

# EUROPE-PHARM



Verschiedene Packungsgrößen und  
Dosierungen im Angebot

[Jetzt bestellen](#)

Patienteninformation

## Vardenafil (Levitra Generika)

Zusammensetzung

Wirkstoff: Vardenafil (als Hydrochlorid Trihydrat).

Hilfsstoffe: Farbstoffe: Titandioxid (E171), Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid rot (E172). Übrige Hilfsstoffe: Crospovidon, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Hypromellose.  
Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 10 mg und 20 mg.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Erektile Dysfunktion.

*Damit Vardenafil wirken kann, ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.*

Für die Behandlung von Frauen ist Vardenafil nicht indiziert.

### Dosierung/Anwendung

Erwachsene Männer

**Die empfohlene Dosis** beträgt 10 mg, sie ist bei Bedarf ungefähr 25 bis 60 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr einzunehmen.

Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 20 mg erhöht oder auf 5 mg reduziert werden. Die maximal empfohlene Dosis beträgt 20 mg. Die Einnahme darf nicht häufiger als einmal täglich erfolgen. Vardenafil kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Der Wirkungseintritt kann bei Einnahme einer fettreichen Mahlzeit verzögert sein (siehe «Pharmakokinetik»).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Ältere Männer (ab 65 Jahren)

Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter ist nicht erforderlich. Eine Dosissteigerung bis zu einer Maximaldosis von 20 mg sollte nur unter sorgfältiger Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit erfolgen. Die Erfahrungen bei Patienten über 75 Jahre sind begrenzt (vgl. auch Rubriken «Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Kinder und Jugendliche

Vardenafil ist nicht für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren angezeigt.

### Leberinsuffizienz

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit leicht oder mässig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A und B) beträgt 5 mg. Entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis anschliessend erhöht werden.

Die empfohlene Maximaldosis bei Patienten mit mässig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 10 mg (vgl. «Pharmakokinetik»).

Bei schwerer Leberinsuffizienz (Child Pugh C) ist Vardenafil kontraindiziert.

### Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer leichten bis mässigen Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 5 mg. Entsprechend Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden.

## **Patienten, die andere Arzneimittel anwenden**

### CYP3A4-Inhibitoren

Eine Dosisanpassung mit Vardenafil ist erforderlich bei Patienten, die gewisse CYP3A4-Inhibitoren einnehmen (z.B. Voriconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Erythromycin und Clarithromycin, vgl. «Kontraindikationen», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

Bei gleichzeitiger Einnahme mässig starker CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin sollte eine Vardenafil-Dosis von 5 mg nicht überschritten werden.

Bei einer niedrigdosierten Therapie mit Clarithromycin (2-mal täglich 250 mg) sollte eine Vardenafil-Dosis von 5 mg nicht überschritten werden. Die Kombination von Vardenafil mit einer hochdosierten Clarithromycintherapie (2-mal täglich 500 mg) sollte vermieden werden.

### Alpha-Rezeptorenblocker

Eine Begleitbehandlung mit Vardenafil sollte nur begonnen werden, wenn der Patient stabil auf die Alpha-Rezeptorenblocker-Therapie eingestellt ist. Bei diesen Patienten sollte Vardenafil mit einer Anfangsdosis von 5 mg begonnen werden. Die Einnahme von Vardenafil kann unabhängig vom Zeitpunkt der Einnahme von Tamsulosin oder retardiertem Alfuzosin erfolgen (vgl. «Eigenschaften/Wirkungen», Abschnitt «Sicherheitspharmakodynamik»). Bei anderen Alpha-Rezeptorenblockern sollten hingegen zur Einnahme von Vardenafil ein zeitlicher Abstand von 6 Stunden

eingehalten werden (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

## **Kontraindikationen**

Entsprechend der Wirkung einer Phosphodiesterase (PDE)-Hemmung auf den Stickstoffmonoxid/-cyclo-Guanosinmonophosphat-Stoffwechsel (vgl. «Eigenschaften/Wirkungen») können PDE-5-Inhibitoren den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) in jeder Darreichungsform kontraindiziert (vgl. «Interaktionen»).

Patienten sind eindringlich darauf hinzuweisen, dass sie illegal vertriebene Nitrate, die sog. «Poppers» (Amylnitrit) oder andere Nitrate auf keinen Fall während der Therapie mit Vardenafil einnehmen dürfen.

Die gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Inhibitoren wie Vardenafil mit Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC) wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (vgl. «Interaktionen» sowie «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion sollten generell nicht von Männern angewendet werden, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z.B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz [NYHA III oder IV]).

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit HIV Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir, Indinavir) ist kontraindiziert, da sie starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die gleichzeitige Gabe von Vardenafil mit den ebenfalls starken CYP3A4-Inhibitoren Itraconazol, und Voriconazol ist bei Patienten über 75 Jahre kontraindiziert.

Bei folgenden Untergruppen von Patienten wurde die Sicherheit von Vardenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert, bis weitere Daten vorliegen:

- schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh C),
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht,
- Hypotonie (RR <90/50 mmHg),
- Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate,
- instabile Angina pectoris,
- erblich bedingte degenerative Retinaerkrankungen wie Retinitis pigmentosa.
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Bevor eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird, sollten mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung die Diagnose einer erektilen Dysfunktion gestellt und zugrunde liegende Ursachen ermittelt werden.

Vor Beginn jeglicher Behandlung einer erektilen Dysfunktion sollten die behandelnden Ärzte den kardiovaskulären Status ihrer Patienten berücksichtigen, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko einhergeht (vgl. «Kontraindikationen»).

