{max}) 13-krat večja, površina pod krivuljo plazemskih koncentracij vardenafila (AUC_{0-24}) pa je 49-krat večja. Medsebojno delovanje je posledica zaviranja presnove vardenafila v jetrih z ritonavirjem. Ritonavir je zelo močan zaviralec CYP3A4, ki zavira tudi CYP2C9 in pomembno podaljša razpolovno dobo vardenafila na 25,7 ur (glejte poglavje 4.3).

Med sočasnim jemanjem ketokonazola (200 mg), ki je močan zaviralec CYP3A4, in vardenafila (5 mg) je bila vrednost AUC vardenafila 10-krat večja, C_{max} pa 4-krat večja (glejte poglavje 4.4).

Čeprav specifične študije medsebojnega delovanja zdravil niso bile opravljene, predvidevamo, da so pri sočasni uporabi drugih močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itraconazola) plazemske ravni vardenafila primerljive s tistimi pri sočasni uporabi ketokonazola. Sočasni uporabi vardenafila in močnih zaviralcev CYP3A4, npr. itraconazola in ketokonazola (za peroralno uporabo), se je treba izogibati (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri moških, starih več kot 75 let, je sočasna uporaba vardenafila in itraconazola ali ketokonazola kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Med sočasnim jemanjem eritromicina (500 mg trikrat na dan), ki je zaviralec CYP3A4, in vardenafila (5 mg) je bila vrednost AUC vardenafila 4-krat večja, C_{max} pa 3-krat. Čeprav specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli, se pričakujejo enaki učinki na AUC in C_{max} vardenafila tudi pri sočasni uporabi klaritromicina. V kombinaciji z zmernim zaviralcem CYP3A4 kot sta eritromicin ali klaritromicin je včasih treba prilagoditi odmerke vardenafila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Cimetidin (400 mg dvakrat na dan), ki je nespecifičen zaviralec citokroma P450, pri zdravih prostovoljcih med sočasno uporabo vardenafila (20 mg) ni vplival na vrednost AUC vardenafila in C_{max} .

Ker je grenivkin sok šibak zaviralec presnove CYP3A4 v steni prebavil, lahko povzroči rahlo zvišanje plazemske ravni vardenafila (glejte poglavje 4.4).

Na farmakokinetiko vardenafila (20 mg) ni vplivalo sočasno jemanje antagonistov H_2 ranitidina (150 mg dvakrat na dan), digoksina, varfarina, glibenklamida, alkohola (povprečna najvišja raven alkohola v krvi 73 mg/dl) ali posamičnih odmerkov antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid).

Čeprav specifične študije medsebojnega delovanja niso bile opravljene za vsa zdravila, je analiza farmakokinetike v populaciji pokazala, da na vardenafilovo farmakokinetiko ni vplivala sočasna uporaba acetilsalicilne kisline, zaviralcev angiotenzinske konvertaze, antagonistov adrenergičnih

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

receptorjev beta, šibkih zaviralcev CYP3A4, diuretikov in zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (sulfonilsečnine in metformin).

Učinki vardenafila na druga zdravila

O medsebojnem delovanju vardenafila in nespecifičnih zaviralcev fosfodiesteraze, kot sta teofilin ali dipiridamol, podatkov ni.

Študije in vivo

V študiji, v kateri je 18 zdravih moških jemalo vardenafil (10 mg) v različnih časovnih presledkih (1 do 24 ur) pred odmerkom nitroglicerina, vardenafil ni zvečal učinka nitroglicerina (0,4 mg sublingvalno) na znižanje krvnega tlaka. Toda 20 mg odmerka vardenafila v filmsko obloženih tabletah je zvečal vpliv nitroglicerina (0,4 mg, sublingvalno) na znižanje krvnega tlaka, ki so ga zdravi moški srednjih let vzeli eno in štiri ure po zaužitju vardenafila. 20 mg odmerka vardenafila v filmsko obloženih tabletah ni vplival na znižanje krvnega tlaka, če so zdravi moški vzeli nitroglicerina 24 ur po zaužitju enkratnega odmerka vardenafila. Ni pa podatkov o tem, ali vardenafil zveča hipotenzijski učinek nitratov, zato je sočasna uporaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Nikorandil je mešanec aktivatorja kalijevih kanalčkov in nitrata. Zaradi vsebnosti nitrata je možno resno medsebojno delovanje z vardenafilom.

