

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg варденафил (vardenafil), (като хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Кръгли оранжеви таблетки, означени с кръста на BAYER от едната страна и "5" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже. Еректилната дисфункция е невъзможността да се постигне или поддържа ерекция на пениса, необходима за успешен полов акт.

За да бъде ефективна Levitra е необходимо сексуално стимулиране.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Употреба при 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 (вж. точка 5.2).

Специални популации

Популация в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се изискват корекции на дозата при мъже в старческа възраст. Въпреки това едно увеличение на дозата до максимум 20 mg трябва да бъде внимателно обмислено в зависимост от индивидуалната поносимост (вж. точки 4.4 и 4.8).

Чернодробно увреждане

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 (вж. точки 4.3 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата 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.

Педиатрична популация

Levitra не е показана при лица под 18-годишна възраст. Няма подходящи показания за употреба на Levitra при деца.

Употреба при пациенти, употребяващи други лекарствени продукти

Едновременна употреба на СYP3A4 инхибитори

Дозата на варденафил не трябва да превишава 5 mg, когато се използва в комбинация с СYP3A4 инхибитори, като еритромицин или кларитромицин (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

Levitra е противопоказана при пациенти, които имат загуба на зрението на едното око, вследствие на не-артериитна предна исхемична оптична невропатия (NAION), независимо дали този епизод е свързан или не с предшестваща експозиция на инхибитор на фосфодиестераза 5 (PDE5) (вж. точка 4.4).

Лекарствените продукти 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 варденафил не е проучвана при следните групи пациенти и следователно неговата употреба е противопоказана, докато не се получи допълнителна информация:

- тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C),
- краен стадий на бъбречно заболяване, което налага диализа,
- хипотония (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 варденафил с мощни СYP3A4 инхибитори кетоконазол и итраконазол (перорална форма) е противопоказана при мъже над 75 години.

Едновременното използване на варденафил с HIV протеазни инхибитори като ритонавир и индинавир е противопоказано, тъй като те са много силни инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.5).

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 (вж. точка 4.3). Варденафил притежава съдоразширяващи свойства, които водят до леко и преходно понижаване на кръвното налягане (вж. 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.

Лекарствените продукти 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 сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Безопасността и ефикасността на комбинациите от Levitra филмирани таблетки с Levitra диспергиращи се в устата таблетки или други лечения на еректилна дисфункция не са проучвани. Поради тази причина не се препоръчва използването на такива комбинации.

Поносимостта към максималната доза от 20 mg може да бъде по-ниска при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точки 4.2 и 4.8).

Едновременна употреба на алфа-блокери

Едновременното използване на алфа-блокери и варденафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти, вследствие на вазодилаторните ефекти на двете лекарства. Едновременно лечение с варденафил трябва да започне само, ако пациентът е със стабилизирано лечение с алфа-блокери. При тези пациенти, които са стабилни с лечение с алфа-блокери, варденафил трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза от 5 mg филмирани таблетки. Варденафил може да се приема по всяко време с тамсулозин или алфузозин. С другите алфа-блокери е необходимо разделяне на дозите във времето, когато варденафил се прилага едновременно (вж. точка 4.5). При тези пациенти, които вече вземат оптималната доза варденафил, 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 варденафил.

Едновременна употреба на СYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на варденафил с мощни СYP3A4 инхибитори, като итраконазол и кетоконазол (перорална форма) трябва да се избягва, тъй като се получават много високи плазмени концентрации на варденафил, ако лекарствените продукти се комбинират (вж. точки 4.5 и 4.3).

Може да бъде необходима корекция на дозата на варденафил, ако едновременно се прилага с умерени СYP3A4 инхибитори, като еритромицин и кларитромицин (вж. точки 4.5 и 4.2).

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

Влияние върху QTc интервала

Доказано е, че еднократната перорална доза от 10 mg и 80 mg варденафил удължава QTc интервала съответно със средно 8 и 10 msec (вж. точка 5.1). Също така еднократни дози от 10 mg варденафил,

приложени едновременно с 400 mg гатифлоксацин – активно вещество с подобен QT ефект – показват допълнителен QTc ефект от 4 msec, в сравнение с всяко от тези активни вещества поотделно. Клиничното значение на тези QT промени не е известно (вж. 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. Лекарствени продукти, които удължават QTc интервала, включително варденафил, е най-добре да се избягват при пациенти с рискови фактори, например хипокалиемия; вродено удължаване на QT интервала; едновременно приложение на антиаритмични лекарствени продукти клас 1А (напр. хинидин, прокаинамид), или клас III (напр. амиодарон, соталол).

Влияние върху зрението

Нарушения на зрението и случаи на не-артериитна исхемична оптична невропатия (non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION)) са докладвани във връзка с приема на Levitra и други PDE5 инхибитори. Пациентът трябва да се посъветва в случай на внезапно нарушение на зрението, да спре да взема Levitra и веднага да се консултира с лекар (вж. точка 4.3).

Влияние върху кръвенето

In vitro проучванията с човешки тромбоцити показват, че варденафил не притежава антиагрегационен ефект, но при високи концентрации (многократно превишаващи терапевтичните), варденафил потенцира антиагрегационния ефект на натриевия нитропрусид, донор на азотен окис. При хора варденафил не влияе върху времето на кръвене, самостоятелно или в комбинация с ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5). Няма налична информация за безопасността след приложение на варденафил при пациенти с нарушения в кръвосъсирването или активна пептична язва. Следователно варденафил 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 варденафил

In vitro проучвания:

Варденафил се метаболизира предимно чрез чернодробните ензими цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известен принос на изоформите CYP3A5 и CYP2C. Следователно инхибиторите на тези изоензими могат да намалят клирънса на варденафил.

In vivo проучвания:

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

Едновременното приложение на варденафил с ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 13-кратно повишаване на C_{max} на варденафил и 49-кратно повишаване на AUC₀₋₂₄ на варденафил, когато се прилага едновременно с варденафил 5 mg. Взаимодействието е следствие на блокирането на чернодробния метаболизъм на варденафил от ритонавир, високоактивен CYP3A4 инхибитор, който също инхибира CYP2C9. Ритонавир значително удължава времето на полуживот на варденафил до 25,7 часа (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на кетоконазол (200 mg), мощен СYP3A4 инхибитор, с варденафил (5 mg) е довело до 10-кратно повишаване на AUC на варденафил и 4-кратно повишаване на C_{max} на варденафил (вж. точка 4.4).

Въпреки че специфични проучвания върху взаимодействието не са проведени, при едновременното използване на мощни СYP3A4 инхибитори (като итраконазол) може да се очаква получаване на плазмени нива на варденафил, сравними с тези, получени с кетоконазол. Едновременната употреба на варденафил с мощни СYP3A4 инхибитори, като итраконазол и кетоконазол (перорална употреба), трябва да се избягва (вж. точки 4.3 и 4.4). При възрастни мъже над 75-годишна възраст едновременното използване на варденафил с итраконазол или кетоконазол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на еритромицин (500 mg три пъти дневно), мощен СYP3A4 инхибитор с варденафил (5 mg), е довело до 4-кратно повишаване на AUC на варденафил и 3-кратно повишаване в C_{max} на варденафил. Въпреки че не е провеждано конкретно проучване за взаимодействия, при едновременно приложение на кларитромицин може да се очаква подобно влияние върху AUC и C_{max} на варденафил. Когато се използва в комбинация с умерен СYP3A4 инхибитор, като еритромицин или кларитромицин, може да е необходимо дозата на варденафил да се коригира (вж. точки 4.2 и 4.4). Циметидин (400 mg два пъти дневно), неспецифичен цитохром P450 инхибитор, няма влияние върху AUC и C_{max} на варденафил, когато се прилага едновременно с варденафил (20 mg) при здрави доброволци.

Сокът от грейпфрут, като слаб инхибитор на метаболизма на СYP3A4 в чревната стена, може да доведе до умерено повишаване на плазмените нива на варденафил (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на варденафил (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 (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид).

Въпреки че специфични проучвания върху взаимодействието не са били проведени за всички лекарствени продукти, популационният фармакокинетичен анализ показва липса на повлияване на фармакокинетиката на варденафил от следните лекарства, приети едновременно: ацетилсалицилова киселина, ACE-инхибитори, бета-блокери, слаби СYP3A4 инхибитори, диуретици и лекарствени продукти за лечение на диабет (сулфанилурейни лекарства и метформин).

Влияние на варденафил върху другите лекарствени продукти

Няма данни за взаимодействието на варденафил и неспецифични фосфодиестеразни инхибитори като теофилин или дипиридамомл.

In vivo проучвания

В проучване на 18 здрави доброволци мъже не е наблюдавано потенциране на понижавания ефект върху кръвното налягане на сублингвално приложен нитроглицерин (0,4 mg), когато варденафил (10 mg) е приложен на различни интервали от време (от 1 час до 24 часа), преди да се приеме дозата нитроглицерин. Варденафил 20 mg потенцира хипотензивния ефект на сублингвалния нитроглицерин (0,4 mg), взет 1 или 4 часа след приложението на варденафил при здрави лица на средна възраст. Не е наблюдаван ефект върху кръвното налягане, когато нитроглицерин е приет 24 часа след приложението на еднократна доза варденафил 20 mg. Няма информация за възможно потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите от варденафил при пациенти и следователно едновременното използване е противопоказано (вж. точка 4.3).

Никорандил е хибрид между активатор на калиевия канал и нитрат. Поради нитратната си компонента съществува възможност за сериозно взаимодействие с варденафил.

Тъй като монотерапията с алфа-блокери може да причини изразено понижаване на кръвното налягане, специално ортостатична хипотония и синкоп, проведени са проучвания върху взаимодействието с варденафил. В две проучвания на взаимодействието със здрави нормотензивни доброволци след форсирана титрация с алфа-блокери тамсулозин или теразолин, с високи дози е докладвана хипотония (в някои случаи симптоматична) в значителен брой лица след едновременно приложение на варденафил. Сред лицата, лекувани с теразолин, е наблюдавана по-често хипотония, когато варденафил и теразолин са прилагани едновременно, в сравнение със случаите, когато дозирането е разделено от 6-часов интервал от време.

Въз основа на резултатите от проучвания на взаимодействието, проведени с варденафил при пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) на стабилна терапия с тамсулозин, теразолин или алфузолин:

- Когато варденафил (филмирани таблетки) е прилаган в дози 5, 10 или 20 mg при стабилна терапия с тамсулозин, няма симптоматично понижаване на кръвното налягане, въпреки че 3/21 лекувани с тамсулозин пациенти са с преходно систолично налягане в изправено положение по-ниско от 85 mmHg.
- Когато варденафил 5 mg (филмирани таблетки) е прилаган едновременно с теразолин 5 или 10 mg, един от 21 пациенти е със симптоматична ортостатична хипотензия. Хипотония не е наблюдавана, когато варденафил 5 mg и теразолин са прилагани с интервал от 6 часа между отделните дози.
- Когато варденафил (филмирани таблетки) е прилаган в дози 5 или 10 mg при стабилна терапия с алфузолин, няма симптоматично понижаване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

Следователно едновременното лечение трябва да започне само ако пациентът е стабилизирал с лечението с алфа-блокери. При тези пациенти, които са стабилизирани с лечение с алфа-блокери, варденафил трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза 5 mg. Levitra може да се прилага по всяко време с тамсулозин или алфузолин. С другите алфа-блокери е необходимо да има интервал от време между отделните дози, когато варденафил се предписва едновременно (вж. точка 4.4).

Няма значителни взаимодействия, когато варфарин (25 mg), който се метоболизира чрез CYP2C9, или дигоксин (0,375 mg) е приложен едновременно с варденафил (20 mg филмирани таблетки). Относителната бионаличност на глибенкламид (3,5 mg) не се повлиява, когато едновременно е приложен варденафил (20 mg). В специфично проучване при пациенти с хипертония, където варденафил (20 mg) е приложен едновременно с нифедипин със забавено освобождаване (30 mg или 60 mg), е установено 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 варденафил (20 mg филмирани таблетки) и алкохол (средно максимално алкохолно съдържание от 73 mg/dl) се приемат заедно, варденафил не потенцира ефектите на алкохола върху кръвното налягане и сърдечната честота, и фармакокинетиката на варденафил не се променя.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Levitra не е показана за употреба от жени. Няма проучвания за приложение на варденафил при бременни жени. Няма налични данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като при клиничните проучвания с варденафил 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 лекарствени реакции

Нежеланите реакции, съобщени в клинични изпитвания с Levitra филмирани таблетки или 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, обикновено са били преходни и леки до умерени по своята същност. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция, която се е появила при $\geq 10\%$ от пациентите, е главоболие.

Нежеланите реакции са изброени по честота по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Докладвани са следните нежелани реакции:

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации				Конюнктивит	
Нарушения на имунната система			Алергичен оток и ангионевротичен оток	Алергична реакция	
Психични нарушения			Нарушение на съня	Безпокойство	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Сънливост Парестезия и дизестезия	Синкоп Припадък Амнезия	

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на очите			Зрително смущение Хиперемия на очите Нарушено възприемане на цветовете Болка и дискомфорт в очите Фотофобия	Повишено вътреочно налягане Повишена лакримация	Не-артериитна предна исхемична оптична невропатия Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус Световъртеж		Внезапна глухота
Сърдечни нарушения			Сърцебиене Тахикардия	Миокарден инфаркт Камерни тахиаритмии Стенокардия	
Съдови нарушения		Зачервяване		Хипертония Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Назална конгестия	Задух Конгестия на синусите	Кръвотечение от носа	
Стомашно-чревни нарушения		Диспепсия	Гастро-езофагеална рефлуксна болест Гастрит Стомашно-чревни и коремни болки Диария Повръщане Гадене Сухота в устата		
Хепатобилиарни нарушения			Повишение на трансаминазите	Повишение на гама-глутамил трансферазата	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Еритема Обрив	Реакция на фоточувствителност	

Системо-органен клас	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до <1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до <1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Болка в гърба Повишена серумна креатин-фосфокиназа Миалгия Повишен мускулен тонус и схващания		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Засилена ерекция	Приапизъм	Хеморагия в пениса Хемоспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Неразположение	Болки в гърдите	

Хеморагия в пениса, хемоспермия и хематурия са съобщавани в клинични проучвания и като спонтанно получени данни от постмаркетинговия период при употребата на всички PDE5 инхибитори, включително варденафил.