Es ist nicht bekannt, welcher Zeitabstand zur Einnahme von Vardenafil eingehalten werden muss, bevor – falls erforderlich – Nitrate sicher eingenommen werden können. Basierend auf dem pharmakokinetischen Profil einer 20 mg Einzeldosis, verabreicht an gesunde Probanden, liegen die Vardenafil-Plasmaspiegel 24 Stunden nach Verabreichung bei  $<2 \mu\text{g/ml}$  ( $C_{\text{max}}$  ungefähr  $20 \mu\text{g/l}$ ). Bei folgenden Patienten wurden 24 Stunden nach Verabreichung Vardenafil-Plasmaspiegel gefunden, die 2- bis 5-mal höher lagen als bei gesunden Probanden: bei gleichzeitiger Einnahme mässiger oder starker CYP3A4-Inhibitoren (Erythromycin, Voriconazol, Indinavir), bei Patienten mit Leberinsuffizienz (z.B. Zirrhose) und bei Patienten über 65 Jahren.

Obwohl die Vardenafil-Plasmaspiegel 24 Stunden nach Verabreichung viel niedriger liegen als die maximalen Plasmaspiegel, ist unbekannt, ob zu diesem Zeitpunkt Nitrate sicher verabreicht werden können. Der Patient ist vom verschreibenden Arzt entsprechend zu informieren (vgl. «Interaktionen» und «Kontraindikationen»).

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Itraconazol oder Voriconazol sollte vermieden werden, da bei der Kombination dieser Arzneimittel sehr hohe Plasmakonzentrationen von Vardenafil erreicht werden (bei Patienten älter als 75 Jahre ist eine solche Komedikation kontraindiziert). Dasselbe gilt auch für eine gleichzeitige hochdosierte Therapie mit Clarithromycin.

Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren wie Clarithromycin in üblichen Dosen oder Erythromycin ist eine Dosisanpassung von Vardenafil notwendig (vgl. «Interaktionen» und «Dosierung/Anwendung»).

Vardenafil besitzt vasodilatatorische Eigenschaften, die zu leichten und vorübergehenden Blutdrucksenkungen führen (vgl. «Eigenschaften/Wirkungen»). Patienten mit einer Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn, wie z.B. Aortenstenose oder idiopathischer hypertrophischer Subaortenstenose, können empfindlich gegenüber gefässerweiternden Substanzen einschliesslich PDE-5-Inhibitoren reagieren.

Bei Patienten mit Synkopen oder orthostatischer Hypotonie in den letzten 6 Monaten, bei Zustand nach lebensbedrohlichen Arrhythmien oder bei unkontrollierter arterieller Hypertonie (systolischer Ruhe-RR  $\geq 170 \text{ mmHg}$ ) wurde Vardenafil nicht untersucht. Die Anwendung von Vardenafil Filmtabletten wird daher bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Riociguat, ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC), bewirkt ebenso wie PDE-5-Inhibitoren Veränderungen des intrazellulären cGMP. Trotz unterschiedlichem Wirkmechanismus wirken beide Substanzklassen vasodilatatorisch. Wenn bei Kombination der beiden Wirkprinzipien der cGMP-Spiegel ansteigt, ist ein additiver Effekt auf den systemischen Blutdruck mit erhöhtem Risiko für eine symptomatische

Hypotonie zu erwarten (siehe auch «Interaktionen»). Vardenafil darf daher nicht zusammen mit Stimulatoren der sGC wie Riociguat angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Alpha-Rezeptorenblockern und Vardenafil kann bei einigen Patienten zu einer unerwünscht starken Blutdrucksenkung führen, da beide Arzneimittel gefässerweiternd wirken. Eine Begleitbehandlung mit Vardenafil sollte nur begonnen werden, wenn der Patient stabil auf die Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt ist. Bei diesen Patienten sollte Vardenafil mit einer Anfangsdosis von 5 mg begonnen werden. Darüber hinaus sollte Vardenafil nicht innerhalb von 6 Stunden nach Gabe des Alpha-Rezeptorenblockers eingenommen werden; hiervon ausgenommen sind die Alpha-Rezeptorenblocker Tamsulosin und (retardiertes) Alfuzosin, für die eine solche Vorsichtsmaßnahme nicht erforderlich sein sollte (vgl. «Eigenschaften/Wirkungen», Abschnitt «Sicherheitspharmakodynamik»). Bei Patienten, die bereits eine optimale Dosis Vardenafil einnehmen, sollte die Behandlung mit einem Alpha-Blocker in der niedrigsten Dosis begonnen werden.

Orale Einmalgaben von 10 mg und 80 mg Vardenafil führten im Mittel zu Verlängerungen des QTc Intervalls um 8 msec resp. 10 msec (vgl. «Eigenschaften/Wirkungen»). Bei Kombination von Vardenafil mit Substanzen, von welchen ebenfalls eine QT-verlängernde Wirkung bekannt ist, muss mit einer Verstärkung des Effektes auf die QT-Dauer gerechnet werden (vgl. «Eigenschaften/Wirkungen»). Vardenafil sollte – wie alle Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern können – bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren, wie zum Beispiel Hypokaliämie, angeborener QT Verlängerung, gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, Procainamid) oder der Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol) möglichst vermieden werden.

