

15

| | |
|----------------------------------|---|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към | разрешение за употреба № 14830/13.11.06 |
| 706/07.11.06 | ММТ |

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 20 mg
Левитра 20 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg vardenafil (като hydrochloride trihydrate).
За помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Кръгли оранжеви таблетки, означени с напречен надпис Bayer от едната страна и 20 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Лечение на еректилна дисфункция, която се изразява в невъзможност да се постигне или поддържа ерекция на пениса, необходима за успешен полов акт.

За да бъде ефективна Levitra е необходимо сексуално стимулиране.

Levitra не е показана за употреба от жени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорална употреба.

Възрастни мъже

Препоръчаната доза е 10 mg, приета според нуждите приблизително 25 до 60 минути преди сексуална активност. Въз основа на ефикасността и поносимостта дозата може да се повиши до 20 mg или да се намали до 5 mg. Максималната препоръчвана доза е 20 mg. Препоръчаната максимална честота на приложение е един път дневно. Levitra може да се приема с или без храна. Началото на действие може да бъде забавено, ако се приема с храна с високо съдържание на мазнини (вижте точка 5.2).

Мъже в напреднала възраст

Тъй като клирънсът на vardenafil е намален при пациенти в напреднала възраст (вижте точка 5.2), трябва да се започне с начална доза от 5 mg. Дозата може да бъде повишена до 10 mg и 20 mg въз основа на ефикасността и поносимостта.

Деца и подрастващи

Levitra е противопоказан при деца под 18-годишна възраст.



Употреба при пациенти с увредена чернодробна функция

Начална доза от 5 mg трябва да се прилага при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A-B). Въз основа на поносимостта и ефикасността дозата в последствие може да бъде повишена. Максималната препоръчвана доза при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B) е 10 mg (вижте точка 4.3 и 5.2).

Употреба при пациенти с увредена бъбречна функция

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) е необходимо да се приложи начална доза от 5 mg. Въз основа на поносимостта и ефикасността дозата може да бъде повишена до 10 mg и 20 mg.

Употреба при пациенти, употребяващи други лекарства

Дозата на vardenafil не трябва да превишава 5 mg, когато се използва в комбинация с СУР 3 А4 инхибитора еритромицин (вижте точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Едновременното приложение на vardenafil с нитрати или лекарства, освобождаващи азотен оксид (като амил нитрит) под всякаква форма е противопоказано (вижте точка 4.5 и 5.1).

Лекарствата за лечение на еректилната дисфункция по правило не трябва да се използват при мъже, при които не се препоръчва сексуална активност (например пациенти с тежки сърдечно-съдови нарушения, като нестабилна стенокардия или тежка сърдечна недостатъчност [New York Heart Association III или IV]).

Безопасността на vardenafil не е проучвана при следните групи пациенти и следователно неговата употреба е противопоказана, докато не се получи допълнителна информация: тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh C), краен стадий на бъбречно заболяване, което налага диализа, хипотензия (кръвно налягане < 90/50 mm Hg), анамнестични данни за прекаран скоро инсулт или миокарден инфаркт (през последните 6 месеца), нестабилна стенокардия и известни вродени дегенеративни нарушения на ретината, като retinitis pigmentosa.

Едновременната употреба на vardenafil с мощни СУР 3А4 инхибитори кетоконазол и итраконазол (орална форма) е противопоказана при мъже над 75 години.

Едновременното използване на vardenafil с HIV протеазни инхибитори като ритонавир и индинавир е противопоказано, тъй като те са много силни инхибитори на СУР3А4 (вижте точка 4.5).

Свръхчувствителност към vardenafil или към някоя от помощните съставки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Преди да се започне лечение с лекарството е необходимо да се снесе анамнеза и да се извърши клиничен преглед, за да се диагностицира еректилната дисфункция и се определят потенциалните причини за заболяването.

Преди да се започне лечение на еректилна дисфункция, лекарите трябва да вземат под внимание сърдечно-съдовия статус на техните пациенти, тъй като съществува риск от страна на сърцето, свързан със сексуалната активност (вижте точка 4.3). Vardenafil притежава съдоразширяващи свойства, които водят до леко и преходно понижаване на кръвното налягане (вижте точка 5.1). Пациенти с левокамерна обструкция на кръвния ток, напр. аортна стеноза и идиопатична хипертрофична субаортна стеноза, могат да са чувствителни към действието на вазодилатори, включително фосфодиестеразни инхибитори тип 5.