При доза от 20 mg Levitra филмирани таблетки пациентите в старческа възраст (≥65 годишна възраст) имат по-висока честота на главоболие (16,2% спрямо 11,8%) и замаяване (3,7% спрямо 0,7%) в сравнение с по-младите пациенти (<65 годишна възраст). Най-общо честотата на нежеланите реакции (особено „замаяване“) е леко повишена при пациенти с анамнеза за хипертония.

Постмаркетингови съобщения за други продукти от този клас

Съдови нарушения

Съобщават се сериозни сърдечносъдови реакции, включително цереброваскуларен кръвоизлив, внезапна сърдечна смърт, преходна исхемична атака, нестабилна ангина и камерна аритмия във временна връзка с друго лекарство от тази група при постмаркетинговото наблюдение.

4.9 Предозиране

В проучване на еднократно дозиране при доброволци, дози до и включително 80 mg варденафил (филмирани таблетки) дневно са понесени добре, без сериозни нежелани реакции.

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

В случаи на предозиране, ако е необходимо, трябва да се приложат стандартни поддържащи мерки. Бъбречната диализа не се очаква да увеличи клирънса, тъй като варденафил е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не се елиминира значително в урината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, Лекарства, използвани при еректилна дисфункция, АТС code: G04BE09

Варденафил е перорална терапия за подобряване на еректилната функция при мъже с еректилна дисфункция. В естествени условия, т.е. със сексуално стимулиране, варденафил 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).

Варденафил е мощен и селективен инхибитор на сGMP специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5), най-важната фосфодиестераза в човешкия корпус кавернозум. Варденафил 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 варденафил води до повишени нива на сGMP в корпус кавернозум. Следователно, за да се проявят полезните терапевтични ефекти на варденафил е необходимо сексуално стимулиране.

Проучвания *in vitro* са показали, че варденафил притежава многократно по-силно действие върху PDE5 в сравнение с други фосфодиестерази (>15-кратно спрямо PDE6, >130-кратно спрямо PDE1, >300-кратно спрямо PDE11 и >1000-кратно 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 варденафил се наблюдава ерекция, достатъчна за проникване (60% ригидност според RigiScan) 15 минути след приема му. Повлияването на тези лица от варденафил е статистически значимо в сравнение с резултатите при плацебо 25 минути след прием.

Варденафил 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 в покой след прием на 20 или 40 mg варденафил е съответно 6,9 mm Hg при 20 mg и 4,3 mm 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 сGMP в съдовите гладкомускулни клетки. Еднократната или многократна перорални дози на варденафил 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 интервала 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 варденафил). 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 варденафил върху QTc интервал в сравнение с плацебо, измерен с промените на Fridericia корекционна формула ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) от изходното състояние до 1-вия час след приема. Резултатите на варденафил показват удължаване на QTc (Fridericia) 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 (Fridericia) 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 варденафил 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.

В отделно постмаркетингово проучване при 44 здрави доброволци еднократни дози от 10 mg варденафил или 50 mg силденафил са приложени едновременно с 400 mg гатифлоксацин – лекарство със сравним QT ефект. И варденафил и силденафил са показали нарастване на Fridericia QTc ефект от 4 msec (варденафил) и 5 msec (силденафил), в сравнение с всяко от лекарствата поотделно. Конкретното клинично значение на тези QT промени не е известно.

Допълнителна информация от клинични изпитвания с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Ефикасността и безопасността на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са доказани поотделно при широка популация в две проучвания, включващи 701 рандомизирани пациенти с еректилна дисфункция, които са лекувани до 12 седмици. Разпределението на пациентите в предварително дефинираните подгрупи покрива пациенти в старческа възраст (51%), пациенти с анамнеза за захарен диабет (29%), дислипидемия (39%) и хипертония (40%).

В сборните данни от двете изпитвания с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, ПЕФ-EF домейн скоростите са значимо по-големи при Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, спрямо плацебо.

71% от всички сексуални опити, съобщени в клиничните изпитвания, са с успешно проникване, сравнено с 44% от всички опити в плацебо групата. Тези резултати са отразени също в подгрупите: при пациенти в старческа възраст 65%, при пациенти с анамнеза за захарен диабет 63%, при пациенти с анамнеза за дислипидемия 66% и при пациенти с анамнеза за хипертония 70% от всички съобщени сексуални опити са с успешно проникване.

Около 63% от всички съобщени сексуални опити с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са успешни по отношение на поддържане на ерекцията в сравнение с около 26% от всички плацебо контролирани сексуални опити. В предварително дефинираните подгрупи 57% (пациенти в старческа възраст), 56% (пациенти с анамнеза за захарен диабет), 59% (пациенти с анамнеза за дислипидемия) и 60% (пациенти с анамнеза за хипертония) от всички съобщени опити с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са успешни по отношение на поддържане на ерекцията.

Допълнителна информация от клинични изпитвания

В клинични изпитвания варденафил е бил прилаган на повече от 17000 мъже с еректилна дисфункция (ЕД) на възраст между 18 и 89 години, повечето от тях с множество придружаващи заболявания. Над 2500 пациенти са били на терапия с варденафил за 6 или повече месеца. От тях 900 са били лекувани 1 година или повече.

Представени са следните групи пациенти: пациенти в старческа възраст (22%), пациенти с хипертония (35%), захарен диабет (29%), с исхемична болест на сърцето или други сърдечно-

съдови заболявания (7%), хронична белодробна болест (5%), хиперлипидемия (22%), депресия (5%), радикална простатектомия (9%). В клиничните проучвания не са били представени достатъчно следните групи: лица в старческа възраст (> 75 години, 2,4%) и пациенти с определени сърдечно-съдови заболявания (вж. точка 4.3). Не са извършени клинични проучвания при пациенти със заболявания на ЦНС (с изключение на гръбначномозъчни травми), пациенти с тежки бъбречни или чернодробни увреждания, претърпели хирургични интервенции в областта на таза (с изключение на шадяща нервите простатектомия), или травма, или лъчетерапия и понижено либидо или анатомични деформации на пениса.

По време на основните клиничните проучвания лечението с варденафил (филмирани таблетки) 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 (филмирани таблетки) 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 варденафил 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 изпитване при пациенти със захарен диабет варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози варденафил 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 варденафил, при пациенти които са завършили три месеца лечение, в сравнение с 36% и 23% при групата пациенти на плацебо.

В клинично изпитване на пациенти след простатектомия, варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози варденафил 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 варденафил при пациенти с 3-месечно лечение, в сравнение с 22% и 10% при пациентите на плацебо.

В клинично изпитване с гъвкав режим на дозиране при пациенти с травма на гръбначния мозък, варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на достатъчно продължителна ерекция за успешно извършване на полов акт и ригидност на пениса в сравнение с плацебо. Броят на пациентите, които са се възстановили със скор ПЕФ ($\geq 26\%$) е 53% с варденафил в сравнение с 9% на плацебо. Честотата на повлияване за получаване и поддържане на ерекция е 76% и 59% при варденафил в сравнение с 41% и 22% на плацебо, при пациенти, които са лекувани три месеца, което е клинично и статистически значимо ($p < 0,001$).

Безопасността и ефикасността на варденафил е установена в продължителни проучвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Изпитвания за биоеквивалентност показват, че Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, не са биоеквивалентни на Levitra 10 mg филмирани таблетки. По тази причина диспергиращата се в устата лекарствена форма не трябва да се използва като еквивалент на Levitra 10 mg филмирани таблетки.

Абсорбция

При прилагане на Levitra 10 mg филмирани таблетки варденафил се абсорбира бързо с максимални плазмени концентрации, достигнати при някои мъже 15 минути след перорално приложение. Въпреки това в 90% от случаите максималните плазмени концентрации са постигнати от 30 до 120 минути (средно 60 минути) след перорално приложение, на гладно. Средната абсолютна бионаличност след перорален прием е 15%. След перорално дозиране AUC и C_{max} на варденафил се повишават почти пропорционално на дозата в препоръчаните граници на дозировка (5 – 20 mg).

Когато Levitra филмирани таблетки се приемат с храна с високо съдържание на мазнини (съдържаща 57% мазнини), скоростта на абсорбция е намалена, с повишаване на средното t_{max} от 1 час и средна редуция на C_{max} от 20%. AUC на варденафил не се повлиява. След прием на храна, съдържаща 30% мазнини, скоростта и степента на абсорбция на варденафил (t_{max} , C_{max} , AUC) не се променят в сравнение с приложението на гладно.

Варденафил се абсорбира бързо след приложението на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, без вода. Медианата на времето за достигане на C_{max} варира между 45 до 90 минути и е подобно или леко удължено (с 8 до 45 минути) в сравнение с филмираните таблетки. Средната AUC на варденафил е удължена с 21 до 29% (пациенти на средна възраст и пациенти в старческа възраст с ЕД) или с 44% (млади здрави доброволци) при 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, сравнено с филмираните таблетки като резултат от локалната перорална абсорбция на малко количество от лекарството в устната кухина. Няма значима разлика в средната C_{max} между диспергиращите се в устата таблетки и филмираните таблетки.

При индивиди, приемащи Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, с богата на мазнини храна, не е наблюдаван ефект върху AUC и t_{max} на варденафил, докато C_{max} на варденафил е била намалена с 35% при прием след хранене. На базата на тези резултати Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, могат да бъдат приемани със или без храна.

Ако Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, се приемат с вода, AUC намалява с 29%, C_{max} остава непроменена и медианата на t_{max} се скъсява с 60 минути, сравнено с приема без вода. Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, трябва да се приемат без течност.

Разпределение

Средният стационарен обем на разпределение на варденафил е 208 l, което показва разпределение в тъканите.

Варденафил и неговият основен метаболит (M1) са значително свързани с плазмените протеини (приблизително 95% за варденафил или M1). За варденафил, както и за M1, свързването с протеин е независимо от общата лекарствена концентрация.

Въз основа на измерванията на варденафил 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.

Биотрансформация

Варденафил в Levitra филмирани таблетки се метаболизира предимно в черния дроб посредством цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известен принос на CYP3A5 и CYP2C изоформи.

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

Средният терминален полуживот на варденафил при пациенти, приемащи Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, е в рамките на 4 – 6 часа. Елиминационният полуживот на метаболита M1 е между 3 до 5 часа, подобно на варденафил.

Елиминиране

Тоталният телесен клирънс на варденафил е 56 l/h с резултантен терминален полуживот от приблизително 4-5 часа. След перорално приложение, варденафил се екскретира като метаболити предимно чрез фецеса (приблизително 91-95% от приложената доза) и в по-малка степен в урината (приблизително 2-6% от приложената доза).

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст:

Чернодробния клирънс на варденафил при доброволци здрави мъже в старческа възраст (65 години и повече) е намален в сравнение със здравите млади доброволци (18 – 45 години). Мъжете в старческа възраст, приемащи Levitra филмирани таблетки, имат средно 52% по-висока AUC и 34% по-висока C_{max} в сравнение с младите мъже (вж. точка 4.2).

AUC и C_{max} на варденафил при пациенти в старческа възраст (65 години и повече), приемащи Levitra диспергиращи се в устата таблетки, са повишени с 31 до 39% и 16 до 21%, съответно, в сравнение с пациентите на възраст 45 години и по-малко. Не се открива кумулиране на варденафил в плазмата при пациенти на възраст 45 и по-малко години, или 65 или повече години след еднократно дневно прилагане на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, за 10 дни.

Бъбречно увреждане

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 80 ml/min), фармакокинетиката на варденафил 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 варденафил (AUC и C_{max}) (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на варденафил не е проучвана при пациенти, нуждаещи се от диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A и B), клирънсът на варденафил 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 със 160% и 133%, в сравнение със здравата

контролна група (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на варденафил при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (Child-Pugh C) не е проучвана (вж. точка 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие:

Макрогол 400

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание опаковката

Блистери от PP/алуминиево фолио в картонена кутия по 2, 4, 8, 12 и 20 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/248/001-004, 021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 март 2003

Дата на последно подновяване: 06 март 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg варденафил (vardenafil), (като хидрохлорид).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Кръгли оранжеви таблетки, означени с кръста на BAYER от едната страна и “10” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже. Еректилната дисфункция е невъзможността да се постигне или поддържа ерекция на пениса, необходима за успешен полов акт.

За да бъде ефективна Levitra е необходимо сексуално стимулиране.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Употреба при 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 (вж. точка 5.2).

Специални популации

Популация в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се изискват корекции на дозата при мъже в старческа възраст. Въпреки това едно увеличение на дозата до максимум 20 mg трябва да бъде внимателно обмислено в зависимост от индивидуалната поносимост (вж. точки 4.4 и 4.8).

Чернодробно увреждане

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 (вж. точки 4.3 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата 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.

Педиатрична популация

Levitra не е показана при лица под 18-годишна възраст. Няма подходящи показания за употреба на Levitra при деца.

Употреба при пациенти, употребяващи други лекарствени продукти

Едновременна употреба на CYP3A4 инхибитори

Дозата на варденафил не трябва да превишава 5 mg, когато се използва в комбинация с CYP 3 A4 инхибитори, като еритромицин или кларитромицин (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

Levitra е противопоказана при пациенти, които имат загуба на зрението на едното око, вследствие на не-артериитна предна исхемична оптична невропатия (NAION), независимо дали този епизод е свързан или не с предшестваща експозиция на инхибитор на фосфодиестераза 5 (PDE5) (вж. точка 4.4).

Лекарствените продукти 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 варденафил не е проучвана при следните групи пациенти и следователно неговата употреба е противопоказана, докато не се получи допълнителна информация:

- тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C),
- краен стадий на бъбречна недостатъчност, която налага диализа,
- хипотония (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 варденафил с мощни CYP3A4 инхибитори кетоконазол и итраконазол (перорална форма) е противопоказана при мъже над 75 години.

Едновременното използване на варденафил с HIV протеазни инхибитори като ритонавир и индинавир е противопоказано, тъй като те са много силни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

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 (вж. точка 4.3). Варденафил притежава съдоразширяващи свойства, които водят до леко и преходно понижаване на кръвното налягане (вж. 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.

Лекарствените продукти 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 сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Безопасността и ефикасността на комбинациите от Levitra филмирани таблетки с Levitra диспергиращи се в устата таблетки или други лечения на еректилна дисфункция не са проучвани. Поради тази причина не се препоръчва използването на такива комбинации.