Ker se lahko med monoterapijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa krvni tlak izrazito zniža (še zlasti se lahko pojavita posturalna hipotenzija in sinkopa), so bile opravljene študije o medsebojnem delovanju vardenafila in drugih zdravil. V dveh študijah o medsebojnem delovanju zdravil, v katerih so sodelovali zdravi prostovoljci, ki so imeli normalen krvni tlak, se je po pospešeni titraciji antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa tamsulozina oziroma terazosina do velikih odmerkov pri pomembnem številu preiskovancev po sočasnem zaužitju vardenafila pojavila hipotenzija (ki je bila v nekaterih primerih simptomatska). Med preiskovanci, ki so dobivali terazosin, se je hipotenzija pojavila pogosteje, kadar so vardenafil in terazosin jemali sočasno, kot pa takrat, ko je od zaužitja odmerka enega in drugega zdravila minilo šest ur.

Ugotovitve študij o medsebojnem delovanju zdravil, v katerih so sodelovali bolniki z benigno hiperplazijo prostate (BHP), ki so se zdravili s tamsulozinom, terazosinom ali alfuzosinom in katerih zdravstveno stanje je bilo stabilno:

- Pri bolnikih, ki so se zdravili s tamsulozinom in katerih zdravstveno stanje je bilo stabilno, jemanje filmsko obloženih tablet po 5 mg, 10 mg ali 20 mg vardenafila ni povzročilo simptomatskega znižanja krvnega tlaka, čeprav je stoje izmerjen sistolični krvni tlak pri treh bolnikih (od 21, ki so se zdravili s tamsulozinom), prehodno znašal manj kot 85 mmHg.
- Med sočasnim zdravljenjem s 5 mg vardenafila (filmsko obloženih tablet) in 5 mg ali 10 mg terazosina se je pri enem bolniku (od 21) pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Ta se ni pojavila, če je od zaužitja 5 mg vardenafila do zaužitja terazosina minilo šest ur.
- Pri bolnikih, ki so se zdravili z alfuzosinom in katerih zdravstveno stanje je bilo stabilno, jemanje filmsko obloženih tablet po 5 mg ali 10 mg vardenafila ni povzročilo simptomatskega znižanja krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Zaradi tega se sočasno zdravljenje sme začeti samo pri bolniku, ki jemlje antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa in čigar zdravstveno stanje je stabilno. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralec receptorjev alfa in katerih zdravstveno stanje je stabilno, je treba začeti jemati najmanjši priporočeni odmerek vardenafila, to je 5 mg. Med zdravljenjem s tamsulozinom ali alfuzosinom se lahko zdravilo Viavardis vzame kadar koli. Kadar pa je predpisano sočasno zdravljenje z drugimi antagonisti adrenergičnih

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

receptorjev alfa in vardenafilom, se od zaužitja enega zdravila do zaužitja drugega priporoča časovni presledek (glejte poglavje 4.4).

Po sočasni uporabi varfarina (25 mg), ki se presnavlja s pomočjo CYP2C9, ali digoksina (0,375 mg) z vardenafilom (20 mg filmsko obložene tablete) se ni pojavila nobena pomembnejša interakcija. Relativna biološka uporabnost glibenklamida (3,5 mg) se med sočasnim jemanjem vardenafila (20 mg) ni spremenila. V posebni študiji, v kateri so bolniki s hipertenzijo jemali vardenafil (20 mg) sočasno z nifedipinom v obliki s počasnim sproščanjem (30 mg ali 60 mg), se jim je sistolični krvni tlak leže dodatno znižal za 6 mmHg, diastolični za 5 mmHg, srčna frekvenca pa se je zvečala za 4 utripe na minuto.

Zaradi sočasne uporabe vardenafila (20 mg filmsko obložene tablete) in alkohola (povprečna največja vrednost alkohola v krvi 73 mg/dl) se učinek alkohola na krvni tlak in srčno frekvenco ni zvečal, pa tudi farmakokinetika vardenafila se ni spremenila.