Лекарствата за лечение на еректилна дисфункция трябва да се използват внимателно при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза, или болест на Peyronie), или при пациенти, които имат състояния, предразполагащи към приапизъм (като сърповидноклетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Безопасността и ефикасността на комбинацията vardenafil с друго лечение на еректилната дисфункция не е проучвана. Следователно не се препоръчва използването на такива комбинации.

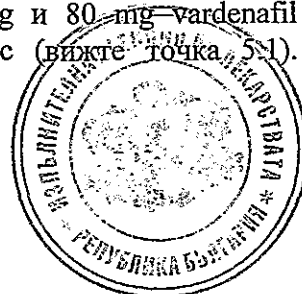
Едновременното използване на алфа-блокери и vardenafil може да доведе до симптоматична хипотензия при някои пациенти вследствие на вазодилаторните ефекти на двете лекарства. Едновременно лечение с vardenafil трябва да започне само, ако пациентът е стабилизирано лечението с алфа-блокери. При тези пациенти, които са стабилни с лечение с алфа-блокери, vardenafil трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза от 5 mg. Vardenafil може да се приема по всяко време с тамсулозин. С другите алфа-блокери е необходимо разделяне на дозите във времето, когато vardenafil се прилага едновременно (вижте точка 4.5). При тези пациенти, които вече вземат оптималната доза vardenafil, лечението с алфа-блокери трябва да започне с най-ниска доза. Постепенното повишаване на дозата алфа-блокери може да бъде свързано с по-нататъшно понижаване на кръвното налягане при пациенти, приемащи vardenafil.

Едновременната употреба на vardenafil с мощни СYP3A4 инхибитори като итраконазол и кетоконазол (орална форма) трябва да се избягва, тъй като се получават много високи плазмени концентрации на vardenafil, ако лекарствата се комбинират (вижте точка 4.5 и 4.3).

Може да бъде необходима корекция на дозата на vardenafil, ако едновременно се прилага с СYP3A4 инхибитори, еритромицин (вижте точка 4.5 и 4.2).

Едновременният прием на сок от грейпфрут се очаква да повиши плазмените концентрации на vardenafil. Комбинацията трябва да се избягва (вижте точка 4.5).

Доказано е, че еднократната орална доза от 10 mg и 80 mg vardenafil удължава QT интервала съответно с 8 и 10 msec (вижте точка 5.1).



Клиничното значение на този факт не е известно и не може да се отнесе за всички пациенти, при всички обстоятелства, тъй като зависи от индивидуалните рискови фактори и възприемчивостта в даден момент и при всеки отделен пациент. Лекарствата, които удължават QT интервала, включително vardenafil, е най-добре да се избягват при пациенти с рискови фактори, например: хипокалиемия, вродено удължаване на QT интервал, едновременно приложение на антиаритмични лекарства клас 1a (напр. хинидин и прокаинамид), или клас III (напр. амиодарон и соталол).

Употребата на PDE5 инхибитори не се препоръчва при пациенти с предшествващи епизоди на не-артеритна предна исхемична оптична невропатия (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION).

Не е проучвано приложението на vardenafil при пациенти с увреждане на гръбначния стълб или други болести на ЦНС, понижено либидо и при пациенти, претърпели операции на таза (с изключение на щадяща нерва простатектомия), травма на таза и лъчетерапия.

In vitro проучванията с човешки тромбоцити показват, че vardenafil не притежава антиагрегационен ефект, но при високи концентрации (многократно превишаващи терапевтичните), vardenafil потенцира антиагрегационния ефект на натриевия нитропрусид, донор на азотен окис. При хора vardenafil не влияе върху времето на кървене, самостоятелно или в комбинация с ацетилсалициловата киселина (вижте точка 4.5). Няма налична информация за безопасността след приложение на vardenafil при пациенти с нарушения в кръвосъсирването или активна язвена болест. Следователно vardenafil трябва да се прилага при тези пациенти само след внимателна преценка на отношението полза/риск.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарствени продукти върху vardenafil

In vitro проучвания:

Vardenafil се метаболизира предимно чрез чернодробните ензими цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известен принос на изоформите CYP3A5 и CYP2C8. Следователно инхибиторите на тези ензими могат да намалят клирънса на vardenafil.