Im Zusammenhang mit der Einnahme von PDE-5-Inhibitoren (inklusive Vardenafil) wurde im Rahmen der Marktüberwachung über seltene Fälle von Störungen des Sehvermögens bis hin zur vollständigen Erblindung (vorübergehend oder permanent) berichtet, darunter auch über nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy; NAION). Die meisten, aber nicht alle der betroffenen Patienten, zeigten vorbestehende Risikofaktoren für die Entwicklung eines NAION wie tiefe Cup/Disc Ratio («crowded disc»), Diabetes, arterielle Hypertonie, Alter über 50, Koronarangiopathien, Hyperlipidämie oder Rauchen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann nicht bestimmt werden, ob die beobachteten Sehstörungen durch die Einnahme von PDE-5-Inhibitoren, durch vorbestehende Risikofaktoren bzw. Prädisposition der Betroffenen, durch eine Kombination all dieser Faktoren oder durch andere, noch unbekanntere Faktoren verursacht worden sind. Demzufolge sind Patienten darauf hinzuweisen, dass sie bei Auftreten eines plötzlichen Sehverlusts auf einem oder beiden Augen alle PDE-5-Hemmer, einschliesslich Vardenafil, sofort absetzen und sich in ärztliche Behandlung begeben müssen. Weiter sollte der Arzt bzw. die Ärztin in diesem Zusammenhang den Patienten auch darüber aufklären, dass Personen, bei denen eine NAION bereits an einem Auge aufgetreten ist, ein erhöhtes NAION-Risiko aufweisen. Zudem ist zu erörtern, inwiefern die Anwendung von Vasodilatoren wie z.B. PDE-5 Hemmern bei diesem Personenkreis zu unerwünschten Wirkungen führen könnte (vgl. «Unerwünschte Wirkungen»).

In-vitro-Studien an menschlichen Thrombozyten ergaben Hinweise darauf, dass Vardenafil allein keine antiaggregatorischen Eigenschaften zeigt, bei höheren Dosierungen (d.h. über dem therapeutischen Bereich) aber die antiaggregatorische Wirkung des Stickstoffmonoxid-Donators Nitroprussid-Natrium verstärkt.

Beim Menschen hat Vardenafil weder allein noch in Kombination mit Acetylsalicylsäure einen Effekt auf die Blutungszeit (siehe «Interaktionen»).

Es liegen keine Daten über die Unbedenklichkeit der Verabreichung von Vardenafil an Patienten mit Blutungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte Vardenafil diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft ist ein Anstieg der Vardenafil-Plasmakonzentrationen zu erwarten. Daher sollte diese Kombination vermieden werden (siehe «Interaktionen»).

Bei Patienten mit anatomischen Missbildungen des Penis (z.B. Angulation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa, Peyronie-Krankheit) oder für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z.B. Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie), sollte die medikamentöse Therapie einer erektilen Dysfunktion mit Vorsicht erfolgen.

Vardenafil wurde bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen nicht untersucht (Ausnahme: Patienten mit Rückenmarkverletzungen, vgl. «Eigenschaften/Wirkungen»). Dasselbe gilt für Patienten mit reduzierter Libido sowie für Patienten nach operativem Eingriff im Beckenbereich (ausgenommen nervenerhaltende Prostatektomie), Beckentrauma oder Radiotherapie im Beckenbereich.

Die Verträglichkeit der Maximaldosis von 20 mg kann bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) geringer sein (vgl. auch Rubriken «Dosierung/Anwendung» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer kombinierten Anwendung von Vardenafil Filmtabletten mit Vardenafil Schmelztabletten oder anderen Therapien der erektilen Dysfunktion wurde nicht untersucht. Daher dürfen derartige Kombinationen nicht verwendet werden.

## **Interaktionen**

### **Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Vardenafil**

Vardenafil wird hauptsächlich in der Leber durch das Cytochrom P450 (CYP) 3A4 mit geringer Beteiligung der CYP3A5- und CYP2C-Isoenzyme metabolisiert. Inhibitoren dieser Isoenzyme können daher die Vardenafil-Clearance vermindern.

### **Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren**

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (2-mal täglich 600 mg) und Vardenafil 5 mg führte zu einem 13-fachen Anstieg der Vardenafil-C<sub>max</sub> und einer 49-fachen Steigerung der Vardenafil-AUC<sub>0–24</sub>. Diese Interaktion ist eine Folge der Blockierung der hepatischen Metabolisierung von Vardenafil durch Ritonavir, eines hochpotenten CYP3A4-Inhibitors, der gleichzeitig CYP2C9 hemmt. Ritonavir verlängert die Halbwertszeit von Vardenafil signifikant auf 25.7 Stunden (vgl. «Kontraindikationen»).

Die gleichzeitige Gabe von Indinavir (3-mal täglich 800 mg), eines starken CYP3A4-Inhibitors, mit Vardenafil (10 mg) bewirkte eine 16-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 7-fache Steigerung der Vardenafil-C<sub>max</sub>. Nach 24 Stunden waren die Vardenafil-Plasmaspiegel wieder auf ungefähr 4% der maximalen Vardenafil-Plasmaspiegel (C<sub>max</sub>) gesunken (vgl. «Kontraindikationen»).

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) mit Vardenafil (5 mg) bewirkte eine 10fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 4fache Steigerung der Vardenafil-C<sub>max</sub> (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Obwohl spezifische Interaktionsstudien mit anderen CYP3A4-Inhibitoren nicht durchgeführt wurden, ist zu erwarten, dass eine solche Komedikation zu einem vergleichbaren Anstieg der Vardenafil-Plasmaspiegel führt wie jene mit Ketoconazol. Dies gilt beispielsweise für Itraconazol sowie für eine hochdosierte Therapie mit Clarithromycin (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin (3-mal täglich 500 mg), einem mässigen CYP3A4-Inhibitor, und Vardenafil (5 mg) wurde die systemische Vardenafil-AUC 4-fach und die Vardenafil-C<sub>max</sub> 3-fach gesteigert. Bei Komedikation mit Erythromycin kann daher eine Anpassung der Vardenafil-Dosis erforderlich sein (vgl. «Dosierung/Anwendung»). Dasselbe gilt auch für eine Clarithromycintherapie in niedriger bis normaler Dosierung.