Vardenafil (10 mg) ni podaljšal časa krvavitve, ki jo je povzročila acetilsalicilna kislina (2 x 81 mg).

Riociguat

Predklinične študije so pokazale aditiven učinek na znižanje sistemskega krvnega tlaka pri kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah se je pokazalo, da riociguat povečuje hipotenzivne učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso dokazali, da bi imela kombinacija zdravil ugoden klinični učinek. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno z vardenafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Viavardis ni indicirana pri ženskah. Študij o uporabi vardenafila pri nosečnicah ni. Podatkov o vplivu vardenafila na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Ker so v kliničnih študijah z vardenafilom poročali o omotici in motnjah vida, morajo bolniki vedeti, kako se odzivajo na zdravilo Viavardis, preden začnejo voziti ali delati s strojem.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preizkušanjih pri uporabi filmsko obloženih tablet, ki vsebujejo vardenafil, so bili v glavnem prehodni in blagi do zmerni. Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali in se je pojavil pri $\geq 10\%$ bolnikov, je glavobol.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti glede na klasifikacijo MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcije in parazitske bolezni				konjunktivitis	

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni imunskega sistema			alergijski edem in angioedem	alergijska reakcija	
Psihiatrične motnje			motnje spanja	tesnoba	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	zaspanost, parestezija in disestezije	sinkopa, krči, amnezija, tranzitorni ishemični napad	možganska krvavitev
Očesne bolezni			motnje vida, očesna hiperemija, motnje v zaznavanju barv, bolečina in neprijeten občutek v očesu, fotofobija	zvišan intraokularni tlak, povečano solzenje	nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija, motnje vida, centralna serozna hiororetinopatija (CSCR) (glejte poglavje 4.4)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus, vrtoglavica		nenadna oglušelost
Srčne bolezni			palpitacija, tahikardija	miokardni infarkt, ventrikularna tahiaritmija, angina pectoris	nenadna smrt
Žilne bolezni		rdečica		hipertenzija, hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		nosna kongestija	dispneja, sinusna kongestija	epistaksa	
Bolezni prebavil		dispepsija	gastroezofagealna refluksna bolezen, gastritis, bolečina v želodcu in trebuhu, driska, bruhanje, navzea, suha usta		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			povečane vrednosti transaminaz	povečane vrednosti gamaglutamil transferaze	
Bolezni kože in podkožja			eritem, izpuščaj	fotosenzitivna reakcija	Stevens-Johnsonov

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

					sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečine v hrbtu, povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze, mialgija, povečan mišični tonus in krči		
Bolezni sečil					hematurija
Motnje reprodukcije in dojk			podaljšana erekcija	priapizem	penilna hemoragija, hematospermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			slabo počutje	bolečina v prsnem košu	

Opis izbranih neželenih učinkov

O penilni hemoragiji, hematospermiji in hematuriji so poročali v kliničnih preizkušanjih in spontanah poročilih iz obdobja trženja pri uporabi vseh zaviralcev PDE5, tudi vardenafila.

Starejši bolniki (≥ 65 let) so pri uporabi filmsko obloženih tablet, ki vsebujejo 20 mg vardenafila, imeli bolj pogosto glavobole (16,2 % oz. 11,8 %) in omotice (3,7 % oz. 0,7 %) kot mlajši bolniki (< 65 let). Incidenca neželenih učinkov (predvsem »omotica«) je nekoliko večja pri bolnikih s hipertenzijo v anamnezi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji, v kateri so prostovoljci zaužili en odmerek, manjši ali enak 80 mg vardenafila (filmsko obložene tablete) na dan, so ugotovili, da so zdravilo dobro prenašali in niso imeli resnih neželenih učinkov.

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri preiskovancih, ki so jemali večje odmerke vardenafila in pogostejše od priporočenega režima odmerjanja (40 mg filmsko obložene tablete dvakrat na dan), so se pojavile hude bolečine v hrbtu. To pa ni bilo povezano z mišično ali nevrološko toksičnostjo.