In vivo проучвания:

Едновременното приложение на HIV протеазният инхибитор индинавир (800 mg три пъти дневно), мощен CYP3A4 инхибитор, с vardenafil (10 mg), е довело до 16-кратно повишаване на vardenafil AUC и 7-кратно повишаване в C_{max} на vardenafil. На 24-тия час плазмените нива на vardenafil са понижени приблизително 4% от максималното плазмено ниво на vardenafil (C_{max}).

Едновременното приложение на vardenafil с ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 13-кратно повишаване на C_{max} на vardenafil и 49-кратно повишаване на AUC_{0-24} на vardenafil, когато се прилага едновременно с vardenafil 5 mg. Взаимодействието е следствие на блокирането на чернодробния метаболизъм на Levitra от ритонавир, високоактивен CYP3A4



инхибитор, който също инхибира CYP2C9. Ритонавир значително удължава времето на полуелиминиране на Levitra до 25,7 часа (вижте точка 4.3).

Едновременното приложение на кетоконазол (200 mg), мощен CYP3A4 инхибитор, с vardenafil (5 mg) е довело до 10-кратно повишаване на AUC на vardenafil и 4-кратно повишаване на C_{max} на vardenafil (вижте точка 4.4).

Въпреки че специфични проучвания върху взаимодействието не са проведени, при едновременното използване на мощни CYP3A4 инхибитори (като итраконазол) може да се очаква получаване на плазмени нива на vardenafil, сравними с тези, получени с кетоконазол. Едновременната употреба на vardenafil с мощни CYP3A4 инхибитори като итраконазол и кетоконазол (орална форма) трябва да се избягва (вижте точка 4,3 и 4,4). При възрастни мъже над 75-годишна възраст едновременното използване на vardenafil с итраконазол или кетоконазол е противопоказано (вижте точка 4.3).

Едновременното приложение на еритромицин (500 mg три пъти дневно), мощен CYP3A4 инхибитор с vardenafil (5 mg), е довело до 4-кратно повишаване на AUC на vardenafil и 3-кратно повишаване в C_{max} на vardenafil. Когато се използва в комбинация с еритромицин е необходимо дозата на vardenafil да се коригира (вижте точка 4.2 и 4.4). Циметидин (400 mg два пъти дневно), неспецифичен цитохром P450 инхибитор, няма влияние върху AUC и C_{max} на vardenafil, когато се прилага едновременно с vardenafil (20 mg) при здрави доброволци.

Сокът от грейпфрут, като слаб инхибитор на метаболизма на CYP3A4 в чревната стена, може да доведе до умерено повишаване на плазмените нива на vardenafil (вижте точка 4.4).

Фармакокинетиката на vardenafil (20 mg) не се повлиява от едновременното приложение с H₂-антагониста ранитидин (150 mg два пъти дневно), дигоксин, варфарин, глибенкламид, алкохол (средно максимално алкохолно съдържание в кръвта от 73 mg/dl) или еднократни дози от антиацид (магнезиум хидроксид/алуминиум хидроксид).

Въпреки че специфични проучвания върху взаимодействието не са били проведени за всички лекарствени продукти, популационният фармакокинетичен анализ показва липсата на влияние на фармакокинетиката на vardenafil от следните лекарства приети съвместно: ацетилсалицилова киселина, ACE-инхибитори, бета-блокери, слаби CYP3A4 инхибитори, диуретици и лекарства за лечение на диабет (сулфанилурейя и метформин).

Влияние на vardenafil върху другите лекарствени продукти

Няма данни за взаимодействието на vardenafil и неспецифични фосфодиестеразни инхибитори като теофилин или дипиридамол.

In vivo проучвания:

В проучване на 18 здрави доброволци мъже не е наблюдавано потенциране на понижаващия ефект върху кръвното налягане на сублингвално приложен нитроглицерин (0,4 mg), когато vardenafil (10 mg) е приложен на различни



интервали от време (от 1 час до 24 часа) преди да се приеме дозата нитроглицерин. Vardenafil 20 mg потенцира хипотензивния ефект на сублингвалния нитроглицерин (0,4 mg), взет 1 или 4 часа след приложението на vardenafil при здрави лица на средна възраст. Не е наблюдаван ефект върху кръвното налягане, когато нитроглицерин е приет 24 часа след приложението на еднократна доза vardenafil 20 mg. Няма информация за възможно потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите от vardenafil при пациенти и следователно едновременното използване е противопоказано (вижте точка 4.3).