Поносимостта към максималната доза от 20 mg може да бъде по-ниска при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точки 4.2 и 4.8).

Едновременна употреба на алфа-блокери

Едновременното използване на алфа-блокери и варденафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти, вследствие на вазодилаторните ефекти на двете лекарства. Едновременно лечение с варденафил трябва да започне само, ако пациентът е със стабилизирано лечение с алфа-блокери. При тези пациенти, които са стабилни с лечение с алфа-блокери, варденафил трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза от 5 mg филмирани таблетки. Варденафил може да се приема по всяко време с тамсулозин или алфузозин. С другите алфа-блокери е необходимо разделяне на дозите във времето, когато варденафил се прилага едновременно (вж. точка 4.5). При тези пациенти, които вече вземат оптималната доза варденафил, 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 варденафил.

Едновременна употреба на СYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на варденафил с мощни СYP3A4 инхибитори, като итраконазол и кетоконазол (перорална форма) трябва да се избягва, тъй като се получават много високи плазмени концентрации на варденафил, ако лекарствените продукти се комбинират (вж. точки 4.5 и 4.3).

Може да бъде необходима корекция на дозата на варденафил, ако едновременно се прилага с умерени СYP 3A4 инхибитори, като еритромицин и кларитромицин (вж. точки 4.5 и 4.2).

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

Влияние върху QTc интервала

Доказано е, че еднократната перорална доза от 10 mg и 80 mg варденафил удължава QTc интервала съответно със средно 8 и 10 msec (вж. точка 5.1). Също така еднократни дози от 10 mg варденафил,

приложени едновременно с 400 mg гатифлоксацин – активно вещество с подобен QT ефект – показват допълнителен QTc ефект от 4 msec, в сравнение с всяко от тези активни вещества поотделно. Клиничното значение на тези QT промени не е известно (вж. 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. Лекарствени продукти, които удължават QTc интервала, включително варденафил, е най-добре да се избягват при пациенти с рискови фактори, например хипокалиемия; вродено удължаване на QT интервала; едновременно приложение на антиаритмични лекарствени продукти клас 1А (напр. хинидин, прокаинамид), или клас III (напр. амиодарон, соталол).

Влияние върху зрението

Нарушения на зрението и случаи на не-артериитна исхемична оптична невропатия (non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION)) са докладвани във връзка с приема на Levitra и други PDE5 инхибитори. Пациентът трябва да се посъветва в случай на внезапно нарушение на зрението, да спре да взема Levitra и веднага да се консултира с лекар (вж. точка 4.3).

Влияние върху кръвенето

In vitro проучванията с човешки тромбоцити показват, че варденафил не притежава антиагрегационен ефект, но при високи концентрации (многократно превишаващи терапевтичните), варденафил потенцира антиагрегационния ефект на натриевия нитропрусид, донор на азотен окис. При хора варденафил не влияе върху времето на кръвене, самостоятелно или в комбинация с ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5). Няма налична информация за безопасността след приложение на варденафил при пациенти с нарушения в кръвосъсирването или активна пептична язва. Следователно варденафил 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 варденафил

In vitro проучвания:

Варденафил се метаболизира предимно чрез чернодробните ензими цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известен принос на изоформите CYP3A5 и CYP2C. Следователно инхибиторите на тези изоензими могат да намалят клирънса на варденафил.

In vivo проучвания:

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

Едновременното приложение на варденафил с ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 13-кратно повишаване на C_{max} на варденафил и 49-кратно повишаване на AUC₀₋₂₄ на варденафил, когато се прилага едновременно с варденафил 5 mg. Взаимодействието е следствие на блокирането на чернодробния метаболизъм на варденафил от ритонавир, високоактивен CYP3A4 инхибитор, който също инхибира CYP2C9. Ритонавир значително удължава времето на полуживот на варденафил до 25,7 часа (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на кетоконазол (200 mg), мощен СYP3A4 инхибитор, с варденафил (5 mg) е довело до 10-кратно повишаване на AUC на варденафил и 4-кратно повишаване на C_{max} на варденафил (вж. точка 4.4).

Въпреки че специфични проучвания върху взаимодействието не са проведени, при едновременното използване на мощни СYP3A4 инхибитори (като итраконазол) може да се очаква получаване на плазмени нива на варденафил, сравними с тези, получени с кетоконазол. Едновременната употреба на варденафил с мощни СYP3A4 инхибитори, като итраконазол и кетоконазол (перорална употреба), трябва да се избягва (вж. точки 4.3 и 4.4). При възрастни мъже над 75-годишна възраст едновременното използване на варденафил с итраконазол или кетоконазол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на еритромицин (500 mg три пъти дневно), мощен СYP3A4 инхибитор с варденафил (5 mg), е довело до 4-кратно повишаване на AUC на варденафил и 3-кратно повишаване в C_{max} на варденафил. Въпреки че не е провеждано конкретно проучване за взаимодействия, при едновременно приложение на кларитромицин може да се очаква подобно влияние върху AUC и C_{max} на варденафил. Когато се използва в комбинация с умерен СYP 3A4 инхибитор, като еритромицин или кларитромицин, може да е необходимо дозата на варденафил да се коригира (вж. точки 4.2 и 4.4). Циметидин (400 mg два пъти дневно), неспецифичен цитохром P450 инхибитор, няма влияние върху AUC и C_{max} на варденафил, когато се прилага едновременно с варденафил (20 mg) при здрави доброволци.

Сокът от грейпфрут, като слаб инхибитор на метаболизма на СYP3A4 в чревната стена, може да доведе до умерено повишаване на плазмените нива на варденафил (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на варденафил (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 (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид).

Въпреки че специфични проучвания върху взаимодействието не са били проведени за всички лекарствени продукти, популационният фармакокинетичен анализ показва липсата на повлияване на фармакокинетиката на варденафил от следните лекарства, приети съвместно: ацетилсалицилова киселина, АСЕ-инхибитори, бета-блокери, слаби СYP3A4 инхибитори, диуретици и лекарствени продукти за лечение на диабет (сулфанилурейни лекарства и метформин).

Влияние на варденафил върху другите лекарствени продукти

Няма данни за взаимодействието на варденафил и неспецифични фосфодиестеразни инхибитори като теофилин или дипиридамомл.

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 варденафил (10 mg) е приложен на различни интервали от време (от 1 час до 24 часа), преди да се приеме дозата нитроглицерин. Варденафил 20 mg потенцира хипотензивния ефект на сублингвалния нитроглицерин (0,4 mg), взет 1 или 4 часа след приложението на варденафил при здрави лица на средна възраст. Не е наблюдаван ефект върху кръвното налягане, когато нитроглицерин е приет 24 часа след приложението на еднократна доза варденафил 20 mg. Няма информация за възможно потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите от варденафил при пациенти и следователно едновременното използване е противопоказано (вж. точка 4.3).

Никорандил е хибрид между активатор на калиевия канал и нитрат. Поради нитратната си компонента съществува възможност за сериозно взаимодействие с варденафил.

Тъй като монотерапията с алфа-блокери може да причини изразено понижаване на кръвното налягане, специално ортостатична хипотония и синкоп, проведени са проучвания върху взаимодействието с варденафил. В две проучвания на взаимодействието със здрави нормотензивни доброволци след форсирана титрация с алфа-блокери тамсулозин или теразозин, с високи дози е докладвана хипотония (в някои случаи симптоматична) в значителен брой лица след едновременно приложение на варденафил. Сред лицата, лекувани с теразозин, е наблюдавана по-често хипотония, когато варденафил и теразозин са прилагани едновременно, в сравнение със случаите, когато дозирането е разделено от 6-часов интервал от време.

Въз основа на резултатите от проучвания на взаимодействието, проведени с варденафил при пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) на стабилна терапия с тамсулозин, теразозин или алфузозин:

- Когато варденафил (филмирани таблетки) е прилаган в дози 5, 10 или 20 mg при стабилна терапия с тамсулозин, няма симптоматично понижаване на кръвното налягане, въпреки че 3/21 лекувани с тамсулозин пациенти са с преходно систолично налягане в изправено положение по-ниско от 85 mmHg.
- Когато варденафил 5 mg (филмирани таблетки) е прилаган едновременно с теразозин 5 или 10 mg, един от 21 пациенти е със симптоматична ортостатична хипотония. Хипотония не е наблюдавана, когато варденафил 5 mg и теразозин са прилагани с интервал от 6 часа между отделните дози.
- Когато варденафил (филмирани таблетки) е прилаган в дози 5 или 10 mg при стабилна терапия с алфузозин, няма симптоматично понижаване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

Следователно едновременното лечение трябва да започне само ако пациентът е стабилизирал с лечението с алфа-блокери. При тези пациенти, които са стабилизирани с лечение с алфа-блокери, варденафил трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза 5 mg. Levitra може да се прилага по всяко време с тамсулозин или алфузозин. С другите алфа-блокери е необходимо да има интервал от време между отделните дози, когато варденафил се предписва едновременно (вж. точка 4.4).

Няма значителни взаимодействия, когато варфарин (25 mg), който се метоболизира чрез CYP2C9, или дигоксин (0,375 mg) е приложен едновременно с варденафил (20 mg филмирани таблетки). Относителната бионаличност на глибенкламид (3,5 mg) не се повлиява, когато едновременно е приложен варденафил (20 mg). В специфично проучване при пациенти с хипертония, където варденафил (20 mg) е приложен едновременно с нифедипин със забавено освобождаване (30 mg или 60 mg), е установено 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 варденафил (20 mg филмирани таблетки) и алкохол (средно максимално алкохолно съдържание от 73 mg/dl) се приемат заедно, варденафил не потенцира ефектите на алкохола върху кръвното налягане и сърдечната честота, и фармакокинетиката на варденафил не се променя.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Levitra не е показана за употреба от жени. Няма проучвания за приложение на варденафил при бременни жени. Няма налични данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като при клиничните проучвания с варденафил 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 лекарствени реакции

Нежеланите реакции, съобщени в клинични изпитвания с Levitra филмирани таблетки или 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, обикновено са били преходни и леки до умерени по своята същност. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция, която се е появила при $\geq 10\%$ от пациентите, е главоболие.

Нежеланите реакции са изброени по честота по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Докладвани са следните нежелани реакции:

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации				Конюнктивит	
Нарушения на имунната система			Алергичен оток и ангионевротичен оток	Алергична реакция	
Психични нарушения			Нарушение на съня	Безпокойство	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Сънливост Парестезия и дизестезия	Синкоп Припадък Амнезия	

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на очите			Зрително смущение Хиперемия на очите Нарушено възприемане на цветовете Болка и дискомфорт в очите Фотофобия	Повишено вътреочно налягане Повишена лакримация	Не-артериитна предна исхемична оптична невропатия Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус Световъртеж		Внезапна глухота
Сърдечни нарушения			Тахикардия Сърцебиене	Миокарден инфаркт Камерни тахиаритмии Стенокардия	
Съдови нарушения		Зачервяване		Хипертония Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Назална конгестия	Задух Конгестия на синусите	Кръвотечение от носа	
Стомашно-чревни нарушения		Диспепсия	Гастроезофагеална рефлуксна болест Гастрит Стомашно-чревни и коремни болки Диария Повръщане Гадене Сухота в устата		
Хепатобилиарни нарушения			Повишение на трансаминазите	Повишение на гама-глутамил трансферазата	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Еритема Обрив	Реакция на фоточувствителност	

Системо-органен клас	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Болка в гърба Повишена серумна креатин-фосфокиназа Миалгия Повишен мускулен тонус и схващания		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Засилена ерекция	Приапизъм	Хеморагия в пениса Хемоспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Неразположение	Болки в гърдите	

Хеморагия в пениса, хемоспермия и хематурия са съобщавани в клинични проучвания и като спонтанно получени данни от постмаркетинговия период при употребата на всички PDE5 инхибитори, включително варденафил.

При доза от 20 mg Levitra филмирани таблетки пациентите в старческа възраст (≥65 годишна възраст) имат по-висока честота на главоболие (16,2% спрямо 11,8%) и замаяване (3,7% спрямо 0,7%) в сравнение с по-младите пациенти (<65 годишна възраст). Най-общо честотата на нежеланите реакции (особено „замаяване“) е леко повишена при пациенти с анамнеза за хипертония.

Постмаркетингови съобщения за други продукти от този клас

Съдови нарушения

Съобщават се сериозни сърдечносъдови реакции, включително цереброваскуларен кръвоизлив, внезапна сърдечна смърт, преходна исхемична атака, нестабилна ангина и камерна аритмия във временна връзка с друго лекарство от тази група при постмаркетинговото наблюдение.

4.9 Предозиране

В проучване на еднократно дозиране при доброволци, еднократни дози до и включително 80 mg варденафил (филмирани таблетки) дневно са понесени добре, без сериозни нежелани реакции.

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

В случаи на предозиране, ако е необходимо, трябва да се приложат стандартни поддържащи мерки. Бъбречната диализа не се очаква да увеличи клирънса, тъй като варденафил е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не се елиминира значително в урината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, Лекарства, използвани при еректилна дисфункция, АТС code: G04BE09

Варденафил е перорална терапия за подобряване на еректилната функция при мъже с еректилна дисфункция. В естествени условия, т.е. със сексуално стимулиране, варденафил 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).

Варденафил е мощен и селективен инхибитор на сGMP специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5), най-важната фосфодиестераза в човешкия корпус кавернозум. Варденафил 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 варденафил води до повишени нива на сGMP в корпус кавернозум. Следователно, за да се проявят полезните терапевтични ефекти на варденафил е необходимо сексуално стимулиране.

Проучвания *in vitro* са показали, че варденафил притежава многократно по-силно действие върху PDE5 в сравнение с други фосфодиестерази (>15-кратно спрямо по-слабо върху PDE6, >130-кратно спрямо PDE1, >300-кратно спрямо PDE11 и >1000-кратно 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 варденафил се наблюдава ерекция, достатъчна за проникване (60% ригидност според RigiScan) 15 минути след приема му. Повлияването на тези лица от варденафил е статистически значимо в сравнение с резултатите при плацебо 25 минути след прием.

Варденафил 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 в покой след прием на 20 или 40 mg варденафил е съответно 6,9 mm Hg при 20 mg и 4,3 mm 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 сGMP в съдовите гладкомускулни клетки. Еднократната или многократна перорални дози на варденафил 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 варденафил). 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 варденафил върху QT интервал в сравнение с плацебо, измерен с промените на Fridericia корекционна формула ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) от изходното състояние до 1-вия час след приема. Резултатите на варденафил показват удължаване на QTc (Fridericia) 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 (Fridericia) 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 варденафил 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.