Grapefruitsaft kann als schwacher Inhibitor des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand ebenfalls eine Steigerung der Vardenafil-Plasmaspiegel bewirken (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### **Andere Interaktionen**

Cimetidin (2-mal täglich 400 mg), ein unspezifischer Cytochrom-P450-Inhibitor, zeigte bei gleichzeitiger Gabe mit Vardenafil (20 mg) bei gesunden Probanden keinen Effekt auf die Vardenafil-AUC und -C<sub>max</sub>.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Induktoren (z.B. Barbituraten, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Rifampicin oder Johanniskrautpräparaten) ist eine Abnahme der Vardenafil-Plasmakonzentrationen zu erwarten.

Die Pharmakokinetik von Vardenafil (20 mg) wurde durch die gleichzeitige Gabe von Alkohol (mittlerer maximaler Blut-Alkoholspiegel von 73 mg/dl), Digoxin,



Glibenclamid, Ranitidin oder Warfarin sowie durch eine Einmalgabe von Antacida (Magnesiumhydroxid/Aluminiumhydroxid) nicht beeinflusst.

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht für alle Arzneimittel durchgeführt wurden, ergab die Analyse pharmakokinetischer Daten keine Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Vardenafil bei gleichzeitiger Gabe von Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmern, Betablockern, schwachen CYP3A4-Inhibitoren, Diuretika und bestimmten Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe und Metformin).  
Einfluss von Vardenafil auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Vardenafil ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A4 (geschätzter  $K_i$ -Wert = 14.9  $\mu\text{M}$ ). Da im empfohlenen Dosierungsbereich die maximalen Plasmaspiegel ungefähr bei 0.035  $\mu\text{M}$  liegen, scheint ein Einfluss auf die Clearance von CYP3A4-Substraten unwahrscheinlich zu sein.

Bei gleichzeitiger Gabe von Vardenafil (20 mg) mit Warfarin (25 mg), das durch CYP2C9 verstoffwechselt wird, oder Digoxin (0.375 mg), einem Substrat von p-Glykoprotein, fanden sich keine signifikanten Interaktionen.

Für Phenprocoumon oder Acenocoumarol liegen keine Daten über die gemeinsame Verwendung mit Vardenafil vor. Die Antikoagulation muss deshalb bei einer Komedikation mit Vardenafil engmaschig überwacht werden.

Die relative Bioverfügbarkeit von Glibenclamid (3.5 mg) wurde durch die gleichzeitige Gabe von Vardenafil (20 mg) nicht beeinflusst.

Es liegen keine Daten zu Interaktionen von Vardenafil mit nicht-spezifischen Phosphodiesterasehemmern wie Theophyllin oder Dipyridamol vor.

## **Pharmakodynamische Interaktionen**

### Nitrate

Vardenafil 20 mg verstärkte bei gesunden Probanden die blutdrucksenkende Wirkung von sublingual appliziertem Nitroglycerin (0.4 mg), wenn dieses 1 Stunde und 4 Stunden nach Einnahme von Vardenafil angewandt wurde. Wenn Nitroglycerin 24 Stunden nach einer Einmaldosis von 20 mg Vardenafil verabreicht wurde, war kein Effekt auf den Blutdruck zu beobachten. Keine Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von sublingual angewendetem Nitroglycerin (0.4 mg) wurde bei Einnahme von Vardenafil (10 mg) in unterschiedlichen Abständen (1–24 Stunden) vor der Gabe von Nitroglycerin beobachtet.

Es liegen keine ausreichenden Informationen über eine mögliche Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von Nitraten und Vardenafil bei Patienten vor, daher ist die gleichzeitige Gabe kontraindiziert (vgl. «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Nicorandil ist eine Kombination aus Kaliumkanal-Öffner und Nitrat. Aufgrund der Nitrat-Komponente kann es zu schwerwiegenden Interaktionen mit Vardenafil kommen.

### Riociguat

In Tiermodellen wurde eine additive Wirkung auf den Blutdruck beobachtet, wenn Riociguat, ein Stimulator der Guanylatcyclase, mit PDE5-Inhibitoren (Sildenafil oder Vardenafil) kombiniert wurde. Unter höheren Dosen traten in manchen Fällen überadditive Effekte auf den systemischen Blutdruck auf. Auch in klinischen Studien wurden additive hämodynamische Effekte beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit Riociguat ist daher kontraindiziert.

### Antihypertonika

In einer Studie erhielten Hypertoniker Vardenafil (20 mg) zusammen mit verzögert freisetzendem Nifedipin (30 mg oder 60 mg). Es zeigte sich eine zusätzliche Senkung des Blutdruckes in Rückenlage um systolisch 6 mmHg und diastolisch 5 mmHg, begleitet von einem Herzfrequenzanstieg um 4 Schläge/min.

Alpha-Rezeptorenblocker können bereits als Monotherapie zu einer ausgeprägten Blutdrucksenkung (einschliesslich orthostatischer Hypotonie und Synkopen) führen, welche durch Vardenafil noch verstärkt werden kann (vgl. «Dosierung/Anwendung», «Eigenschaften/Wirkungen»).

### Andere Arzneimittel

Die durch Acetylsalicylsäure (2-mal täglich 81 mg) bewirkte Verlängerung der Blutungszeit wurde durch Vardenafil (10 mg) nicht gesteigert.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vardenafil (20 mg) und Alkohol (mittlerer maximaler Blut-Alkoholspiegel von 73 mg/dl) wurden die Effekte von Alkohol auf Blutdruck und Herzfrequenz nicht verstärkt.