Če je bolnik zaužil prevelik odmerek zdravila, je treba po potrebi začeti standardno podporno zdravljenje. Hemodializa običajno ne pospeši izločanja, saj se vardenafil močno veže na plazemske beljakovine in se v urin izloči le v zanemarljivih količinah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije; oznaka ATC: G04BE09.

Vardenafil je peroralno zdravilo za izboljšanje erektilne funkcije pri moških z erektilno disfunkcijo. Ob spolnem vzburjenju poveča dotok krvi v penis in tako izboljša oslajeno erektilno funkcijo.

Erekcija penisa je hemodinamični proces. Med spolnim vzburjenjem se sprošča dušikov oksid, ki aktivira encim gvanilat ciklazo, zaradi česar se zviša raven cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP) v kavernožnem tkivu. To povzroči sproščanje gladkih mišic, kar omogoči večji dotok krvi v penis. Raven cGMP se uravnava s stopnjo sinteze preko gvanilat ciklaze in s stopnjo razgradnje preko fosfodiesteraz (PDEs), ki hidrolizirajo cGMP.

Vardenafil je močan in selektiven zaviralec cGMP specifičnih fosfodiesteraz tipa 5 (PDE5), ki so najpomembnejše PDE v človeškem kavernožnem tkivu. Vardenafil močno izboljša učinek endogenega dušikovega oksida v kavernožnem tkivu, tako da zavira PDE5. Ko se dušikov oksid zaradi spolnega vzburjenja sprosti, vardenafil zavira PDE5 in povzroči zvišanje ravni cGMP v kavernožnem tkivu. Za delovanje vardenafila je potrebno spolno vzburjenje.

Študije *in vitro* so pokazale, da vardenafil močnejše vpliva na PDE5 kot na druge znane fosfodiesteraze (> 15-krat v primerjavi s PDE6, > 130-krat v primerjavi s PDE1, > 300-krat v primerjavi s PDE11 in > 1.000-krat v primerjavi s PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 in PDE10).

V študiji so s pletizmografijo penisa (RigiScan) ugotovili, da je 20 mg odmerek vardenafila pri nekaterih moških že v 15 minutah po odmerjanju povzročil erekcijo, ki je zadostovala za penetracijo (60-odstotna otrdelost glede na RigiScan). Na splošno je odziv teh preiskovancev na vardenafil v 25 minutah po odmerjanju postal v primerjavi s placebom statistično pomemben.

Vardenafil povzroči blago in prehodno znižanje krvnega tlaka, ki v večini primerov nima kliničnih učinkov. Po zaužitju 20 mg- in 40 mg odmerka vardenafila je povprečno maksimalno znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi s placebom v ležečem položaju – 6,9 mmHg po uporabi 20 mg odmerka) in – 4,3 mmHg (po uporabi 40 mg odmerka vardenafila). Ti učinki so skladni z vazodilatacijskimi učinki zaviralcev PDE5 in so verjetno posledica višjih ravni cGMP v gladkomišičnih celicah žil. Posamični in večkratni peroralni odmerki vardenafila do 40 mg niso povzročili nobenih klinično pomembnih sprememb EKG zdravih moških prostovoljcev.

V dvojno slepem, navzkrižnem preskušanju z enkratnim odmerkom zdravila, v katerem je sodelovalo 59 naključno izbranih zdravih moških, so primerjali učinke enkratnega odmerka vardenafila (10 mg in 80 mg), sildenafil (50 mg in 400 mg) in placeba na interval QT. Za aktiven notranji nadzor so uporabljali moksifloksacin (400 mg). Učinke na interval QT so merili eno uro po odmerku (povprečna vrednost t_{max} za vardenafil). Glavni namen te študije je bil izključiti več kot 10 msec dolg učinek (to je, pokazati, da ni učinka) enkratnega 80 mg peroralnega odmerka vardenafila na interval QTc v