В отделно постмаркетингово проучване при 44 здрави доброволци еднократни дози от 10 mg варденафил или 50 mg силденафил са приложени едновременно с 400 mg гатифлоксацин – лекарство със сравним QT ефект. И варденафил и силденафил са показали нарастване на Fridericia QTc ефект от 4 msec (варденафил) и 5 msec (силденафил), в сравнение с всяко от лекарствата поотделно. Конкретното клинично значение на тези QT промени не е известно.

Допълнителна информация от клинични изпитвания с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Ефикасността и безопасността на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са доказани поотделно при широка популация в две проучвания, включващи 701 рандомизирани пациенти с еректилна дисфункция, които са лекувани до 12 седмици. Разпределението на пациентите в предварително дефинираните подгрупи покрива пациенти в старческа възраст (51%), пациенти с анамнеза за захарен диабет (29%), дислипидемия (39%) и хипертония (40%).

В сборните данни от двете изпитвания с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, ПЕФ-EF домейн скоростите са значимо по-големи при Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, спрямо плацебо.

71% от всички сексуални опити, съобщени в клиничните изпитвания, са с успешно проникване, сравнено с 44% от всички опити в плацебо групата. Тези резултати са отразени също в подгрупите: при пациенти в старческа възраст 65%, при пациенти с анамнеза за захарен диабет 63%, при пациенти с анамнеза за дислипидемия 66% и при пациенти с анамнеза за хипертония 70% от всички съобщени сексуални опити са с успешно проникване.

Около 63% от всички съобщени сексуални опити с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са успешни по отношение на поддържане на ерекцията в сравнение с около 26% от всички плацебо контролирани сексуални опити. В предварително дефинираните подгрупи 57% (пациенти в старческа възраст), 56% (пациенти с анамнеза за захарен диабет), 59% (пациенти с анамнеза за дислипидемия) и 60% (пациенти с анамнеза за хипертония) от всички съобщени опити с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са успешни по отношение на поддържане на ерекцията.

Допълнителна информация от клинични изпитвания

В клинични изпитвания варденафил е бил прилаган на повече от 17000 мъже с еректилна дисфункция (ЕД) на възраст между 18 и 89 години, повечето от тях с множество придружаващи заболявания. Над 2500 пациенти са били на терапия с варденафил за 6 или повече месеца. От тях 900 са били лекувани 1 година или повече.

Представени са следните групи пациенти: пациенти в старческа възраст (22%), пациенти с хипертония (35%), захарен диабет (29%), с исхемична болест на сърцето или други сърдечно-

съдови заболявания (7%), хронична белодробна болест (5%), хиперлипидемия (22%), депресия (5%), радикална простатектомия (9%). В клиничните проучвания не са били представени достатъчно следните групи: лица в старческа възраст (> 75 години, 2,4%) и пациенти с определени сърдечно-съдови заболявания (вж. точка 4.3). Не са извършени клинични проучвания при пациенти с със заболявания на ЦНС (с изключение на гръбначномозъчни травми), пациенти с 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 варденафил (филмирани таблетки) 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 (филмирани таблетки) 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 варденафил 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 изпитване при пациенти със захарен диабет варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози варденафил 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 варденафил, при пациенти които са завършили три месеца лечение, в сравнение с 36% и 23% при групата пациенти на плацебо.

В клинично изпитване на пациенти след простатектомия, варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози варденафил 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 варденафил при пациенти с 3-месечно лечение, в сравнение с 22% и 10% при пациентите на плацебо.

В клинично изпитване с гъвкав режим на дозиране при пациенти с травма на гръбначния мозък, варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на достатъчно продължителна ерекция за успешно извършване на полов акт и ригидност на пениса в сравнение с плацебо. Броят на пациентите, които са се възстановили със скор ПЕФ ($\geq 26\%$) е 53% с варденафил в сравнение с 9% на плацебо. Честотата на повлияване за получаване и поддържане на ерекция е 76% и 59% при варденафил в сравнение с 41% и 22% на плацебо, при пациенти, които са лекувани три месеца, което е клинично и статистически значимо ($p < 0,001$).

Безопасността и ефикасността на варденафил е установена в продължителни проучвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Изпитвания за биоеквивалентност показват, че Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, не са биоеквивалентни на Levitra 10 mg филмирани таблетки. По тази причина диспергиращата се в устата лекарствена форма не трябва да се използва като еквивалент на Levitra 10 mg филмирани таблетки.

Абсорбция

При прилагане на Levitra 10 mg филмирани таблетки варденафил се абсорбира бързо с максимални плазмени концентрации, достигнати при някои мъже 15 минути след перорално приложение. Въпреки това в 90% от случаите максималните плазмени концентрации са постигнати от 30 до 120 минути (средно 60 минути) след перорално приложение, на гладно. Средната абсолютна бионаличност след перорален прием е 15%. След перорално дозиране AUC и C_{max} на варденафил се повишават почти пропорционално на дозата в препоръчаните граници на дозировка (5 – 20 mg).

Когато Levitra филмирани таблетки се приемат с храна с високо съдържание на мазнини (съдържаща 57% мазнини), скоростта на абсорбция е намалена, с повишаване на средното t_{max} от 1 час и средна редуция на C_{max} от 20%. AUC на варденафил не се повлиява. След прием на храна, съдържаща 30% мазнини, скоростта и степента на абсорбция на варденафил (t_{max} , C_{max} , AUC) не се променят в сравнение с приложението на гладно.

Варденафил се абсорбира бързо след приложение на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, без вода. Медианата на времето за достигане на C_{max} варира между 45 до 90 минути и е подобно или леко удължено (с 8 до 45 минути) в сравнение с филмираните таблетки. Средната AUC на варденафил е увеличена с 21 до 29% (пациенти на средна възраст и пациенти в старческа възраст с ЕД) или с 44% (млади здрави доброволци) при 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, сравнено с филмираните таблетки като резултат от локалната перорална абсорбция на малко количество от лекарството в устната кухина. Няма значима разлика в средната C_{max} между диспергиращите се в устата таблетки и филмираните таблетки.

При индивиди, приемащи Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, с богата на мазнини храна, не е наблюдаван ефект върху AUC и t_{max} на варденафил, докато C_{max} на варденафил е била намалена с 35% при прием след хранене. На базата на тези резултати Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, могат да бъдат приемани със или без храна.

Ако Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, се приемат с вода, AUC намалява с 29%, C_{max} остава непроменена и медианата на t_{max} се скъсява с 60 минути, сравнено с приема без вода. Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, трябва да се приемат без течност.

Разпределение

Средният стационарен обем на разпределение на варденафил е 208 l, което показва разпределение в тъканите.

Варденафил и неговият основен метаболит (M1) са значително свързани с плазмените протеини (приблизително 95% за варденафил или M1). За варденафил, както и за M1, свързването с протеин е независимо от общата лекарствена концентрация.

Въз основа на измерванията на варденафил 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.

Биотрансформация

Варденафил в Levitra филмирани таблетки се метаболизира предимно в черния дроб посредством цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известен принос на CYP3A5 и CYP2C изоформи.

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

Средният терминален полуживот на варденафил при пациенти, приемащи Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, е в рамките на 4 – 6 часа. Елиминационният полуживот на метаболита M1 е между 3 до 5 часа, подобно на варденафил.

Елиминиране

Тоталният телесен клирънс на варденафил е 56 l/h с резултантен терминален полуживот от приблизително 4-5 часа. След перорално приложение, варденафил се екскретира като метаболити предимно чрез фецеса (приблизително 91-95% от приложената доза) и в по-малка степен в урината (приблизително 2-6% от приложената доза).

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

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

AUC и C_{max} на варденафил при пациенти в старческа възраст (65 години и повече), приемащи Levitra диспергиращи се в устата таблетки, са повишени с 31 до 39% и 16 до 21%, съответно, в сравнение с пациентите на възраст 45 години и по-малко. Не се открива кумулира на варденафил в плазмата при пациенти на възраст 45 и по-малко години или 65 или повече години след еднократно дневно прилагане на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, за 10 дни.

Бъбречно увреждане

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 80 ml/min), фармакокинетиката на варденафил 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 варденафил (AUC и C_{max}) (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на варденафил не е проучвана при пациенти, нуждаещи се от диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A и B), клирънсът на варденафил 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 със 160% и 133%, в сравнение със здравата контролна група (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на варденафил при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (Child-Pugh C) не е проучвана (вж. точка 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Кросповидон
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие:

Макрогол 400
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PP/алуминиево фолио в картонена кутия по 2, 4, 8, 12 и 20 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/248/005-008, 022

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 март 2003

Дата на последно подновяване: 06 март 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт има на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg варденафил (vardenafil), (като хидрохлорид).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Кръгли оранжеви таблетки, означени с кръста на BAYER от едната страна и “20” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже. Еректилната дисфункция е невъзможността да се постигне или поддържа ерекция на пениса, необходима за успешен полов акт.

За да бъде ефективна Levitra е необходимо сексуално стимулиране.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Употреба при 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 (вж. точка 5.2).

Специални популации

Популация в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се изискват корекции на дозата при мъже в старческа възраст. Въпреки това едно увеличение на дозата до максимум 20 mg трябва да бъде внимателно обмислено в зависимост от индивидуалната поносимост (вж. точки 4.4 и 4.8).

Чернодробно увреждане

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 (вж. точки 4.3 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата 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.

Педиатрична популация

Levitra не е показана при лица под 18-годишна възраст. Няма подходящи показания за употреба на Levitra при деца.

Употреба при пациенти, употребяващи други лекарствени продукти

Едновременна употреба на СYP3A4 инхибитори

Дозата на варденафил не трябва да превишава 5 mg, когато се използва в комбинация с СYP3A4 инхибитори, като еритромицин или кларитромицин (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

Levitra е противопоказана при пациенти, които имат загуба на зрението на едното око, вследствие на не-артериитна предна исхемична оптична невропатия (NAION), независимо дали този епизод е свързан или не във връзка с предшестваща експозиция на инхибитор на фосфодиестераза 5 (PDE5) (вж. точка 4.4).

Лекарствените продукти 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 варденафил 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 бъбречна недостатъчност, която налага диализа,
- хипотония (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 варденафил с мощни СYP3A4 инхибитори кетоконазол и итраконазол (перорална форма) е противопоказана при мъже над 75 години.

Едновременното използване на варденафил с HIV протеазни инхибитори като ритонавир и индинавир е противопоказано, тъй като те са много силни инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.5).

Свръхчувствителност към варденафил или към някое от помощните вещества.

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 (вж. точка 4.3). Варденафил притежава съдоразширяващи свойства, които водят до леко и преходно понижаване на кръвното налягане (вж. 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 вазодилататори, включително фосфодиестеразни инхибитори тип 5.

Лекарствените продукти 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 сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Безопасността и ефикасността на комбинациите от Levitra филмирани таблетки с Levitra диспергиращи се в устата таблетки или други лечения на еректилна дисфункция не са проучвани. Поради тази причина не се препоръчва използването на такива комбинации.

Поносимостта към максималната доза от 20 mg може да бъде по-ниска при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точки 4.2 и 4.8).

Едновременна употреба на алфа-блокери

Едновременното използване на алфа-блокери и варденафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти, вследствие на вазодилаторните ефекти на двете лекарства. Едновременно лечение с варденафил трябва да започне само, ако пациентът е със стабилизирано лечение с алфа-блокери. При тези пациенти, които са стабилни с лечение с алфа-блокери, варденафил трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза от 5 mg филмирани таблетки. Варденафил може да се приема по всяко време с тамсулозин или алфузозин. С другите алфа-блокери е необходимо разделяне на дозите във времето, когато варденафил се прилага едновременно (вж. точка 4.5). При тези пациенти, които вече вземат оптималната доза варденафил, 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 варденафил.

Едновременна употреба на CYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на варденафил с мощни CYP3A4 инхибитори, като итраконазол и кетоконазол (перорална форма) трябва да се избягва, тъй като се получават много високи плазмени концентрации на варденафил, ако лекарствените продукти се комбинират (вж. точки 4.5 и 4.3).

Може да бъде необходима корекция на дозата на варденафил, ако едновременно се прилага с умерени CYP3A4 инхибитори, като еритромицин и кларитромицин (вж. точки 4.5 и 4.2).

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

Влияние върху QTc интервала

Доказано е, че еднократната перорална доза от 10 mg и 80 mg варденафил удължава QTc интервала съответно със средно 8 и 10 msec (вж. точка 5.1). Също така еднократни дози от 10 mg варденафил,

приложени едновременно с 400 mg гатифлоксацин – активно вещество с подобен QT ефект – показват допълнителен QTc ефект от 4 msec, в сравнение с всяко от тези активни вещества поотделно. Клиничното значение на тези QT промени не е известно (вж. 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. Лекарствени продукти, които удължават QTc интервала, включително варденафил, е най-добре да се избягват при пациенти с рискови фактори, например хипокалиемия; вродено удължаване на QT интервала; едновременно приложение на антиаритмични лекарствени продукти клас 1А (напр. хинидин, прокаинамид), или клас III (напр. амиодарон, соталол).

Влияние върху зрението

Нарушения на зрението и случаи на не-артериитна исхемична оптична невропатия (non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION)) са докладвани във връзка с приема на Levitra и други PDE5 инхибитори. Пациентът трябва да се посъветва в случай на внезапно нарушение на зрението, да спре да взема Levitra и веднага да се консултира с лекар (вж. точка 4.3).

Влияние върху кръвенето

In vitro проучванията с човешки тромбоцити показват, че варденафил не притежава антиагрегационен ефект, но при високи концентрации (многократно превишаващи терапевтичните), варденафил потенцира антиагрегационния ефект на натриевия нитропрусид, донор на азотен окис. При хора варденафил не влияе върху времето на кръвене, самостоятелно или в комбинация с ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5). Няма налична информация за безопасността след приложение на варденафил при пациенти с нарушения в кръвосъсирването или активна пептична язва. Следователно варденафил 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 варденафил

In vitro проучвания:

Варденафил се метаболизира предимно чрез чернодробните ензими цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известен принос на изоформите CYP3A5 и CYP2C. Следователно инхибиторите на тези изоензими могат да намалят клирънса на варденафил.