Тъй като монотерапията с алфа-блокери може да причини изразено понижаване на кръвното налягане, специално ортостатична хипотензия и синкоп, проведени са проучвания върху взаимодействието с vardenafil. В две проучвания на взаимодействието при здрави нормотензивни доброволци след форсирана титрация с алфа-блокери тамсулозин или terazоцин, с високи дози над 14 дни или по-малко, е докладвана хипотензия (в някои случаи симптоматична) в значителен брой лица след едновременно приложение на vardenafil. Сред лицата лекувани с terazоцин е наблюдавана по-често хипотензия (систолично кръвно налягане в изправено положение под 85 mm Hg), когато vardenafil и terazоцин са прилагани едновременно за едновременно постигане на Spax, в сравнение със случаите, когато дозирането е приложено да раздели Spax с 6-часов интервал от време. Тези проучвания са проведени със здрави доброволци след засилена титриране на алфа-блокери с високи дози (лицата не са били стабилни с лечението с алфа-блокери), тези проучвания може да имат ограничено клинично значение. Проведени са проучванията на взаимодействието с vardenafil при пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия на стабилна терапия с тамсулозин или terazоцин. Когато vardenafil е прилаган в дози 5, 10 или 20 mg при стабилна терапия с тамсулозин, няма клинично значима редукция на максималните стойности на кръвното налягане. Когато vardenafil 5 mg е приеман едновременно с тамсулозин 0,4 mg, двама от 21 пациенти са били със систолично налягане в изправено положение по-ниско от 85 mmHg. Когато vardenafil 5 mg е прилаган с интервал от 6 часа между дозите със тамсулозин, двама от 21 пациенти са били със систолично налягане в изправено положение по-ниско от 85 mmHg. При последващо проучване при пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия, когато vardenafil 10 и 20 mg са приложени едновременно с тамсулозин 0,4 или 0,8 mg, няма случаи на систолично налягане в изправено положение по-ниско от 85 mmHg. Когато vardenafil 5 mg и terazоцин 5 или 10 mg са прилагани едновременно, един от 21 пациенти е бил със симптоматична ортостатична хипотензия с интервал от 6 часа между отделните дози. Хипотензия не е наблюдавана, когато vardenafil 5 mg и terazоцин са прилагани с интервал от 6 часа между отделните дози. Това трябва да се има предвид, когато се определя времето между отделните дози. Следователно едновременното лечение трябва да започне само, ако пациентът е стабилизирал с лечението с алфа-блокери. При тези пациенти, които са стабилизирани с алфа-блокери, vardenafil трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза от 5



mg. Levitra може да се прилага по всяко време с тамсулосин. С другите алфа-блокери е необходимо да има интервал от време между отделните дози, когато vardenafil се предписва едновременно (вижте точка 4.4).

Няма значителни взаимодействия, когато варфарин (25 mg), който се метабелизира чрез CYP2C9, или дигоксин (0,375 mg) е приложен едновременно с vardenafil (20 mg). Относителната бионаличност на глибенкламид (3,5 mg) не се повлиява, когато едновременно е приложен vardenafil (20 mg). В специфично проучване при пациенти с хипертония, vardenafil (20 mg) е приложен едновременно с нифедипин с удължено освобождаване (30 mg или 60 mg), установено е допълнително редуциране на систоличното налягане в покой с 6 mmHg и диастоличното кръвно налягане в покой с 5 mmHg, придружено от повишаване на сърдечната честота с 4 удара/мин.

Когато vardenafil (20 mg) и алкохол (средно максимално алкохолно съдържание от 73 mg/dl) се приемат заедно, vardenafil не потенцира ефектите на алкохола върху кръвното налягане и сърдечната честота, и фармакокинетиката на vardenafil не се променя.

Vardenafil (10 mg) не потенцира удължаване на времето на кървене, причинено от ацетилсалициловата киселина (2 x 81 mg).