### Schwangerschaft/Stillzeit

Für die Behandlung von Frauen ist Vardenafil nicht indiziert.

Zu einer möglichen Übertragung von Vardenafil aus dem Sperma auf den Fötus liegen keine Daten vor. Bei gesunden Probanden war die Ausscheidung von Vardenafil und seinem Hauptmetaboliten in das Sperma jedoch vernachlässigbar gering (vgl. «Pharmakokinetik»).

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

Da in klinischen Studien mit Vardenafil über Schwindel und Sehstörungen berichtet wurde, sollen die Patienten darauf achten, wie sie auf die Einnahme von Vardenafil reagieren, bevor sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

## **Unerwünschte Wirkungen**

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Vardenafil wurde in insgesamt 59 klinischen Studien mit den Film- und Schmelztabletten an n= 17'748 Patienten untersucht. Häufigste unerwünschte Wirkungen waren dabei Kopfschmerzen und Flush. Die unerwünschten Wirkungen unterschieden sich nicht in relevanter Weise zwischen Film- und Schmelztabletten.

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen, welche in den klinischen Studien und nach der Markteinführung unter Anwendung von Vardenafil beobachtet wurden, nach Organsystem und Häufigkeit angegeben. Die Häufigkeiten sind dabei wie folgt definiert: Sehr häufig:  $\geq 1/10$ ; häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ; gelegentlich:  $\geq 1/1'000$  bis  $< 1/100$ ; selten:  $\geq 1/10'000$  bis  $< 1/1'000$ ; Häufigkeit nicht bekannt: basierend überwiegend auf Spontanmeldungen aus der Marktüberwachung, genaue Häufigkeit kann daher nicht abgeschätzt werden.

Von den bei  $< 0.1\%$  der Patienten beschriebenen unerwünschten Wirkungen sind nur solche aufgeführt, die wegen einer möglichen Beziehung zu schwerwiegenden Erkrankungen oder wegen anderweitiger klinischer Relevanz besonders beachtet werden müssen.

### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Ödeme, Angioödem (einschliesslich Larynxödem).

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen.

### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen (11.4%).

Häufig: Schwindel.

Gelegentlich: Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Parästhesien, Dysästhesien.

Selten: Synkope, Krampfanfälle, transiente Amnesie.

### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen (einschliesslich erhöhter Lichtempfindlichkeit), okuläre Hyperämie, Störungen des Farbensehens, Augenschmerzen und andere Augenbeschwerden.

Selten: Konjunktivitis, Anstieg des Augeninnendrucks.

Häufigkeit nicht bekannt: Nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Häufigkeit nicht bekannt: plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit.

Es liegen Einzelmeldungen über ein- oder beidseitige Hörminderungen bis hin zur (irreversiblen) Taubheit, teilweise zusammen mit Tinnitus und/oder Schwindel, vor. Ob diese in einem kausalen Zusammenhang mit der Einnahme von Vardenafil stehen, ist nicht geklärt.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie.

Selten: Angina pectoris, Myokardischämie, ventrikuläre Tachyarrhythmien.

In zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Vardenafil und sexueller Aktivität wurde über Einzelfälle von Myokardinfarkt berichtet. Es ist nicht bekannt, ob das Auftreten eines Myokardinfarktes direkt mit Vardenafil oder sexueller Aktivität, mit der zugrunde liegenden Herz-Kreislauf-Erkrankung des Patienten oder einer Kombination dieser Faktoren zusammenhängt. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme eines anderen PDE-5-Hemmers wurde darüber hinaus auch über ventrikuläre Arrhythmien, plötzlichen Herztod, transitorische ischämische Attacken und Hirnblutungen berichtet.

Gefässerkrankungen

Häufig: Vasodilatation.

Gelegentlich: Hypotonie (inkl. orthostatische Hypotonie), Hypertonie.  
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Schwellung der Nasenschleimhaut.

Gelegentlich: Epistaxis, Sinusitis, Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Dyspepsie.

Gelegentlich: Übelkeit, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, gastroösophagealer Reflux, Gastritis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Transaminasenanstieg.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Erythem, Exanthem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Rückenschmerzen, Anstieg der Kreatinphosphokinase, Myalgie, Zunahme des Muskeltonus, Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Zunahme von Erektionen.

Selten: Priapismus.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein.

Selten: Brustschmerzen.

Unter der 20 mg Dosierung traten bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) häufiger Kopfschmerzen (16.2% versus 11.8%) und Schwindel (3.7% versus 0.7%) auf als bei jüngeren Patienten ( $< 65$  Jahre).

## **Überdosierung**

In Studien an gesunden Probanden wurden Einmaldosen bis zu 120 mg pro Tag verabreicht. Die Einnahme von Einzeldosen bis zu 80 mg und Mehrfachdosen bis zu 40 mg (1-mal täglich über vier Wochen) wurde ohne schwerwiegende Nebenwirkungen vertragen.

Bei Einnahme von Vardenafil in höherer Dosis und häufiger als empfohlen (2-mal täglich 40 mg) wurde über starke Rückenschmerzen berichtet. Dies war nicht verbunden mit toxischen Wirkungen auf Muskeln oder Nervensystem.

In Fällen einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen supportiven Massnahmen eingeleitet werden. Da Vardenafil in hohem Masse an Plasmaproteine gebunden ist und nicht wesentlich renal eliminiert wird, ist durch Dialyse keine Beschleunigung der Clearance zu erwarten.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: G04BE09

Vardenafil ist eine orale Behandlung zur Verbesserung der erektilen Funktion bei Männern mit erektiler Dysfunktion. Liegt eine sexuelle Stimulation vor, wird die gestörte Erektionsfähigkeit durch eine Steigerung des Bluteinstroms in den Penis wiederhergestellt.