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

primerjavi s placebom, ki so ga merili s spremembo Fridericiasove korekcijske formule ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) glede na osnovno vrednost 1 uro po odmerku. Rezultati so pokazali, da se eno uro po zaužitju 10 mg ali 80 mg odmerka vardenafila QTc (Fridericia) zveča za 8 msec (90-odstotni interval zaupanja: 6–9) in 10 msec (90-odstotni interval zaupanja: 8–11) v primerjavi s placebom, $QTci$ za 4 msec (90-odstotni interval zaupanja: 3–6) in 6 msec (90-odstotni interval zaupanja: 4–7). Pri t_{max} je bila samo srednja vrednost spremembe $QTcF$ za 80 mg odmerka vardenafila zunaj meje, ki je bila postavljena v študiji (srednja vrednost 10 msec, 90-odstotni interval zaupanja: 8–11). Ob uporabi korekcijske formule nobena od vrednosti ni bila zunaj meje.

V ločeni postmarketinški študiji, v kateri je sodelovalo 44 zdravih prostovoljcev, so uporabili enkratni odmerki 10 mg vardenafila ali 50 mg sildenafilu sočasno s 400 mg gatifloksacina, zdravilom, ki ima podoben učinek na interval QT. Pri obeh kombinacijah, z vardenafilom in sildenafilom, se je interval QTc (Fridericia) podaljšala; za 4 msec pri vardenafilu in 5 msec pri sildenafilu v primerjavi s posameznim zdravilom. Dejanski klinični pomen QT sprememb ni znan.

Dodatne informacije o kliničnih preizkušanjih

V kliničnih preizkušanjih je prejemalo vardenafil več kot 17.000 moških z erektilno disfunkcijo (ED), starih 18 do 89 let. Veliko jih je imelo več sočasnih bolezni. Več kot 2.500 bolnikov je jemalo vardenafil šest mesecev ali dlje. Med njimi je 900 bolnikov prejemalo zdravilo eno leto ali dlje.

V preizkušanjih so sodelovali starejši bolniki (22 %), bolniki s hipertenzijo (35 %), sladkorno boleznijo (29 %), ishemično boleznijo srca in drugimi boleznimi srca in ožilja (7 %), kronično pljučno boleznijo (5 %), hiperlipidemijo (22 %), depresijo (5 %) in bolniki po radikalni prostatektomiji (9 %). V klinična preizkušanja je bilo vključenih le malo starejših bolnikov (> 75 let, 2,4 %) in bolnikov z nekaterimi boleznimi srca in ožilja (glejte poglavje 4.3). V preizkušanja niso bili vključeni bolniki z boleznimi osrednjega živčevja (razen bolniki s poškodbo hrbtenjače), hudimi motnjami pri delovanju ledvic ali jeter, bolniki, ki so imeli poškodbo, kirurški poseg v medenici (razen odstranitve prostate z ohranitvijo živcev), bolniki na radioterapiji in bolniki z zmanjšanim spolnim poželenjem ali anatomskimi deformacijami penisa.

V vseh najpomembnejših preizkušanjih se je med zdravljenjem z vardenafilom (filmsko obloženimi tabletami), v primerjavi s placebom, erektilna funkcija izboljšala. Pri manjšem številu bolnikov, ki so poskusili spolno občevati do 4 oz. 5 ur po odmerku vardenafila, je bila stopnja uspešnosti penetracije in ohranjanja erekcije večja kot pri tistih, ki so dobili placebo.

V trimesečnih študijah pri širši populaciji moških z erektilno disfunkcijo, ki so dobivali vedno enak odmerek (filmsko obložene tablete), je bila penetracija uspešna pri 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) in 80 % (20 mg) bolnikov (SEP 2), ki so jemali vardenafil, ter pri 49 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Zmožnost ohranjanja erekcije (SEP 3) v tej širši populaciji moških z ED je bila 53-odstotna (5 mg), 63- (10 mg) in 65-odstotna (20 mg) pri bolnikih, ki so jemali vardenafil, in 29-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo.

Na podlagi podatkov, zbranih iz najpomembnejših študij učinkovitosti, je bila penetracija po zaužitju vardenafila uspešna pri bolnikih s psihogeno erektilno disfunkcijo (77 do 87 %), mešano erektilno disfunkcijo (69 do 83 %), organsko erektilno disfunkcijo (64 do 75 %), pri starejših bolnikih (52 do 75 %), bolnikih z ishemično boleznijo srca (70 do 73 %), s hiperlipidemijo (62 do 73 %), kronično pljučno boleznijo (74 do 78 %), depresijo (59 do 69 %) ter pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z antihipertenzivi (62 do 73 %).