4.6 Бременност и кърмене

Levitra не е показана за употреба от жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

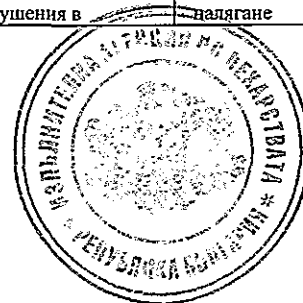
В клиничните проучвания с vardenafil са наблюдавани световъртеж и нарушения в зрението, пациентите трябва да са сигурни как реагират на Levitra, преди да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани реакции

Повече от 9500 пациенти са получили Levitra в клинични проучвания. Нежеланите лекарствени реакции обикновено са били преходни и леки до умерени по своята същност. Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции, които са се появили при $\geq 10\%$ от пациентите са главоболие и зачервяване.

Следните нежелани реакции са докладвани в клинични проучвания:

| система Орган клас | Много чести ($\geq 10\%$) | Чести ($\geq 1\% < 10\%$) | Не чести ($\geq 0.1\% < 1\%$) | Редки ($\geq 0.01\% < 0.1\%$)* |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|-------------------------------------|
| Имуна система нарушения | | | | Свръхчувствителност |
| Психиатрични нарушения | | | | безпокойство |
| Нервна система нарушения | главоболие | световъртеж | СЪНЛИВОСТ | синкоп |
| Зрителни нарушения, | | | Повишено сълзоотделяне, нарушения в | Повишено вътреочно налягане |



| | | | | |
|---|-------------|-------------------|--|--|
| включително свързани с това проучвания | | | зрението (включително скотоми), Хроматопсия, конюнктивит | |
| Сърдечни нарушения, включително свързани с това проучвания | | | тахикардия, сърцебиене | Ангина пекторис, миокардна исхемия |
| Съдови нарушения, свързани с това проучвания | зачервяване | | Хипертония, хипотенсия, ортостатична хипотония | |
| Респираторни, торакални и медиастинални нарушения | | Назална конгестия | Задух, епистаксис | Ларингеален оток |
| Гастроинтестинални и нарушения, включително свързани с това проучвания | | диспепсия, гадене | Патологични чернодробни функционални тестове, повишен GGTP | |
| Кожа и подкожни тъканни нарушения | | | Фоточувствител на реакция, Оток на лицето, обрив | |
| Мускулоскелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан, включително свързани с това проучвания | | | Серумна креатин Фосфокиназа повишена, миалгия, болка в гърба | Мускулна ригидност |
| Репродуктивна система и нарушения в кърменето : | | | | Приапизъм, увеличени ерекции (продължителни или болезнени ерекции) |

* За нежелани реакции, докладвани при < 1% от пациентите, само тези които изискват специално внимание, поради тяхната възможна връзка със сериозни заболявания или друго клинично значение.

В постмаркетинговото наблюдение са докладване следните нежелани реакции при пациенти, приемащи vardenafil:

Сърдечни нарушения: докладван е миокарден инфаркт във временна връзка с употребата на vardenafil. Повечето от тези пациенти са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Обаче не е възможно да се определи дали миокардния инфаркт е свързан с vardenafil, със сексуалната активност или с основното сърдечно-съдово заболяване, или с комбинацията на тези фактори.



Зрителни нарушения: не-артеритна предна исхемична оптична невропатия (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION), дефект в зрително поле, оклузия на ретиналните съдове.

В проучване за оценка на зрителната функция с два пъти по-високи дози от максималната препоръчителна доза vardenafil, е установено, че някои пациенти са били с леко и преходно увреждане на способността за разграничаване на цветовете в синьо/зелената и във виолетовата гама един час след дозиране. Тези промени са отзвучали 6 часа след това и не са наблюдавани други промени след 24 часа. Голямата част от тези пациенти не са имали субективни визуални симптоми.

Съдови нарушения: постмаркетинговото наблюдение съобщава за сериозни сърдечносъдови инциденти, включително цереброваскуларен кръвоизлив, внезапна сърдечна смърт, преходна исхемична атака, нестабилна ангина и камерна аритмия във временна връзка с друго лекарство от тази група.

4.9 Предозиране

В проучване при доброволци, еднократни дози до и включително 80 mg дневно са понесени добре без сериозни нежелани реакции.

Когато vardenafil е бил приложен в по-високи дози и по-често от препоръчаната честота (40 mg два пъти дневно) са съобщени случаи на силна болка в гърба. Това не е свързано с мускулна или неврологична токсичност.