Die Erektion des Penis basiert auf einem hämodynamischen Prozess durch Relaxation der glatten Muskulatur im Corpus cavernosum und den angrenzenden Arteriolen. Während der sexuellen Stimulation erfolgt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) an den Nervenenden im Corpus cavernosum. Stickstoffmonoxid aktiviert das Enzym Guanylatcyclase, was zu erhöhten Spiegeln an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) im Corpus cavernosum führt. Hierdurch kommt es zu einer Relaxation der glatten Muskulatur im Corpus cavernosum, wodurch ein gesteigerter Bluteinstrom in den Penis ermöglicht wird. Der cGMP-Spiegel wird über die Syntheserate durch Guanylatcyclase und über die Abbaurate durch cGMP-hydrolysierende Phosphodiesterasen (PDEs) geregelt.

Vardenafil ist ein wirksamer und selektiver Hemmstoff der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5), der wichtigsten PDE im menschlichen Corpus cavernosum. Vardenafil verstärkt den Effekt des endogenen Stickstoffmonoxids im Corpus cavernosum, indem es PDE-5 hemmt. Wenn als Reaktion auf sexuelle Stimulation Stickstoffmonoxid freigesetzt wird, bewirkt die PDE-5-Hemmung durch Vardenafil erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus cavernosum. Daher ist eine sexuelle Stimulation nötig, damit Vardenafil den erwünschten therapeutischen Effekt entwickeln kann.

In-vitro-Studien zeigten, dass Vardenafil stärker auf PDE-5 wirkt als auf andere bekannte Phosphodiesterasen (>15-fach gegenüber PDE-6, >130-fach gegenüber PDE-1, >300-fach gegenüber PDE-11 und >1000-fach gegenüber PDE-2, PDE-3, PDE-4, PDE-7, PDE-8, PDE-9 und PDE-10).

Eine Untersuchung mittels Penis-Plethysmographie (RigiScan®) zeigte, dass bereits 15 Minuten nach Einnahme von 20 mg Vardenafil bei manchen Patienten für einen Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen (60%ige Rigidität an der Penisschwanzwurzel, gemessen mit RigiScan®) erreicht wurden. Generell wurde die Wirkung von Vardenafil im Vergleich zu Placebo innerhalb von 25 Minuten nach Einnahme statistisch signifikant.

#### Klinische Studien

Vardenafil wurde in klinischen Studien an mehr als 17'000 Patienten mit erektiler Dysfunktion (ED) im Alter von 18–89 Jahren, von denen viele multiple Begleiterkrankungen aufwiesen, verabreicht. Mehr als 2500 Patienten wurden 6 Monate oder länger mit Vardenafil behandelt. Von diesen wurden mehr als 900 ein Jahr oder länger therapiert. Die folgenden Patientengruppen waren vertreten: Ältere (≥65 Jahre) (22%), Patienten mit Bluthochdruck (35%), mit Diabetes mellitus (29%), mit koronarer Herzkrankheit und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (7%), mit chronischen Lungenerkrankungen (5%), mit Hyperlipidämie (22%), mit Depressionen (5%) und nach radikaler Prostatektomie (9%). Die folgenden Gruppen waren nur unzureichend vertreten: Ältere über 75 Jahre (2,4%) und Patienten mit bestimmten Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es wurden keine Studien durchgeführt bei Patienten nach Beckenoperation (ausgenommen nervenerhaltender Prostatektomie), Beckentrauma oder Radiotherapie, Patienten mit ZNS-Erkrankungen (mit Ausnahme von Rückenmarkverletzungen, siehe unten), stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion oder anatomischen Missbildungen des Penis sowie bei Patienten mit reduzierter Libido.

In allen relevanten Studien führte die Behandlung mit Vardenafil zu einer Verbesserung der erektilen Funktion im Vergleich zur Behandlung mit Placebo.

In Studien mit fixer Dosierung und einer Behandlungsdauer von 3 Monaten in einer umfangreichen Population von Männern mit erektiler Dysfunktion berichteten 68% der mit 5 mg behandelten Männer, 76% der mit 10 mg behandelten Männer und 80% der mit 20 mg behandelten Männer über eine erfolgreiche Penetration (SEP 2) verglichen mit 49% unter Placebogabe. In dieser ausgedehnten Population wurde die Fähigkeit zum Aufrechterhalten der Erektion (SEP 3) mit 53% (5 mg), 63% (10 mg) und 65% (20 mg) im Vergleich zu 29% unter Placebo angegeben.

Die Wirksamkeit von Vardenafil war unabhängig von der Ursache der erektilen Dysfunktion (organisch, psychogen, gemischt) nachweisbar und in den Subgruppen mit Begleiterkrankungen (s.o.) jener in der Gesamtpopulation vergleichbar.

In einer klinischen Studie an Patienten mit Diabetes mellitus verbesserte Vardenafil bei einer Dosierung von 10 mg bzw. 20 mg die erektile Funktion, die Fähigkeit einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen (aufrechtzuerhalten) wurde nach dreimonatiger Behandlungsdauer unter 10 mg Vardenafil von 61% (49%), unter 20 mg Vardenafil von 64% (54%) der Patienten erreicht verglichen mit 36% (23%) unter Placebo.