V kliničnem preizkušanju, v katerem so sodelovali bolniki s sladkorno boleznijo in v kateri so primerjali placebo z 10 mg in 20 mg odmerki vardenafila, se je zaradi uporabe vardenafila pomembno izboljšala erektilna funkcija, zmožnost doseganja in ohranjanja erekcije (omogočen je bil uspešen spolni odnos), ter otrdelost penisa. Po trimesečnem zdravljenju je bila odzivnost bolnikov glede zmožnosti doseganja in ohranjanja erekcije 61- oz. 49-odstotna pri bolnikih, ki so jemali po 10 mg, in

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

64- oz. 54-odstotna pri tistih, ki so jemali po 20 mg vardenafila, ter 36- oz. 23-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo.

V kliničnem preizkušanju pri bolnikih po prostatektomiji, v kateri so primerjali placebo z 10 mg in 20 mg odmerki vardenafila, je vardenafil pomembno izboljšal erektilno funkcijo, zmožnost doseganja in ohranjanja erekcije (omogočen je bil uspešen spolni odnos), ter otrdelost penisa. Po trimesečnem zdravljenju je bila odzivnost bolnikov glede zmožnosti doseganja in ohranjanja erekcije 47- oz. 37-odstotna pri tistih, ki so jemali po 10 mg, in 48- oz. 34-odstotna pri onih, ki so jemali po 20 mg vardenafila, ter 22- oz. 10-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo.

V kliničnem preizkušanju, v katerem so sodelovali bolniki s poškodbo hrbtenjače, ki so dobivali različne odmerke, je vardenafil v primerjavi s placebom pomembno izboljšal erektilno funkcijo, zmožnost doseganja in ohranjanja erekcije (omogočen je bil uspešen spolni odnos), ter otrdelost penisa. 53-odstotkov bolnikov, ki so jemali vardenafil je ponovno imelo normalno erektilno funkcijo (> 26) v primerjavi z 9-odstotki bolnikov, ki so jemali placebo. Po tromesečnem zdravljenju je bila odzivnost bolnikov glede zmožnosti doseganja in ohranjanja erekcije 76- oz. 59-odstotna pri bolnikih, ki so jemali vardenafil, ter 41- oz. 22-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo, kar je bilo klinično in statistično pomembno ($p < 0,001$).

V dolgoročnih študijah sta varnost in učinkovitost vardenafila ostali nespremenjeni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju erektilne disfunkcije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Bioekvivalenčne študije kažejo, da orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila niso bioekvivalentne filmsko obloženim tabletam po 10 mg vardenafila. Orodisperzibilnih tablet se zato ne sme uporabljati kot ekvivalent filmsko obloženim tabletam po 10 mg vardenafila.

Absorpcija

Vardenafil iz filmsko obloženih tablet se hitro absorbira. Največje plazemske koncentracije so pri nekaterih moških dosežene že v 15 minutah po zaužitju peroralnega odmerka. Ne glede na to pa so po peroralnem odmerku na tešče pri 90 % primerov plazemske koncentracije največje v 30 do 120 minutah (srednja vrednost 60 minut). Povprečna absolutna biološka uporabnost je 15-odstotna. Vrednosti AUC in C_{max} se po peroralni uporabi priporočenih odmerkov vardenafila (5 mg do 20 mg) večata skoraj sorazmerno z odmerkom.

Če se filmsko obložene tablete, ki vsebujejo vardenafil, zaužije skupaj s hrano, ki vsebuje veliko maščob (57 % maščob), se zmanjša stopnja absorpcije, srednja vrednost t_{max} se zveča za 1 uro in C_{max} zmanjša povprečno za 20 %. Vrednost AUC vardenafila se ne spremeni. Če hrana vsebuje 30 % maščob, se stopnja in obseg absorpcije vardenafila (t_{max} , C_{max} in AUC) v primerjavi z jemanjem na tešče ne spremenita.