При предозиране трябва да се приложат стандартни поддържащи мерки, ако е необходимо. Бъбречната диализа не се очаква да ускори клирънса, тъй като vardenafil е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не се елиминира значително в урината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти, използвани при еректилна дисфункция, ATC code: G04BE09.

Vardenafil е за орална терапия за подобряване на еректилната функция при мъже с еректилна дисфункция. В естествени условия, т.е. със сексуално стимулиране vardenafil възстановява увредената еректилна функция чрез повишаване на кръвния ток към пениса.

Ерекцията на пениса е хемодинамичен процес. По време на сексуално стимулиране се освобождава азотен оксид. Той активира ензима гуанилат циклаза, водеща до повишаване нивото на цикличния гуанозин монофосфат (сGMP) в корпус кавернозум. Това води до отпускане на гладката мускулатура, като позволява повишаване на притока на кръв към пениса. Нивото на сGMP се регулира от скоростта на синтез чрез гуанилатциклаза и чрез скоростта на разграждане посредством сGMP хидролизиращи фосфодиестерази (PDEs).

Vardenafil е мощен и селективен инхибитор на сGMP специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5), най-важната фосфодиестераза в човешкия корпус кавернозум. Vardenafil засилва ефекта на ендогенния азотен оксид в



корпус кавернозум, като инхибира PDE5. Когато се отдели азотен оксид в отговор на сексуална стимулация, инхибирането на PDE5 от vardenafil води до повишени нива на cGMP в корпус кавернозум. Следователно, за да се проявят полезните терапевтични ефекти на vardenafil е необходимо сексуално стимулиране.

Проучвания *in vitro* са показали, че vardenafil притежава многократно по-силно инхибиращо действие върху PDE5 в сравнение с други фосфодиестерази (>15-кратно по-слабо върху PDE6, >130-кратно спрямо PDE1, >300-кратно спрямо PDE11 и >1000-кратно по-слабо инхибиращо действие спрямо PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 и PDE10).

При проведено изследване с плетизмография на пениса (RigiScan) при някои мъже под действието на 20 mg vardenafil се наблюдава ерекция, достатъчна за проникване (60% ригидност според RigiScan) 15 минути след приема му. Повлияването на тези лица от vardenafil е статистически значимо в сравнение с резултатите при плацебо 25 минути след прием.

Vardenafil причинява умерено и преходно понижаване на кръвното налягане, което в повечето случаи не се проявява клинично. Средната стойност на максимално понижаване на систоличното артериално налягане след прием на 20 или 40 mg vardenafil е съответно 6,9 mg Hg при 20 mg и 4,3 mg Hg при 40 mg, в сравнение с плацебо. Тези ефекти са в съответствие с вазодилаторния ефект на PDE5-инхибиторите и вероятно се дължат на повишени нива на cGMP в съдовите гладкомускулни клетки. Еднократна или многократно перорални дози на vardenafil до 40 mg не водят до клинично значими промени в електрокардиограмата на здрави мъже доброволци.

Двойно-сляпо, кръстосано, рандомизирано проучване с еднократна доза при 59 здрави мъже сравнява влиянието върху QT интервал на варденафил (10 mg и 80 mg), силденафил (50 mg и 400 mg) и плацебо. Моксифлоксацин (400 mg) е включен като активен вътрешен контрол. Ефектите върху QT интервала са измервани 1 час след приложение на дозата (средно T_{max} за vardenafil). Основната задача на това проучване е да се изключи по-голям от 10 msec ефект (т.е. да се докаже липсата на ефект) на еднократна 80 mg перорална доза vardenafil върху QT интервал в сравнение с плацебо, измерен с промените на Fredericia корекционна формула ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) от момента на прием на лекарството до 1-вия час след приема. Резултатите на vardenafil показват удължаване на QTc (Fredericia) от 8 msec (90% CI: 6-9) и 10 msec (90% CI: 8-11) при дози 10 и 80 mg в сравнение с плацебо, и удължаване на QTci (Fredericia) от 4 msec (90% CI: 3-6) и 6 msec (90% CI: 4-7) при дози 10 и 80 mg в сравнение с плацебо, един час по-късно. При T_{max} само промяната в QTcF за vardenafil 80 mg е извън приетите граници на проучването (стойност 10 msec, 90% CI (8-11)). Когато се използва индивидуална корекционна формула, нито една от стойностите не е била извън границите. Актуалното клинично значение на тези промени не е известно.