In einer klinischen Studie an Patienten nach Prostatektomie verbesserte Vardenafil in einer Dosierung von 10 mg bzw. 20 mg im Vergleich zu Placebo signifikant die erektile Funktion, die Fähigkeit einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lange anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität. Die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen (aufrechtzuerhalten), wurde nach dreimonatiger Behandlungsdauer unter 10 mg Vardenafil von 47% (37%), unter 20 mg Vardenafil von 48% (34%) der Patienten erreicht verglichen mit 22% (10%) unter Placebo.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vardenafil wurden in Langzeitstudien bestätigt.

Eine verbesserte Wirkung der 20 mg Dosis im Vergleich zu 10 mg wurde vor allem bei Patienten mit schwerer Funktionsstörung und bereits mehr als 3 Jahren bestehender Erkrankung beobachtet.

In einer klinischen Studie mit flexibler Dosierung bei Patienten mit Rückenmarkverletzungen verbesserte Vardenafil die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Zahl der Patienten, die eine normale erektile Funktion (IIEF-Domain-Score  $\geq 26$ ) wiedererlangten, betrug 53% nach Vardenafil-Behandlung, verglichen mit 9% unter Placebo. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer 76% bzw. 59% unter Vardenafil, verglichen mit 41% bzw. 22% unter Placebo.

Sicherheitspharmakodynamik

Blutdruck

Vardenafil bewirkt eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung, die in der Mehrzahl der Fälle klinisch nicht relevant ist. Im Vergleich zu Placebo betrug die mittlere maximale Senkung des systolischen Blutdrucks in Rückenlage nach Gabe von 20 mg Vardenafil 6.9 mmHg und nach Gabe von 40 mg Vardenafil 4.3 mmHg. Orale Einmal- sowie Mehrfachgaben von bis zu 40 mg Vardenafil führten nicht zu klinisch relevanten EKG-Veränderungen.

## QT-Intervall

In einer doppelblinden, randomisierten Crossover-Studie an 59 gesunden Männern wurde die Wirkung einer Einmalgabe von Vardenafil (10 mg und 80 mg), Sildenafil (50 mg und 400 mg) und Placebo auf das QT-Intervall untersucht. Moxifloxacin (400 mg) wurde als aktive Kontrolle eingesetzt. Die Wirkung auf das QT-Intervall wurde 1 Stunde nach der Einnahme bestimmt (mittlere Tmax für Vardenafil). Die Ergebnisse zeigten 1 Stunde nach Einnahme (Tmax) von 10 mg bzw. 80 mg Vardenafil im Vergleich zu Placebo eine QT-Verlängerung um 8 msec (90% KI: 6–9) bzw. 10 msec (90% KI: 8–11). Nach Anwendung der individuellen Korrekturformel lag kein Wert ausserhalb der Grenzen.

In einer weiteren Studie an 44 gesunden Probanden wurde eine Einzeldosis von 10 mg Vardenafil zusammen mit 400 mg Gatifloxacin verabreicht. Vardenafil hatte einen vergleichbaren Effekt auf das QT-Intervall wie Gatifloxacin. In Kombination mit Gatifloxacin zeigte Vardenafil einen additiven Effekt auf die nach Fridericia korrigierte QTc-Dauer. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt (vgl. «Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen»).

## Kombination mit Antihypertonika

In zwei Studien an jeweils n= 30 gesunden Probanden wurde nach forcierter Titration von Tamsulosin oder Terazosin Vardenafil in einer Dosis von 10 oder 20 mg verabreicht. Die kombinierte Gabe führte zu einer Hypotonie, welche in einigen Fällen symptomatisch war. Bei Komedikation mit Terazosin wurde eine Hypotonie häufiger bei gleichzeitiger Gabe der beiden Substanzen beobachtet, als wenn ein Zeitintervall von 6 Stunden zwischen der Gabe lag.

In zwei Studien an n= 22 bzw. 41 Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH), welche stabil auf eine Tamsulosin- oder Terazosintherapie eingestellt waren, wurde Vardenafil verabreicht. Die Studien lieferten folgende Befunde:

- Wurde Vardenafil in einer Dosierung von 5, 10 oder 20 mg zusammen mit 0.4 mg Tamsulosin verabreicht, trat keine symptomatische Blutdrucksenkung auf. 2 von 21 Tamsulosin behandelten Patienten wiesen vorübergehend einen systolischen Blutdruck (im Stehen) von <85 mmHG auf.
- Wurde Vardenafil in einer Dosierung von 5 mg gleichzeitig mit Terazosin 5 mg oder 10 mg verabreicht, kam es bei 1 von 21 Patienten zu einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie. Hingegen wurde in dieser Studie keine Hypotonie beobachtet, wenn zwischen der Einnahme der beiden Arzneimittel ein Zeitintervall von 6 Stunden eingehalten wurde.



In einer weiteren Studie wurde die pharmakodynamische Interaktion zwischen Vardenafil und dem Alpha-Rezeptorenblocker Alfuzosin untersucht. Bei n= 22 Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, welche stabil auf eine Alfuzosintherapie eingestellt waren, wurde eine Dosis von 5 oder 10 mg Vardenafil jeweils vier Stunden nach Einnahme von 10 mg retardiertem Alfuzosin appliziert.

Unter 5 bzw. 10 mg Vardenafil wurde bei jeweils einem Patienten eine Senkung des systolischen Blutdrucks im Stehen um >30 mmHg gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Unter Vardenafil berichteten 14%, unter Placebo 5% der Patienten über Schwindel. Symptomatische orthostatische Hypotonien oder Synkopen wurden nicht beobachtet. Daten zur 20 mg-Dosisstärke von Vardenafil sowie zur Gabe zusammen mit nichtretardiertem Alfuzosin liegen nicht vor.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist die Einhaltung eines Zeitabstandes zwischen der Einnahme von Vardenafil und retardiertem Alfuzosin vermutlich nicht erforderlich.