In vivo проучвания:

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

Едновременното приложение на варденафил с ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 13-кратно повишаване на C_{max} на варденафил и 49-кратно повишаване на AUC₀₋₂₄ на варденафил, когато се прилага едновременно с варденафил 5 mg. Взаимодействието е следствие на блокирането на чернодробния метаболизъм на варденафил от ритонавир, високоактивен CYP3A4 инхибитор, който също инхибира CYP2C9. Ритонавир значително удължава времето на полуживот на варденафил до 25,7 часа (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на кетоконазол (200 mg), мощен СYP3A4 инхибитор, с варденафил (5 mg) е довело до 10-кратно повишаване на AUC на варденафил и 4-кратно повишаване на C_{max} на варденафил (вж. точка 4.4).

Въпреки че специфични проучвания върху взаимодействието не са проведени, при едновременното използване на мощни СYP3A4 инхибитори (като итраконазол) може да се очаква получаване на плазмени нива на варденафил, сравними с тези, получени с кетоконазол. Едновременната употреба на варденафил с мощни СYP3A4 инхибитори, като итраконазол и кетоконазол (орална форма), трябва да се избягва (вж. точки 4.3 и 4.4). При възрастни мъже над 75-годишна възраст едновременното използване на варденафил с итраконазол или кетоконазол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на еритромицин (500 mg три пъти дневно), мощен СYP3A4 инхибитор с варденафил (5 mg), е довело до 4-кратно повишаване на AUC на варденафил и 3-кратно повишаване в C_{max} на варденафил. Въпреки че не е провеждано конкретно проучване за взаимодействия, при едновременно приложение на кларитромицин може да се очаква подобно влияние върху AUC и C_{max} на варденафил. □ Когато се използва в комбинация с умерен СYP3A4 инхибитор, като еритромицин или кларитромицин, може да е необходимо дозата на варденафил да се коригира (вж. точки 4.2 и 4.4). Циметидин (400 mg два пъти дневно), неспецифичен цитохром P450 инхибитор, няма влияние върху AUC и C_{max} на варденафил, когато се прилага едновременно с варденафил (20 mg) при здрави доброволци.

Сокът от грейпфрут, като слаб инхибитор на метаболизма на СYP3A4 в чревната стена, може да доведе до умерено повишаване на плазмените нива на варденафил (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на варденафил (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 (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид).

Въпреки че специфични проучвания върху взаимодействието не са били проведени за всички лекарствени продукти, популационният фармакокинетичен анализ показва липсата на повлияване на фармакокинетиката на варденафил от следните лекарства, приети едновременно: ацетилсалицилова киселина, ACE-инхибитори, бета-блокери, слаби СYP3A4 инхибитори, диуретици и лекарствени продукти за лечение на диабет (сулфанилурейни лекарства и метформин).

Влияние на варденафил върху другите лекарствени продукти

Няма данни за взаимодействието на варденафил и неспецифични фосфодиестеразни инхибитори като теофилин или дипиридамола.

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 варденафил (10 mg) е приложен на различни интервали от време (от 1 час до 24 часа), преди да се приеме дозата нитроглицерин. Варденафил 20 mg потенцира хипотензивния ефект на сублингвалния нитроглицерин (0,4 mg), взет 1 или 4 часа след приложението на варденафил при здрави лица на средна възраст. Не е наблюдаван ефект върху кръвното налягане, когато нитроглицерин е приет 24 часа след приложението на еднократна доза варденафил 20 mg. Няма информация за възможно потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите от варденафил при пациенти и следователно едновременното използване е противопоказано (вж. точка 4.3).

Никорандил е хибрид между активатор на калиевия канал и нитрат. Поради нитратната си компонента съществува възможност за сериозно взаимодействие с варденафил.

Тъй като монотерапията с алфа-блокери може да причини изразено понижаване на кръвното налягане, специално ортостатична хипотония и синкоп, проведени са проучвания върху взаимодействието с варденафил. В две проучвания на взаимодействието със здрави нормотензивни доброволци след форсирана титрация с алфа-блокери тамсулозин или теразозин, с високи дози е докладвана хипотония (в някои случаи симптоматична) в значителен брой лица след едновременно приложение на варденафил. Сред лицата, лекувани с теразозин, е наблюдавана по-често хипотония, когато варденафил и теразозин са прилагани едновременно, в сравнение със случаите, когато дозирането е разделено от 6-часов интервал от време.

Въз основа на резултатите от проучвания на взаимодействието, проведени с варденафил при пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) на стабилна терапия с тамсулозин, теразозин или алфуозин:

- Когато варденафил (филмирани таблетки) е прилаган в дози 5, 10 или 20 mg при стабилна терапия с тамсулозин, няма симптоматично понижаване на кръвното налягане, въпреки че 3/21 лекувани с тамсулозин пациенти са с преходно систолично налягане в изправено положение по-ниско от 85 mmHg.
- Когато варденафил 5 mg (филмирани таблетки) е прилаган едновременно с теразозин 5 или 10 mg, един от 21 пациенти е със симптоматична ортостатична хипотензия. Хипотония не е наблюдавана, когато варденафил 5 mg и теразозин са прилагани с интервал от 6 часа между отделните дози.
- Когато варденафил (филмирани таблетки) е прилаган в дози 5 или 10 mg при стабилна терапия с алфуозин, няма симптоматично понижаване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

Следователно едновременното лечение трябва да започне само ако пациентът е стабилизирал с лечението с алфа-блокери. При тези пациенти, които са стабилизирани с лечение с алфа-блокери, варденафил трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза 5 mg. Levitra може да се прилага по всяко време с тамсулозин или алфуозин. С другите алфа-блокери е необходимо да има интервал от време между отделните дози, когато варденафил се предписва едновременно (вж. точка 4.4).

Няма значителни взаимодействия, когато варфарин (25 mg), който се метоболизира чрез CYP2C9, или дигоксин (0,375 mg) е приложен едновременно с варденафил (20 mg филмирани таблетки). Относителната бионаличност на глибенкламид (3,5 mg) не се повлиява, когато едновременно е приложен варденафил (20 mg). В специфично проучване при пациенти с хипертония, където варденафил (20 mg) е приложен едновременно с нифедипин със забавено освобождаване (30 mg или 60 mg), е установено 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 варденафил (20 mg филмирани таблетки) и алкохол (средно максимално алкохолно съдържание от 73 mg/dl) се приемат заедно, варденафил не потенцира ефектите на алкохола върху кръвното налягане и сърдечната честота, и фармакокинетиката на варденафил не се променя.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Levitra не е показана за употреба от жени. Няма проучвания за приложение на варденафил при бременни жени. Няма налични данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като при клиничните проучвания с варденафил 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 лекарствени реакции

Нежеланите реакции, съобщени в клинични изпитвания с Levitra филмирани таблетки или 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, обикновено са били преходни и леки до умерени по своята същност. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция, която се е появила при $\geq 10\%$ от пациентите, е главоболие.

Нежеланите реакции са изброени по честота по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Докладвани са следните нежелани реакции:

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации				Конюнктивит	
Нарушения на имунната система			Алергичен оток и ангионевротичен оток	Алергична реакция	
Психични нарушения			Нарушение на съня	Безпокойство	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Сънливост Парестезия и дизестезия	Синкоп Припадък Амнезия	

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на очите			Зрително смущение Хиперемия на очите Нарушено възприемане на цветовете Болка и дискомфорт в очите Фотофобия	Повишено вътреочно налягане Повишена лакримация	Не-артериитна предна исхемична оптична невропатия Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус Световъртеж		Внезапна глухота
Сърдечни нарушения			Тахикардия Сърцебиене	Миокарден инфаркт Камерни тахиаритмии Стенокардия	
Съдови нарушения		Зачервяване		Хипертония, Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Назална конгестия	Задух Конгестия на синусите	Кръвотечение от носа	
Стомашно-чревни нарушения		Диспепсия	Гастро-езофагеална рефлуксна болест Гастрит Стомашно-чревни и коремни болки Диария Повръщане Гадене Сухота в устата		
Хепатобилиарни нарушения			Повишение на трансаминазите	Повишение на гама-глутамил трансферазата	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Еритема Обрив	Реакция на фоточувствителност	

Системо-органен клас	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Болка в гърба Повишена серумна креатин-фосфокиназа Миалгия Повишен мускулен тонус и схващания		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Засилена ерекция	Приапизъм	Хеморагия в пениса Хемоспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Неразположение	Болки в гърдите	

Хеморагия в пениса, хемоспермия и хематурия са съобщавани в клинични проучвания и като спонтанно получени данни от постмаркетинговия период при употребата на всички PDE5 инхибитори, включително варденафил.

При доза от 20 mg Levitra филмирани таблетки пациентите в старческа възраст (≥65 годишна възраст) имат по-висока честота на главоболие (16,2% спрямо 11,8%) и замаяване (3,7% спрямо 0,7%) в сравнение с по-младите пациенти (<65 годишна възраст). Най-общо честотата на нежеланите реакции (особено „замаяване“) е леко повишена при пациенти с анамнеза за хипертония.

Постмаркетингови съобщения за други продукти от този клас

Съдови нарушения

Съобщават се сериозни сърдечносъдови реакции, включително цереброваскуларен кръвоизлив, внезапна сърдечна смърт, преходна исхемична атака, нестабилна ангина и камерна аритмия във временна връзка с друго лекарство от тази група при постмаркетинговото наблюдение.

4.9 Предозиране

В проучване на еднократно дозиране при доброволци, еднократни дози до и включително 80 mg варденафил (филмирани таблетки) дневно са понесени добре, без сериозни нежелани реакции.

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

В случаи на предозиране, ако е необходимо, трябва да се приложат стандартни поддържащи мерки. Бъбречната диализа не се очаква да увеличи клирънса, тъй като варденафил е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не се елиминира значително в урината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, Лекарства, използвани при еректилна дисфункция, АТС code: G04BE09

Варденафил е перорална терапия за подобряване на еректилната функция при мъже с еректилна дисфункция. В естествени условия, т.е. със сексуално стимулиране, варденафил 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).

Варденафил е мощен и селективен инхибитор на сGMP специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5), най-важната фосфодиестераза в човешкия корпус кавернозум. Варденафил 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 варденафил води до повишени нива на сGMP в корпус кавернозум. Следователно, за да се проявят полезните терапевтични ефекти на варденафил е необходимо сексуално стимулиране.

Проучвания *in vitro* са показали, че варденафил притежава многократно по-силно действие върху PDE5 в сравнение с други фосфодиестерази (>15-кратно спрямо върху PDE6, >130-кратно спрямо PDE1, >300-кратно спрямо PDE11 и >1000-кратно 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 варденафил се наблюдава ерекция, достатъчна за проникване (60% ригидност според RigiScan) 15 минути след приема му. Повлияването на тези лица от варденафил е статистически значимо в сравнение с резултатите при плацебо 25 минути след прием.

Варденафил 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 в покой след прием на 20 или 40 mg варденафил е съответно 6,9 mm Hg при 20 mg и 4,3 mm 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 сGMP в съдовите гладкомускулни клетки. Еднократната или многократна перорални дози на варденафил 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 интервала 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 варденафил). 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 варденафил върху QT интервал в сравнение с плацебо, измерен с промените на Fridericia корекционна формула ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) от изходното състояние до 1-вия час след приема. Резултатите на варденафил показват удължаване на QTc (Fridericia) 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 (Fridericia) 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 варденафил 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.

В отделно постмаркетингово проучване при 44 здрави доброволци еднократни дози от 10 mg варденафил или 50 mg силденафил са приложени едновременно с 400 mg гатифлоксацин – лекарство със сравним QT ефект. И варденафил и силденафил са показали нарастване на Fridericia QTc ефект от 4 msec (варденафил) и 5 msec (силденафил), в сравнение с всяко от лекарствата поотделно. Конкретното клинично значение на тези QT промени не е известно.

Допълнителна информация от клинични изпитвания с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Ефикасността и безопасността на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са доказани поотделно при широка популация в две проучвания, включващи 701 рандомизирани пациенти с еректилна дисфункция, които са лекувани до 12 седмици. Разпределението на пациентите в предварително дефинираните подгрупи покрива пациенти в старческа възраст (51%), пациенти с анамнеза за захарен диабет (29%), дислипидемия (39%) и хипертония (40%).

В сборните данни от двете изпитвания с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, ПЕФ-ЕФ домейн скоровете са значимо по-големи при Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, спрямо плацебо.

71% от всички сексуални опити, съобщени в клиничните изпитвания, са с успешно проникване, сравнено с 44% от всички опити в плацебо групата. Тези резултати са отразени също в подгрупите: при пациенти в старческа възраст 65%, при пациенти с анамнеза за захарен диабет 63%, при пациенти с анамнеза за дислипидемия 66% и при пациенти с анамнеза за хипертония 70% от всички съобщени сексуални опити са с успешно проникване.

Около 63% от всички съобщени сексуални опити с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са успешни по отношение на поддържане на ерекцията в сравнение с около 26% от всички плацебо контролирани сексуални опити. В предварително дефинираните подгрупи 57% (пациенти в старческа възраст), 56% (пациенти с анамнеза за захарен диабет), 59% (пациенти с анамнеза за дислипидемия) и 60% (пациенти с анамнеза за хипертония) от всички съобщени опити с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са успешни по отношение на поддържане на ерекцията.

Допълнителна информация от клинични изпитвания

В клинични изпитвания варденафил е бил прилаган на повече от 17000 мъже с еректилна дисфункция (ЕД) на възраст между 18 и 89 години, повечето от тях с множество придружаващи заболявания. Над 2500 пациенти са били на терапия с варденафил за 6 или повече месеца. От тях 900 са били лекувани 1 година или повече.

Представени са следните групи пациенти: пациенти в старческа 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: лица в старческа възраст (> 75 години, 2,4%) и пациенти с определени сърдечно-съдови заболявания (вж. точка 4.3). Не са извършени клинични проучвания при пациенти със заболявания на ЦНС (с изключение на гръбначномозъчни травми), пациенти с тежки бъбречни или чернодробни увреждания, претърпели хирургични интервенции в областта на таза (с изключение на шадяща нервите простатектомия), или травма, или лъчетерапия и понижено либидо или анатомични деформации на пениса.