Допълнителна информация от клинични проучвания

В клинични проучвания vardenafil е бил прилаган на повече от 3750 мъже с еректилна дисфункция на възраст между 18 и 89 години, повечето от тях с множество придружаващи заболявания. Над 1630 пациенти са били на терапия с Levitra за 6 или повече месеца. От тях 730 са били лекувани 1 година или повече. Тази група пациенти включва: в напреднала възраст (22%), пациенти с хипертония (35%), захарен диабет (29%), с исхемична болест на сърцето или други сърдечно-съдови заболявания (7%), хронични белодробни заболявания (5%), хиперлипидемия (22%), депресия (5%), радикална простатектомия (9%). В клиничните проучвания не са били представени достатъчно следните групи: възрастни лица (> 75 години, 2,4%) и пациенти с определени сърдечно-съдови заболявания (т. 4.3). Не са извършени клинични проучвания при пациенти с гръбначномозъчни травми или други увреждания на ЦНС, тежки бъбречни или чернодробни увреждания, претърпели хирургични интервенции в областта на таза (с изключение на щадяща нервите простатектомия), или травма, или лъчетерапия и понижено либидо или анатомични деформации на пениса.

По време на основните клиничните проучвания лечението с vardenafil е довело до подобряване на еректилната функция в сравнение с плацебо. При малък брой пациенти, които са извършили полов акт 4 до 5 часа след приема на лекарството, процентът на проникване и поддържане на ерекцията е значително по-висок в сравнение с плацебо групата.

При проучвания с фиксирана доза сред широка популация мъже с еректилна дисфункция, 68% (5 mg), 76% (10 mg) и 80% (20 mg) от пациентите са осъществили успешен полов акт (прониквания) (SEP2), в сравнение с 49% в групата с плацебо за период от три месеца на проучването. Способността за поддържане на ерекция (SEP3) в тази широка популация от лица с еректилна дисфункция е 53% (5 mg), 63% (10 mg), 65% (20 mg), в сравнение с 29% при плацебо.

Според сборните данни от големите проучвания върху ефикасността, пациентите с успешен полов акт (проникване) след употреба на vardenafil са били както следва: психогенна еректилна дисфункция (77-87%), смесена еректилна дисфункция (69-83%), органична еректилна дисфункция (64-75%), напреднала възраст (52-75%), исхемично сърдечно заболяване (70-73%), хиперлипидемия (62-73%), хронична белодробна болест (74-78%), депресия (59-69%) и пациенти, лекувани едновременно с антихипертензивни средства (62-73%).

В клинично проучване при пациенти със захарен диабет vardenafil значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози vardenafil 5 mg и 10 mg, в сравнение с плацебо.



Честотата на получаване и поддържане на ерекция е била 61% и 49% при 10 mg, 64% и 54% при 20 mg vardenafil, при пациенти които са завършили три месеца лечение, в сравнение с 36% и 23% при групата пациенти на плацебо.

В клинично проучване на пациенти след простатектомия, vardenafil значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози vardenafil от 10 mg и 20 mg, в сравнение с групата на плацебо. Честотата на получаване и поддържане на ерекция е била 47% и 37% при 10 mg, и 48% и 34% при 20 mg vardenafil при пациенти с 3-месечно лечение, в сравнение с 22% и 10% при пациентите на плацебо.

Безопасността и ефикасността на vardenafil е установена в продължителни проучвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Vardenafil се резорбира бързо с максимални плазмени концентрации, достигнати при някои мъже 15 минути след перорално приложение. Обаче в 90% от случаите максималните плазмени концентрации са постигнати от 30 до 120 минути (средно 60 минути) след орално приложение, на гладно. Средната абсолютна бионаличност след перорален прием е 15%. След перорално дозиране AUC и C_{max} на vardenafil се повишават пропорционално на дозата за препоръчаните граници (5 – 20 mg).

Когато vardenafil се приема с храна с високо съдържание на мазнини (съдържаща 57% мазнини), скоростта на резорбция е намалена, с повишаване на средното t_{max} от 1 час и средна редуция на C_{max} от 20%. Vardenafil AUC не се повлиява. След прием на храна, съдържаща 30% мазнини, скоростта и степента на абсорбция на vardenafil (t_{max} , C_{max} , AUC) не са променени в сравнение с приложението на гладно.