#### Visuelle Störungen

In einer Studie zur Untersuchung des Sehvermögens unter der doppelten empfohlenen Maximaldosis von Vardenafil traten eine Stunde nach der Einnahme bei einigen Patienten leichte und vorübergehende Beeinträchtigungen des Farbunterscheidungsvermögens im Blau/Grün- und Purpur-Bereich auf. Diese Beeinträchtigungen besserten sich nach 6 Stunden und waren nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar. Die Mehrzahl der Patienten empfand subjektiv keine Veränderung des Sehvermögens.

### **Pharmakokinetik**

#### **Absorption**

Vardenafil wird schnell resorbiert. In 90% der Fälle werden nach oraler Gabe von Vardenafil Filmtabletten im nüchternen Zustand die maximalen Plasmaspiegel innerhalb von 30–120 Minuten erreicht (Mittel: 60 Minuten). Bei einigen Männern wurden bereits nach 15 Minuten maximale Plasmaspiegel beobachtet. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 15%. Nach oraler Einnahme von Vardenafil nehmen AUC und C<sub>max</sub> fast dosisproportional über den empfohlenen Dosisbereich (5 bis 20 mg) zu.

Nach Einnahme von Vardenafil Filmtabletten nach einer Mahlzeit mit einem Fettgehalt von 30% blieben im Vergleich zur Nüchterneinnahme C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub> und AUC unverändert. Bei Einnahme von Vardenafil zusammen mit einer sehr fettreichen Mahlzeit (Fettgehalt 57%) war die Resorptionsgeschwindigkeit hingegen reduziert, die t<sub>max</sub> verlängerte sich im Mittel um 1 Stunde, die C<sub>max</sub> war um durchschnittlich 20% vermindert. Die AUC wurde nicht beeinflusst.

#### **Distribution**

Das mittlere Verteilungsvolumen von Vardenafil im Steady State (V<sub>ss</sub>) beträgt 208 l, was auf eine Verteilung in die Gewebe hinweist. Vardenafil und sein wichtigster im Blutkreislauf zirkulierender Metabolit (M1) sind beide stark an Plasmaproteine

gebunden (zu rund 95% für Vardenafil oder M1). Die Proteinbindung ist sowohl für Vardenafil als auch für M1 unabhängig von der Gesamtkonzentration des Arzneimittels.

Bei gesunden Probanden wurde 90 Minuten nach Applikation von Vardenafil weniger als 0.00012% der verabreichten Menge im Sperma gefunden.

## **Metabolismus**

Vardenafil wird überwiegend in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert sowie in geringem Umfang durch CYP3A5 und CYP2C9.

Der wichtigste zirkulierende Metabolit (M1) entsteht aus einer Deethylierung von Vardenafil und unterliegt einer weiteren Metabolisierung zu M4 und M5 mit einer Plasmahalbwertszeit von etwa 4 Stunden. Alle 3 Metaboliten sind aktiv. Anteile von M1 finden sich als Glukoronid im Blutkreislauf. Das Profil der Phosphodiesterase-Selektivität des Metaboliten M1 ist ähnlich jenem von Vardenafil und weist in vitro eine Hemmwirkung für PDE-5 auf, die rund 28% derjenigen von Vardenafil ausmacht.

## **Elimination**

Die Gesamtkörperclearance von Vardenafil beträgt 56 l/h, die terminale Halbwertszeit 4 bis 5 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten M1 beträgt 3–5 Stunden. Nach oraler Applikation wird Vardenafil nach Metabolisierung fast ausschliesslich über die Fäzes (rund 91–95% der verabreichten Dosis) und in geringerem Mass renal (rund 2–6% der verabreichten Dosis) ausgeschieden.

## **Kinetik spezieller Patientengruppen**

### **Ältere Patienten**

Gesunde ältere Probanden ( $\geq 65$  Jahre) zeigten im Vergleich zu jüngeren Probanden (18–45 Jahre) eine herabgesetzte hepatische Vardenafil-Clearance. Ältere Männer zeigten durchschnittlich eine um 52% höhere AUC und eine um 34% höhere  $C_{max}$  als jüngere Männer.

### **Niereninsuffizienz**

Bei leichter bis mässiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance = 30–80 ml/min) war die Pharmakokinetik von Vardenafil vergleichbar jener bei normaler Nierenfunktion. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) waren verglichen mit Probanden mit normaler Nierenfunktion die mittlere AUC um 21% erhöht und die mittlere  $C_{max}$  um 23% erniedrigt. Es wurde keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Kreatinin-Clearance und der Vardenafil-Exposition (AUC und  $C_{max}$ ) beobachtet (vgl. «Dosierung/Anwendung»).

Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei dialysepflichtigen Patienten wurde nicht untersucht (vgl. «Kontraindikationen»).

## Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mässiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A und B) war die Clearance von Vardenafil proportional zum Grad der Leberfunktionsstörung herabgesetzt.

Im Vergleich mit gesunden Probanden waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) die mittlere AUC und Cmax von Vardenafil um 17% bzw. 22% erhöht.

Im Vergleich mit gesunden Probanden waren bei Patienten mit mässigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B) die mittlere AUC um das 2.6-Fache und Cmax von Vardenafil um das 2.3-Fache erhöht.

Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde nicht untersucht (vgl. «Kontraindikationen»).

## Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum karzinogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## Sonstige Hinweise

### Haltbarkeit

Das Arzneimittel soll nur bis zu dem mit «EXP» bezeichneten Verfalldatum verwendet werden.

### Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

### Stand der Information

Juni 2016.