По време на основните клиничните проучвания лечението с варденафил (филмирани таблетки) 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 (филмирани таблетки) 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 варденафил 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 изпитвания при пациенти със захарен диабет варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози варденафил 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 варденафил, при пациенти които са завършили три месеца лечение, в сравнение с 36% и 23% при групата пациенти на плацебо.

В клинично изпитвания на пациенти след простатектомия, варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози варденафил 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 варденафил при пациенти с 3-месечно лечение, в сравнение с 22% и 10% при пациентите на плацебо.

В клинично изпитвания с гъвкав режим на дозиране при пациенти с травма на гръбначния мозък, варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на достатъчно продължителна ерекция за успешно извършване на полов акт и ригидност на пениса в сравнение с плацебо. Броят на пациентите, които са се възстановили със скор ПЕФ ($\geq 26\%$) е 53% с варденафил в сравнение с 9% на плацебо. Честотата на повлияване за получаване и поддържане на ерекция е 76% и 59% при варденафил в сравнение с 41% и 22% на плацебо, при пациенти, които са лекувани три месеца, което е клинично и статистически значимо ($p < 0,001$).

Безопасността и ефикасността на варденафил е установена в продължителни проучвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Изпитвания за биоеквивалентност показват, че Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, не са биоеквивалентни на Levitra 10 mg филмирани таблетки. По тази причина диспергиращата се в устата лекарствена форма не трябва да се използва като еквивалент на Levitra 10 mg филмирани таблетки.

Абсорбция

При прилагане на Levitra 10 mg филмирани таблетки варденафил се абсорбира бързо с максимални плазмени концентрации, достигнати при някои мъже 15 минути след перорално приложение. Въпреки това в 90% от случаите максималните плазмени концентрации са постигнати от 30 до 120 минути (средно 60 минути) след перорално приложение, на гладно. Средната абсолютна бионаличност след перорален прием е 15%. След перорално дозиране AUC и C_{max} на варденафил се повишават почти пропорционално на дозата в препоръчаните граници на дозировка (5 – 20 mg).

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

Варденафил се абсорбира бързо след приложение на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, без вода. Медианата на времето за достигане на C_{max} варира между 45 до 90 минути и е подобно или леко удължено (с 8 до 45 минути) в сравнение с филмираните таблетки. Средната AUC на варденафил е увеличена с 21 до 29% (пациенти на средна възраст и пациенти в старческа възраст с ЕД) или с 44% (млади здрави доброволци) при 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, сравнено с филмираните таблетки като резултат от локалната перорална абсорбция на едно малко количество от лекарството в устната кухина. Няма значима разлика в средната C_{max} между диспергиращите се в устата таблетки и филмираните таблетки.

При индивиди, приемащи Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, с богата на мазнини храна, не е наблюдаван ефект върху AUC и t_{max} на варденафил, докато C_{max} на варденафил е била намалена с 35% при прием след хранене. На базата на тези резултати Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, могат да бъдат приемани със или без храна.

Ако Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, се приемат с вода, AUC намалява с 29%, C_{max} остава непроменена и медианата на t_{max} се скъсява с 60 минути, сравнено с приема без вода. Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, трябва да се приемат без течност.

Разпределение

Средният стационарен обем на разпределение на варденафил е 208 l, което показва разпределение в тъканите.

Варденафил и неговият основен метаболит (M1) са значително свързани с плазмените протеини (приблизително 95% за варденафил или M1). За варденафил, както и за M1, свързването с протеин е независимо от общата лекарствена концентрация.

Въз основа на измерванията на варденафил 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.

Биотрансформация

Варденафил в Levitra филмирани таблетки се метаболизира предимно в черния дроб посредством цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известен принос на CYP3A5 и CYP2C изоформи.

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

Средният терминален полуживот на варденафил при пациенти, приемащи Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата е в рамките на 4 – 6 часа. Елиминационният полуживот на метаболита M1 е между 3 до 5 часа, подобно на изходния продукт.

Елиминиране

Тоталният телесен клирънс на варденафил е 56 l/h с резултантен терминален полуживот от приблизително 4-5 часа. След перорално приложение, варденафил се екскретира като метаболити предимно чрез фецеса (приблизително 91-95% от приложената доза) и в по-малка степен в урината (приблизително 2-6% от приложената доза).

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст:

Чернодробният клирънс на варденафил при доброволци здрави мъже в старческа възраст (65 години и повече) е намален в сравнение със здравите млади доброволци (18 – 45 години). Мъжете в старческа възраст, приемащи Levitra филмирани таблетки, имат средно 52% по-висока AUC и 34% по-висока C_{max} в сравнение с младите мъже (вж. точка 4.2).

AUC и C_{max} на варденафил при пациенти в старческа възраст (65 години и повече), приемащи Levitra диспергиращи се в устата таблетки, са повишени с 31 до 39% и 16 до 21%, съответно, в сравнение с пациентите на възраст 45 години и по-малко. Не се открива кумулиране на варденафил в плазмата при пациенти на възраст 45 и по-малко години или 65 или повече години след еднократно дневно прилагане на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, за 10 дни.

Бъбречно увреждане

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 80 ml/min), фармакокинетиката на варденафил 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 варденафил (AUC и C_{max}) (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на варденафил не е проучвана при пациенти, нуждаещи се от диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A и B), клирънсът на варденафил 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 със 160% и 133%, в сравнение със здравата контролна група (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на варденафил при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (Child-Pugh C) не е проучвана (вж. точка 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора въз на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Кросповидон
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоз,
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие:

Макрогол 400
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PP/алуминиево фолио в картонена кутия по 2, 4, 8, 12 и 20 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/248/009-012, 023

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 март 2003

Дата на последно подновяване: 06 март 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се в устата таблетка съдържа 10 mg варденафил (vardenafil), (като хидрохлорид).

Помощни вещества:

7,96 mg сорбитол (E420) и 1,80 mg аспартам (E951) за една таблетка, диспергираща се в устата.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата.
Бели кръгли таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже. Еректилна дисфункция е невъзможността да се постигне или поддържа ерекция на пениса, необходима за успешен полов акт.

За да бъде ефективна Levitra, е необходимо сексуално стимулиране.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Диспергиращата се в устата таблетка Levitra 10 mg не е биоеквивалентна на филмираната таблетка Levitra 10 mg (вж. точка 5.1). Максималната доза за Levitra диспергираща се в устата таблетка е 10 mg/ден.

Употреба при възрастни мъже

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, се приемат според нуждите приблизително 25 до 60 минути преди сексуална активност.

Специални популации

Популация в старческа възраст (≥ 65 годишна възраст)

Не се изискват корекции на дозата при мъже в старческа възраст. Въпреки това едно увеличение на дозата до максимум 20 mg филмирани таблетки Levitra трябва да бъде внимателно обмислено в зависимост от индивидуалната поносимост (вж. точки 4.4 и 4.8).

Чернодробно увреждане

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, не са показани за употреба като начална доза при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh A).

Пациентите с умерено чернодробно увреждане трябва да започнат лечението с Levitra 5 mg филмирани таблетки. Въз основа на поносимостта и ефикасността дозата може да бъде повишена до Levitra 10 mg или 20 mg филмирани таблетки, или Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата.

Максималната препоръчвана доза при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) е Levitra 10 mg под формата на филмирани таблетки (вж. точка 5.2).

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, не трябва да се използват при пациенти с умерено (Child-Pugh B) и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C; вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

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

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) трябва да се мисли за начална доза Levitra 5 mg филмирани таблетки. Въз основа на поносимостта и ефикасността дозата може да бъде повишена до Levitra 10 mg и 20 mg филмирани таблетки или Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата.

Диспергиращата се в устата таблетка Levitra, не трябва да се използва при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Диспергиращите се в устата таблетки Levitra не са показани за пациенти под 18-годишна възраст. Няма подходящи показания за употреба на диспергиращи се в устата таблетки Levitra при деца и юноши.

Употреба при пациенти, употребяващи други лекарствени продукти

Едновременна употреба на умерени или мощни инхибитори на СYP3A4

Необходима е корекция на дозата варденафил при едновременна употреба на умерени или мощни инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Диспергиращата се в устата таблетката трябва да се постави в устата върху езика, където тя бързо ще се разпадне, и след това да се погълне. Диспергиращите се в устата таблетки Levitra трябва да се приемат без течност и непосредствено след изваждането им от блистера.

Диспергиращите се в устата таблетки Levitra могат да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

Levitra е противопоказана при пациенти, които имат загуба на зрението на едното око, вследствие на не-артериитна предна исхемична оптична невропатия (NAION), независимо дали този епизод е свързан или не с предшестваща експозиция на инхибитор на фосфодиестераза 5 (PDF5) (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти за лечение на еректилна 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 [Нюйоркска кардиологична асоциация (New York Heart Association) III или IV]).

Безопасността на варденафил не е изпитвана при следните групи пациенти и следователно неговата употреба е противопоказана, докато не се получи допълнителна информация:

- тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C),
- краен стадий на бъбречна недостатъчност, която налага диализа,
- хипотония (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 пигментен ретинит.

Едновременната употреба на варденафил с мощните СYP 3A4 инхибитори кетоконазол и итраконазол (перорална форма) е противопоказана при мъже на възраст над 75 години.

Едновременното използване на варденафил с HIV протеазни инхибитори като ритонавир и индинавир е противопоказано, тъй като те са много мощни инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Преди да се започне каквото и да е лечение на еректилна дисфункция, лекарите трябва да вземат под внимание сърдечно-съдовия статус на техните пациенти, тъй като съществува степен на риск от страна на сърцето, свързан със сексуалната активност (вж. точка 4.3). Варденафил притежава съдоразширяващи свойства, които водят до леко и преходно понижаване на кръвното налягане (вж. 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.

Лекарствените продукти 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 сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Безопасността и ефикасността на комбинации от диспергиращи се в устата таблетки Levitra и филмирани таблетки Levitra или други лекарства за лечение на еректилна дисфункция не е изпитвана. Следователно не се препоръчва използването на такива комбинации.

Поносимостта към максималната доза от Levitra 20 mg филмирани таблетки може да бъде по-лоша при пациенти в старческа възраст (≥ 65 годишна възраст) (вж. точки 4.2 и 4.8).

Едновременна употреба на алфа-блокери

Едновременното използване на алфа-блокери и варденафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти, понеже и двете лекарства са вазодилатори. Едновременно лечение с варденафил трябва да се започне само, ако пациентът е стабилизирани с лечение с алфа-блокери. При тези пациенти, които са стабилни с лечение с алфа-блокери, варденафил трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза от 5 mg филмирани таблетки. Пациентите на лечение с алфа-блокери не трябва да използват Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, като начална доза. Варденафил може да се приема по всяко време с тамсулозин или алфузозин. С другите алфа-блокери е необходимо разделяне на дозата във времето, когато варденафил се прилага едновременно (вж. точка 4.5). При тези пациенти, които вече вземат оптимизирана доза

варденафил, 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 варденафил.

Едновременна употреба на СYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на варденафил с мощни инхибитори на СYP3A4 като итраконазол и кетоконазол (перорална форма) трябва да се избягва, тъй като се получават много високи плазмени концентрации на варденафил, ако лекарствените продукти се комбинират (вж. точки 4.5 и 4.3).

Може да бъде необходима корекция на дозата на варденафил, ако едновременно се прилага с умерени СYP3A4 инхибитори, като еритромицин и кларитромицин (вж. точки 4.2 и 4.5).

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

Ефекти върху QTc интервала

Доказано е, че еднократните перорални дози от 10 mg и 80 mg варденафил удължават QTc интервала съответно със средно 8 msec и 10 msec (вж. точка 5.1). Също така еднократни дози от 10 mg варденафил, приложени едновременно с 400 mg гатифлоксацин – активно вещество с подобен QT ефект – показват допълнителен QTc ефект от 4 msec, в сравнение с всяко от тези активни вещества поотделно. Клиничното значение на тези QT промени не е известно (вж. точка 5.1).

Клиничното значение на тази находка 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. Лекарствени продукти, които удължават QTc интервала, включително варденафил, е най-добре да се избягват при пациенти с рискови фактори, например хипокалиемия, вродено удължаване на QT интервала, едновременно приложение на антиаритмични лекарствени продукти клас IA (напр. хинидин, прокаинамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол).

Ефекти върху зрението

Нарушения на зрението и случаи на не-артериитна исхемична оптична невропатия (NAION) се съобщават във връзка с приема на Levitra и други PDE5 инхибитори. Пациентът трябва да се посъветва, че в случай на внезапно нарушение на зрението трябва да спре приема на диспергиращи се в устата таблетки Levitra, и веднага да се консултира с лекар.

Ефекти върху кръвосъсирването

In vitro изпитванията с човешки тромбоцити показват, че варденафил не притежава антиагрегантен ефект, но при високи концентрации (многократно превишаващи терапевтичните), варденафил потенцира антиагрегантния ефект на натриевия нитропрусид, донор на азотен окис. При хора варденафил не влияе върху времето на кръвосъсирване, самостоятелно или в комбинация с ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5). Няма налична информация за безопасността след приложение на варденафил при пациенти с нарушения в кръвосъсирването или активна пептична язва. Следователно варденафил трябва да се прилага при тези пациенти само след внимателна преценка на отношението полза/риск.

Аспартам

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, съдържат аспартам, източник на фенилаланин, който може да навреди на пациенти с фенилкетонурия.

Сорбитол

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, съдържат сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарствени продукти върху варденафил

In vitro изпитвания

Варденафил се метаболизира предимно чрез чернодробните ензими цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известен принос на изоформите CYP3A5 и CYP2C. Следователно инхибиторите на тези изоензими намаляват клирънса на варденафил.

In vivo изпитвания

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

Едновременното приложение на варденафил с ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 13-кратно повишаване на C_{max} на варденафил и 49-кратно повишаване на AUC₀₋₂₄ на варденафил, когато се прилага едновременно с варденафил 5 mg. Взаимодействието е следствие на блокирането на чернодробния метаболизъм на варденафил от ритонавир, високоактивен CYP3A4 инхибитор, който също инхибира CYP2C9. Ритонавир значително удължава времето на полуживот на варденафил до 25,7 часа (вж. точка 4.3).