Porazdelitev

Povprečen porazdelitveni volumen stanja dinamičnega ravnovesja vardenafila je 208 l, kar kaže na porazdelitev v tkiva.

Vardenafil in njegovi glavni presnovek (M1) se obsežno vežeta na plazemske beljakovine (približno 95 % vardenafila ali M1). Vezava vardenafila in M1 na beljakovine ni odvisna od skupne koncentracije zdravila.

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Meritve vardenafila v semenu zdravih preiskovancev 90 minut po odmerjanju kažejo, da se v semenu bolnikov ne more pojaviti več kot 0,00012 % zaužitega odmerka.

Biotransformacija

Vardenafil iz filmsko obloženih tablet se presnavlja predvsem v jetrih s pomočjo citokroma P450 (CYP), izooblike 3A4, pri čemer nekoliko prispevata tudi izoobliki CYP3A5 in CYP2C.

Eden od glavnih presnovkov (M1) v krvnem obtoku pri ljudeh nastane med deetilacijo vardenafila in se še naprej presnavlja. Razpolovna doba izločanja iz plazme traja približno 4 ure. Del M1 je v sistemskem obtoku v obliki glukuronida. Presnovek M1 je selektiven za fosfodiesteraze podobno kot vardenafil, *in vitro* pa je afiniteta za fosfodiesterazo tipa 5 v primerjavi z vardenafilom 28-odstotna, kar pomeni, da je njegov prispevek k učinkovitosti 7-odstoten.

Izločanje

Celoten očistek vardenafila iz telesa znaša 56 l/h. Končna razpolovna doba traja približno 4 do 5 ur. Po peroralnem zaužitju se vardenafil v obliki presnovkov izloča pretežno z blatom (približno 91 do 95 % zaužitega odmerka) in v manjši meri tudi z urinom (približno 2 do 6 % odmerka).

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Pri zdravih starejših prostovoljcih (starih 65 let in več) se je izločanje vardenafila skozi jetra v primerjavi z zdravimi mlajšimi prostovoljci (18 do 45 let) zmanjšalo. Pri starejših moških, ki so jemali filmsko obložene tablete, ki vsebujejo vardenafil, je bila AUC za povprečno 52 % večja kot pri mlajših moških, C_{max} pa za 34 % (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Pri prostovoljcih z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek 30 ml/min do 80 ml/min) je bila farmakokinetika vardenafila podobna kot pri preiskovancih iz kontrolne skupine, pri katerih je bilo delovanje ledvic normalno. Pri prostovoljcih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) se je povprečna vrednost AUC zvečala za 21 %, povprečna C_{max} pa zmanjšala za 23 % v primerjavi s prostovoljci brez ledvične okvare. Med kreatininskim očistkom in izpostavitvijo vardenafilu (AUC in C_{max}) niso opazili statistično pomembne korelacije (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetika vardenafila ni raziskana pri bolnikih na dializi (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A–B) se je očistek vardenafila zmanjšal sorazmerno s stopnjo jetrne okvare. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh A) sta se povprečni vrednosti AUC in C_{max} v primerjavi z zdravimi preiskovanci iz kontrolne skupine zvečali za 17 % oz. 22 %. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) sta se povprečni vrednosti AUC in C_{max} v primerjavi z zdravimi preiskovanci iz kontrolne skupine zvečali za 160 % oz. 133 % (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetika vardenafila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) ni raziskana (glejte poglavje 4.3).

Dodatne informacije

In vitro podatki kažejo, da učinkov vardenafila na substrate P-glikoproteina, ki so bolj občutljivi kot digoksin, ni mogoče izključiti. Dabigatran eteksilat je primer za zelo občutljive intestinalne substrate P-glikoproteina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon tip A
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 4000
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 mg:
2 leti

10 mg in 20 mg:
3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC//Al): 2, 4, 8, 12 in 20 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (PVC/PVDC//Al): 2 x 1, 4 x 1, 8 x 1, 12 x 1 in 20 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1.3.1	Vardenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02332/001–030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 6. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 4. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 3. 2026