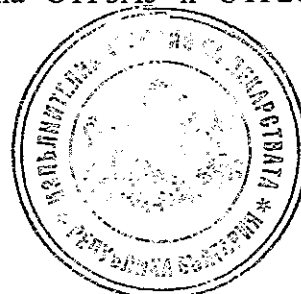
Разпределение

Средният равновесен обем на разпределение на vardenafil е 208 l, което показва разпределение в тъканите. Vardenafil и неговият основен метаболит (M1) са значително свързани с плазмените протеини (приблизително 95% за vardenafil или M1). За vardenafil, както и за M1, свързването с протеин е независимо от общата лекарствена концентрация.

Въз основа на измерванията на vardenafil в спермата на здрави лица 90 минути след прием на доза, в спермата на пациентите може да се установи не повече от 0,00012% от приложената доза.

Метаболизъм

Vardenafil се метаболизира предимно в черния дроб посредством цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известен принос на CYP3A5 и CYP2C8 изоформи.



При хора главният циркулиращ метаболит (M1) е продукт от дезетилирането на vardenafil и е обект на по-нататъшен метаболизъм с време на полуелиминиране в плазмата от приблизително 4 часа. Части от M1 са под формата на глюкурониди в системната циркулация. Метаболитът M1 показва фосфодиестеразен селективен профил, подобен на vardenafil и *in vitro* активност към фосфодиестераза тип 5 от приблизително 28%, в сравнение с vardenafil, водещ до ефикасен принос от около 7%.

Елиминиране:

Общият телесен клирънс на vardenafil е 56 l/h с резултатно крайно полуелиминиране от приблизително 4-5 часа. След перорално приложение, vardenafil се екскретира като метаболити предимно чрез изпражненията (около 91-95% от приложената доза) и в по-малка степен в урината (около 2-6% от приложената доза).

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст:

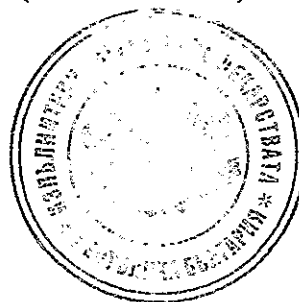
Чернодробния клирънс на vardenafil при доброволци здрави мъже в напреднала възраст (65 години и повече) е намален в сравнение със здравите млади доброволци (18 – 45 години). Мъжете в напреднала възраст имат средно 52% по-висока AUC и 34% по-висока C_{max} в сравнение с младите мъже (вижте точка 4.2).

Бъбречна недостатъчност

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 80 ml/min), фармакокинетиката на vardenafil е подобна на контролната група с нормална бъбречна функция. При доброволци с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), стойността на AUC е повишена с 21% и стойността на C_{max} е понижена с 23%, в сравнение с доброволците без бъбречно увреждане. Не е наблюдавана статистически значима корелация между креатининовия клирънс и експозицията на vardenafil (AUC и C_{max}) (вижте точка 4.2). Фармакокинетиката на vardenafil не е проучвана при пациенти, нуждаещи се от диализа (вижте точка 4.3).

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A и B), клирънсът на vardenafil е бил намален пропорционално на степента на чернодробното увреждане. При пациенти с леко увреждане (Child-Pugh A), стойностите на AUC и C_{max} са повишени съответно 17% и 22%, в сравнение със здравата контролна група. При пациенти с умерено увреждане (Child Pugh B), стойностите на AUC и C_{max} са повишени съответно 160% и 133%, в сравнение със здравата контролна група (вижте точка 4.2). Фармакокинетиката на vardenafil при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (Child-Pugh C) не е проучвана (вижте точка 4.3).



5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не разкриват специфичен риск за хора въз основа на проучвания за фармакологична безопасност, хронична токсичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетки сърцевина:

Crospovidone,
magnesium stearate,
microcrystalline cellulose,
silica, colloidal anhydrous.

Филмово покритие:

Macrogol 400,
hypromellose,
titanium dioxide (E171),
ferric oxide yellow (E172),
ferric oxide red (E172).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални предпазни мерки при съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка PP/алуминиево фолио в картонена кутия по 2, 4, 8 и 12 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадни материали от него

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

BAYER AG D-51368 Leverkusen, Germany

8. Номер на разрешението за употреба

EU/1/03/248/009-012

9. Дата на първото разрешаване за употреба

06.03.2006

10. Дата на актуализиране на текста