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

Въпреки че специфични изпитвания върху взаимодействието не са проведени, при едновременното използване на мощни CYP3A4 инхибитори (като итраконазол) може да се очаква получаване на плазмени нива на варденафил, сравними с тези, получени с кетоконазол. Едновременната употреба на варденафил с мощни CYP3A4 инхибитори, като итраконазол и кетоконазол (перорална форма), трябва да се избягва (вж. точки 4.3 и 4.4). При възрастни мъже над 75-годишна възраст едновременното използване на варденафил с итраконазол или кетоконазол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на еритромицин (500 mg три пъти дневно), мощен CYP3A4 инхибитор с варденафил (5 mg), е довело до 4-кратно повишаване на AUC на варденафил и 3-кратно повишаване в C_{max} на варденафил. Въпреки че не е провеждано конкретно изпитване за взаимодействия, при едновременно приложение на кларитромицин може да се очаква подобно влияние върху AUC и C_{max} на варденафил. Когато се използва в комбинация с умерен CYP 3A4 инхибитор, като еритромицин или кларитромицин, може да е необходимо дозата на варденафил да се коригира (вж. точки 4.2 и 4.4).

Циметидин (400 mg два пъти дневно), неспецифичен цитохром P450 инхибитор, няма влияние върху AUC и C_{max} на варденафил, когато се прилага едновременно с варденафил (20 mg) при здрави доброволци.

Сокът от грейпфрут, като слаб инхибитор на метаболизма на СYP3A4 в чревната стена, може да доведе до умерено повишаване на плазмените нива на варденафил (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на варденафил (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 (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид).

Въпреки че специфични изпитвания върху взаимодействието не са били проведени за всички лекарствени продукти, популационният фармакокинетичен анализ показва липсата на повлияване на фармакокинетиката на варденафил от следните лекарства, приети съвместно: ацетилсалицилова киселина, АСЕ-инхибитори, бета-блокери, слаби СYP3A4 инхибитори, диуретици и лекарствени продукти за лечение на диабет (сулфанилурейни лекарства и метформин).

Влияние на варденафил върху другите лекарствени продукти

Няма данни за взаимодействието на варденафил и неспецифични фосфодиестеразни инхибитори като теофилин или дипиридамомл.

In vivo изпитвания

В изпитване при 18 здрави доброволци мъже не е наблюдавано потенциране на понижаващия ефект върху кръвното налягане на сублингвално приложен нитроглицерин (0,4 mg), когато варденафил (10 mg) е приложен на различни интервали от време (от 1 час до 24 часа), преди да се приеме дозата нитроглицерин. Варденафил филмирани таблетки 20 mg потенцират хипотензивния ефект на сублингвалния нитроглицерин (0,4 mg), взет 1 или 4 часа след приложението на варденафил при здрави лица на средна възраст. Не е наблюдаван ефект върху кръвното налягане, когато нитроглицерин е приет 24 часа след приложението на еднократна доза варденафил 20 mg филмирани таблетки. Няма информация за възможно потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите от варденафил при пациенти и следователно едновременното използване на диспергиращи се в устата таблетки, и нитрати е противопоказано (вж. точка 4.3).

Никорандил е хибрид между активатор на калиевия канал и нитрат. Поради нитратната си компонента съществува възможност за сериозно взаимодействие с варденафил.

Тъй като монотерапията с алфа-блокери може да причини изразено понижаване на кръвното налягане, особено ортостатична хипотония и синкоп, проведени са изпитвания на взаимодействието с варденафил. В две изпитвания на взаимодействието със здрави нормотензивни доброволци след форсирано титриране на алфа-блокерите тамсулозин или теразолин до високи дози е докладвана хипотония (в някои случаи симптоматична) при значителен брой от доброволците след едновременно приложение на варденафил. Сред лицата, лекувани с теразолин, е наблюдавана по-често хипотония, когато варденафил и теразолин са прилагани едновременно, в сравнение със случаите, когато дозирането е разделено от 6-часов интервал от време.

Въз основа на резултатите от изпитвания на взаимодействието, проведени с варденафил при пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) на постоянна терапия с тамсулозин, теразолин или алфузозин:

- Когато варденафил (филмирани таблетки) е прилаган в дози 5, 10 или 20 mg при постоянна терапия с тамсулозин, няма симптоматично понижаване на кръвното налягане, въпреки че 3/21 лекувани с тамсулозин пациенти са с преходно систолично налягане в изправено положение по-ниско от 85 mmHg:
- Когато варденафил 5 mg (филмирани таблетки) е прилаган едновременно с теразолин 5 или 10 mg, един от 21 пациенти е със симптоматична ортостатична хипотония. Хипотония не е

наблюдавана, когато варденафил 5 mg и теразозин са прилагани с интервал от 6 часа между отделните дози.

- Когато варденафил (филмирани таблетки) е прилаган в дози 5 или 10 mg при стабилна терапия с алфузозин, няма симптоматично понижаване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

Следователно едновременното лечение трябва да започне, само ако пациентът е стабилизирани с лечението с алфа-блокери. При тези пациенти, които са стабилизирани с лечение с алфа-блокери, варденафил трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза 5 mg. Levitra може да се прилага по всяко време с тамсулозин или алфузозин. С другите алфа-блокери е необходимо да има интервал от време между отделните дози, когато варденафил се предписва едновременно (вж. точка 4.4).

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, не трябва да се приемат като начална доза при пациенти на лечение с алфа-блокери (вж. точка 4.4).

Няма значителни взаимодействия, когато варфарин (25 mg), който се метаболизира чрез CYP2C9, или дигоксин (0,375 mg) е приложен едновременно с варденафил (20 mg филмирани таблетки). Относителната бионаличност на глибенкламид (3,5 mg) не се повлиява, когато едновременно е приложен варденафил (20 mg). В конкретно изпитване при пациенти с хипертония, където варденафил (20 mg) е приложен едновременно с нифедипин със забавено освобождаване (30 mg или 60 mg), е установено допълнително редуциране на систолното налягане в легнало положение с 6 mmHg и диастолното налягане в легнало положение с 5 mmHg, придружено от повишаване на сърдечната честота с 4 удара/мин.

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Levitra не е показана за употреба от жени. Няма изпитвания за приложение на варденафил при бременни жени. Няма данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени изпитвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като при клиничните изпитвания с варденафил са наблюдавани замайване и нарушения в зрението, пациентите трябва да са сигурни как реагират на диспергиращи се в устата таблетки Levitra, преди да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, за които има съобщения при употреба на Levitra филмирани таблетки или 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, от клинични изпитвания, обикновено са са преходни и леки до умерени по характер. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция, която се е появила при $\geq 10\%$ от пациентите, е главоболие.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Съобщава се за следните нежелани реакции:

Системо- органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки* ($\geq 1/10\ 000$ до <1/1\ 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации				Конюнктивит	
Нарушения на имунната система			Алергичен оток и ангионевроти- чен оток	Алергична реакция	
Психични нарушения			Нарушения на съня	Безпокойство	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Сънливост, Парестезия и дизестезия	Синкоп Припадък Амнезия	
Нарушения на очите			Зрително смушение Хиперемия на очите Нарушено възприемане на цветовете Болки и дискомфорт в очите Фотофобия	Повишено вътреочно налягане Повишена лакримация	Не-артериитна предна исхемична оптична невропатия Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус Световъртеж		Внезапна глухота
Сърдечни нарушения			Сърцебиене Тахикардия	Миокарден инфаркт Камерни тахикардии Стенокардия	
Съдови нарушения		Зачервяване		Хипотония Хипертония	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Назална конгестия	Задух Конгестия на синусите	Кръвотечение от носа	

Системо- органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки* ($\geq 1/10\ 000$ до <1/1\ 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Стомашно- чревни нарушения		Диспепсия	Гастро- езофагеална рефлуксна болест Гастрит Стомашно- чревни и коремни болки Диария Повръщане Гадене Сухота в устата		
Хепатобилиарн и нарушения			Повишение на трансаминази- те	Повишение на гама-глутамил трансферазата	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Еритема Обрив	Реакция на фоточувстви- телност	
Нарушения на мускулно-скеле- тната система и съединителнат а тъкан			Болки в гърба Повишена креатин- фосфокиназа Миалгия Повишен мускулен тонус и схващания		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Хематурия
Нарушения на възпроизводит- елната система и гърдата			Засилена ерекция	Приапизъм	Хеморагия в пениса Хемоспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Неразположе- ние	Болки в гърдите	

Хеморагия в пениса, хемоспермия и хематурия са съобщавани в клинични проучвания и като спонтанно получени данни от постмаркетинговия период при употребата на всички PDE5 инхибитори, включително варденафил.

При доза от 20 mg Levitra филмирани таблетки пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) имат по-висока честота на главоболие (16,2% спрямо 11,8%) и замайване (3,7% спрямо 0,7%) в сравнение с по-младите пациенти (<65 години). Най-общо честотата на нежеланите реакции (особено „замайване“) е леко повишена при пациенти с анамнеза за хипертония.

Постмаркетингови съобщения за друг продукт от този клас

Съдови нарушения

Съобщава се за сериозни сърдечносъдови реакции, включително цереброваскуларен кръвоизлив, внезапна сърдечна смърт, преходна исхемична атака, нестабилна стенокардия и камерна аритмия във временна връзка с друго лекарство от тази група при постмаркетинговото наблюдение.

4.9 Предозиране

В изпитване на еднократно прилагане при доброволци, еднократни дози до и включително 80 mg варденафил (филмирани таблетки) дневно са понесени добре, без сериозни нежелани реакции.

Когато варденафил се прилага в по-високи дози и по-често от препоръчаната схема на прилагане (40 mg филмирани таблетки два пъти дневно), са съобщени случаи на силна болка в гърба. Това не е свързано с мускулна или неврологична токсичност.

В случаи на предозиране, ако е необходимо, трябва да се приложат стандартни поддържащи мерки. Бъбречната диализа не се очаква да увеличи клирънса, тъй като варденафил е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не се елиминира значително в урината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, Лекарства, използвани при еректилна дисфункция, АТС code: G04BE09

Варденафил е средство за перорална терапия за подобряване на еректилната функция при мъже с еректилна дисфункция. В естествени условия, т.е. със сексуално стимулиране, варденафил 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 гуанилатциклаза, 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).

Варденафил е мощен и селективен инхибитор на сGMP специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5), най-важната фосфодиестераза в човешкия корпус кавернозум. Варденафил 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 варденафил води до повишени нива на сGMP в корпус кавернозум. Следователно, за да се проявят полезните терапевтични ефекти на варденафил, е необходимо сексуално стимулиране.

Изпитвания *in vitro* са показали, че варденафил притежава многократно по-силно действие върху PDE5, отколкото върху други известни фосфодиестерази (>15-кратно спрямо PDE6, >130-кратно спрямо PDE1, >300-кратно спрямо PDE11 и >1000-кратно 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 варденафил се наблюдава ерекция, достатъчна за проникване (60% ригидност според RigiScan) 15 минути след приема му. Повлияването на тези лица от варденафил е статистически значимо в сравнение с резултатите при плацебо 25 минути след прием.

Варденафил причинява умерено и преходно понижаване на кръвното налягане, което в повечето случаи не се проявява клинично. Средната стойност на максимално понижаване на систолното налягане в легнало положение след прием на 20 или 40 mg варденафил е съответно 6,9 mm Hg при 20 mg и 4,3 mm Hg при 40 mg варденафил, 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. Еднократната или многократна перорални дози варденафил до 40 mg не водят до клинично значими промени в електрокардиограмата на здрави мъже доброволци. Двойно-сляпо, кръстосано, рандомизирано изпитване с еднократна доза при 59 здрави мъже сравнява влиянието върху QT интервала на варденафил (10 mg и 80 mg), силденафил (50 mg и 400 mg) и плацебо. Моксифлоксацин (400 mg) е включен като активна вътрешна контрола. Ефектите върху QT интервала са измервани 1 час след приложение на дозата (средно t_{max} за варденафил). Основната задача на това изпитване е да се изключи по-голям от 10 msec ефект (т.е. да се докаже липсата на ефект) на еднократна 80 mg перорална доза варденафил върху QT интервала в сравнение с плацебо, измерен с промените на Fridericia корекционна формула ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) от изходното до времевата точка на 1-вия час след приема. Резултатите на варденафил показват удължаване на QTc (Fridericia) с 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 (Fridericia) с 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 след приема. При t_{max} средната промяна в QTcF за варденафил 80 mg е извън установените граници на изпитването (стойност 10 msec, 90% CI 8-11). Когато е използвана индивидуална корекционна формула, нито една от стойностите не е била извън границите.

В отделно постмаркетингово проучване при 44 здрави доброволци еднократни дози от 10 mg варденафил или 50 mg силденафил са приложени едновременно с 400 mg гатифлоксацин – лекарство със сравним QT ефект. И варденафил и силденафил са показали нарастване на Fridericia QTc ефект с 4 msec (варденафил) и 5 msec (силденафил), в сравнение с всяко от лекарствата поотделно. Конкретното клинично значение на тези QT промени не е известно.

Допълнителна информация от клинични изпитвания с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Ефикасността и безопасността на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са показани поотделно в широка популация в две изпитвания, включващи 701 рандомизирани пациенти с еректилна дисфункция, които са били лекувани в продължение на 12 седмици. Разпределението на пациентите в предварително дефинираните подгрупи включва пациенти в старческа възраст (51%), пациенти с анамнеза за захарен диабет (29%), дислипидемия (39%) и хипертония (40%).

От сборните данни от двете изпитвания с Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, ПЕФ-ЕФ домейн скоровете са били значимо по-големи в групата на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, в сравнение с плацебо.

Седемдесет и един процента от всички опити за полов акт, за които се съобщава в клиничните изпитвания, са били с успешно проникване в сравнение с 44% от всички опити в групата на плацебо. Тези резултати се наблюдават и в подгрупите, при пациенти в старческа възраст 65%, при

пациенти с анамнеза за захарен диабет 63%, при пациенти с анамнеза за дислипидемия 66% и при пациенти с анамнеза за хипертония 70% от всички опити за полов акт са били с успешно проникване.

Около 63% от всички опити за полов акт, за които се съобщава при употреба на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са били успешни в смисъл на задържане на ерекцията в сравнение с около 26% от всички опити за полов акт при използване на плацебо. В предварително дефинираните подгрупи 57% (пациенти в старческа възраст), 56% (пациенти с анамнеза за захарен диабет), 59% (пациенти с анамнеза за дислипидемия) и 60% (пациенти с анамнеза за хипертония) от всички опити за полов акт, за които се съобщава при употреба на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са били успешни в смисъл на задържане на ерекцията.

Допълнителна информация от клинични изпитвания

В клинични изпитвания варденафил е бил прилаган на повече от 17 000 мъже с еректилна дисфункция (ЕД) на възраст между 18 и 89 години, повечето от тях с множество придружаващи заболявания. Над 2 500 пациенти са били на терапия с варденафил за 6 или повече месеца. От тях 900 пациенти са били лекувани 1 година или повече.

Тази група пациенти включва: пациенти в старческа възраст (22%), пациенти с хипертония (35%), захарен диабет (29%), с исхемична болест на сърцето или други сърдечно-съдови заболявания (7%), хронична белодробна болест (5%), хиперлипидемия (22%), депресия (5%), радикална простатектомия (9%). В клиничните изпитвания не са били представени достатъчно следните групи: лица в старческа възраст (>75 години, 2,4%) и пациенти с определени сърдечно-съдови заболявания (вж. точка 4.3). Не са извършени клинични изпитвания при пациенти със заболявания на ЦНС (с изключение на гръбначномозъчни травми), пациенти с 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 изпитвания лечението с варденафил (филмирани таблетки) е довело до подобряване на еректилната функция в сравнение с плацебо. При малкия брой пациенти, които са извършили полов акт четири до пет часа след приема на лекарството, степента на успешно проникване и поддържане на ерекция е значително по-висока в сравнение с плацебо групата.

При изпитвания с фиксирана доза (филмирани таблетки) 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 изпитването. 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 изпитвания за ефикасност, пациентите с успешен полов акт (проникване) след употреба на варденафил са били както следва: с психогенна еректилна дисфункция (77-87%), смесена еректилна дисфункция (69-83%), органична еректилна дисфункция (64-75%), старческа възраст (52-75%), исхемична болест на сърцето (70-73%), хиперлипидемия (62-73%), хронична белодробна болест (74-78%), депресия (59-69%) и пациенти, лекувани едновременно с антихипертензивни средства (62-73%).

В клинично изпитване при пациенти със захарен диабет варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози варденафил 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 варденафил, при пациенти които са завършили три месеца лечение, в сравнение с 36% и 23% при групата пациенти на плацебо.

В клинично изпитване при пациенти след простатектомия, варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози варденафил 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 варденафил при пациенти с 3-месечно лечение, в сравнение с 22% и 10% при пациентите на плацебо.

В клинично изпитване с променлива доза при пациенти с травма на гръбначния мозък, варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на достатъчно продължителна ерекция за успешно извършване на полов акт и ригидност на пениса в сравнение с плацебо. Делът на пациентите, които са се възстановили до нормален скор ПЕФ ($\geq 26\%$) е 53% с варденафил в сравнение с 9% с плацебо. Честотата на повлияване за получаване и поддържане на ерекция е 76% и 59% при варденафил в сравнение с 41% и 22% при плацебо, при пациенти, които са лекувани три месеца, което е клинично и статистически значимо ($p < 0,001$).

Безопасността и ефикасността на варденафил е установена в дългосрочни изпитвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Изпитванията за биоеквивалентност показват, че Levitra 10 mg таблетка, диспергираща се в устата, не е биоеквивалентна на Levitra 10 mg филмирани таблетки; по тази причина формата, диспергиращата се в устата, не трябва да се използва като еквивалент на Levitra 10 mg филмирани таблетки.

Абсорбция

При прилагане на Levitra филмирани таблетки варденафил се абсорбира бързо с максимални плазмени концентрации, достигнати при някои мъже 15 минути след перорално приложение. Въпреки това в 90% от случаите максималните плазмени концентрации са постигнати от 30 до 120 минути (средно 60 минути) след перорално приложение, на гладно. Средната абсолютна бионаличност след перорален прием е 15%. След перорално прилагане AUC и C_{max} на варденафил се повишават почти пропорционално на дозата в препоръчвания дозов интервал (5-20 mg).

Когато Levitra филмирани таблетки се приемат с храна с високо съдържание на мазнини (съдържаща 57% мазнини), скоростта на абсорбция е намалена, с повишаване на медианата на t_{max} с 1 час и средна редуция на C_{max} 20%. AUC на варденафил не се повлиява. След прием на храна, съдържаща 30% мазнини, скоростта и степента на абсорбция на варденафил (t_{max} , C_{max} , AUC) не се променят в сравнение с приложението на гладно.

Варденафил се абсорбира бързо след прилагане на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, без вода. Медианата на времето за достигане на C_{max} варира между 45 до 90 минути и е сходно или малко по-дълго (с 8 до 45 минути) в сравнение с филмираните таблетки. Средната AUC за варденафил нараства с 21 до 29% (пациенти в средна и старческа възраст с ЕД) или 44% (млади здрави индивиди) при 10 mg диспергиращи се в устата таблетки, в сравнение с филмираните таблетки в резултат на локална перорална абсорбция на малко количество от лекарството в устната кухина. Няма съответстваща разлика в средните C_{max} между диспергиращите се в устата таблетки, и филмираните таблетки.

При индивиди, приемащи Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, с богата на мазнини храна, не е наблюдаван ефект върху AUC и t_{max} на варденафил, докато C_{max} на варденафил е била намалена с 35% при прием след хранене. На базата на тези резултати Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, могат да бъдат приемани със или без храна.

Ако Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, се приемат с вода AUC спада с 29%, C_{max} остава непроменена и медианата на t_{max} се скъсява с 60 минути в сравнение с прием без вода. Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, трябва да се приемат без течности.

Разпределение

Средният обем на разпределение в стационарно състояние на варденафил е 208 l, което показва разпределение в тъканите.

Варденафил и неговият основен метаболит (M1) са значително свързани с плазмените протеини (приблизително 95% за варденафил или M1). За варденафил, както и за M1, свързването с протеин е независимо от общата лекарствена концентрация.

Въз основа на измерванията на варденафил 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.

Биотрансформация

Варденафил от филмираните таблетки Levitra се метаболизира предимно в черния дроб посредством цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известно участие на CYP3A5 и CYP2C изоформи.

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

Средният терминален полуживот на варденафил при пациенти, получаващи Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, варира между 4 до 6 часа. Елиминационният полуживот на метаболита M1 е между 3 до 5 часа, подобно на изходното лекарство.

Елиминиране

Тоталният телесен клирънс на варденафил е 56 l/h с резултантен терминален полуживот приблизително 4-5 часа. След перорално приложение, варденафил се екскретира под формата на метаболити предимно чрез фецеса (приблизително 91-95% от приложената доза) и в по-малка степен в урината (приблизително 2-6% от приложената доза).

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

Чернодробният клирънс на варденафил при доброволци здрави мъже в старческа възраст (65 години и повече) е намален в сравнение със здравите млади доброволци (18 - 45 години). Мъжете в старческа възраст, приемащи филмирани таблетки Levitra, имат средно 52% по-висока AUC и 34% по-висока C_{max} в сравнение с младите мъже (вж. точка 4.2).

AUC и C_{max} на варденафил при пациенти в старческа възраст (65 и повече години), които приемат Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са били увеличени съответно с 31 до 39% и 16 до 21% в сравнение с пациентите на възраст 45 години и по-млади. Няма данни варденафил да кумулира в плазмата при пациенти на възраст 45 и по-малко години или на 65 или повече години

след прием на една доза дневно Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, в продължение на 10 дни.

Бъбречно увреждане

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-80 ml/min), фармакокинетиката на варденафил 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 варденафил (AUC и C_{max}) (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на варденафил не е изпитвана при пациенти, нуждаещи се от диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A и B), клирънсът на варденафил 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 със 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 със 160% и 133%, в сравнение със здравата контролна група (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на варденафил при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (Child-Pugh C) не е проучвана (вж. точка 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Апсартам (E951)
Ментов аромат
Магнезиев стеарат
Кросповидон
Манитол (E421)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Сорбитол (E420)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/алуминий в картонена кутия по 1, 2, 4 или 8 таблетки.

Блистери от алуминий/алуминий в блистерни държачи в картонена кутия по 1, 2, 4 или 8 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/248/013-020

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 март 2003

Дата на последно подновяване: 06 март 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРАШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава актуализирани периодични доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък) предвидени в чл. 107в, ал.7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Когато подаването на периодичен актуализирани доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те трябва да се подават едновременно.

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 5 mg филмирани таблетки
Варденафил (Vardenafil)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg варденафил (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки
4 филмирани таблетки
8 филмирани таблетки
12 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/248/001 2 таблетки
EU/1/03/248/002 4 таблетки
EU/1/03/248/003 8 таблетки
EU/1/03/248/004 12 таблетки
EU/1/03/248/021 20 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levitra 5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 5 mg филмирани таблетки
Варденафил (Vardenafil)

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 10 mg филмирани таблетки
Варденафил (Vardenafil)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg варденафил (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки
4 филмирани таблетки
8 филмирани таблетки
12 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/248/005 2 таблетки
EU/1/03/248/006 4 таблетки
EU/1/03/248/007 8 таблетки
EU/1/03/248/008 12 таблетки
EU/1/03/248/022 20 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levitra 10 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 10 mg филмирани таблетки
Варденафил (Vardenafil)

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 20 mg филмирани таблетки
Варденафил (Vardenafil)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 20 mg варденафил (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки
4 филмирани таблетки
8 филмирани таблетки
12 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/248/009 2 таблетки
EU/1/03/248/010 4 таблетки
EU/1/03/248/011 8 таблетки
EU/1/03/248/012 12 таблетки
EU/1/03/248/023 20 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levitra 20 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 20 mg филмирани таблетки
Варденафил (Vardenafil)

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Варденафил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg варденафил (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аспартам (E951) и сорбитол (E420).
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 таблетка, диспергираща се в устата
2 таблетки, диспергиращи се в устата
4 таблетки, диспергиращи се в устата
8 таблетки, диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение. Разтваря се в устата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/248/013 1 таблетка
EU/1/03/248/014 2 таблетки
EU/1/03/248/015 4 таблетки
EU/1/03/248/016 8 таблетки

EU/1/03/248/017 1 таблетка
EU/1/03/248/018 2 таблетки
EU/1/03/248/019 4 таблетки
EU/1/03/248/020 8 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Levitra 10 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАРТОНЕН ДЖОБ ЗА БЛИСТЕРА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Варденафил

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Варденафил (Vardenafil) [за отпечатване върху картонения джоб]

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg варденафил (като хидрохлорид). [за отпечатване само върху картонения джоб]

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аспартам (E951) и сорбитол (E420).
За допълнителна информация прочетете листовката. [за отпечатване само върху картонения джоб]

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение. [за отпечатване само върху картонения джоб]

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА
СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

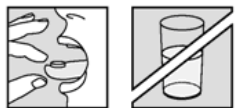
Да се съхранява на място, недостъпно за деца. [за отпечатване само върху картонения джоб]

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, □ АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се приема повече от една таблетка на ден.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява винаги с листовката за пациента. *[за отпечатване само върху картонения джоб]*



[за отпечатване само върху картонения джоб]

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Варденафил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Levitra 5 mg филмирани таблетки Варденафил (Vardenafil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Levitra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levitra
3. Как да приемате Levitra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levitra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Levitra и за какво се използва

Levitra съдържа варденафил, който принадлежи към група лекарства, наречени фосфодиестераза тип 5 инхибитори. Те се използват за лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже – състояние, което се характеризира със затруднения при получаване или поддържане на ерекция. Поне един от десет мъже изпитва понякога трудност да получи или поддържа ерекция. Причините за това могат да бъдат физически или психологически, или съвкупност от двете. Каквато и да е причината, вследствие на промените в мускулите и кръвоносните съдове няма достатъчно кръв в пениса за получаване и поддържане на ерекция.

Levitra ще действа само, когато сте сексуално стимулирани. Лекарството намалява действието на естествено вещество във Вашия организъм, което отслабва ерекцията. Levitra позволява ерекцията да продължи достатъчно дълго, за да извършите удовлетворителен сексуален акт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levitra

Не приемайте Levitra

- Ако сте алергични към варденафил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Признаците на алергичната реакция включват обрив, сърбеж, подуване на лицето или устните и затруднения в дишането.
- Ако вземате лекарства, съдържащи нитрати, такива като глицерол тринитрат за гръдна жаба (стенокардия) или лекарства, които освобождават азотен оксид, като амил нитрит. Като вземате тези лекарства с Levitra, Вашето кръвно налягане може значително да се повлияе.

- Ако вземате ритонавир или индинавир, лекарства използвани за лечение на инфекции с вируса на човешкия имунодефицит (HIV).
- Ако сте над 75 години и вземате кетоконазол или итраконазол, противогъбични лекарства.
- Ако имате тежък сърдечен или чернодробен проблем.
- Ако сте на диализа.
- Ако скоро сте имали мозъчен кръвоизлив или сърдечна атака.
- Ако имате или сте имали ниско кръвно налягане.
- Ако имате в семейството данни за дегенеративни очни заболявания (като ретинитис пигментоза).
- Ако някога сте имали състояние, свързано със загуба на зрението поради увреждане на оптичния нерв от недостатъчен приток на кръв, известно като не-артериитна исхемична оптична невропатия (НАИОН).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Levitra

Обърнете специално внимание при употреба на Levitra

- Ако имате сърдечно заболяване. Може да е рисковано за вас, ако правите секс.
- Ако страдате от нарушения в сърдечния ритъм (сърдечна аритмия) или вродени сърдечни заболявания, които повлияват Вашата електрокардиограма.
- Ако имате физическо състояние, което е засегнало формата на пениса. Това включва състояния наречени ангулация, болест на Пейрони и кавернозна фиброза.
- Ако имате заболяване, което причинява ерекция, която не може да отзвучи (приапизъм). Това включва сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом и левкемия.
- Ако имате стомашни язви (т. нар. стомашни или пептични язви).
- Ако имате нарушения в кръвосъсирването (като хемофилия).
- Ако използвате други лекарства за лечение на трудности при ерекция, включително Levitra таблетки, диспергиращи се в устата (вж. точка “Други лекарства и Levitra”).
- Ако имате внезапно влошаване или загуба на зрение, спрете да вземате Levitra и се свържете веднага с Вашия лекар.

Деца и юноши

Levitra не е предназначена за употреба от деца или юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Levitra

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително лекарства без рецепта.

Някои лекарства могат да причинят проблеми, специално следните:

- Нитрати, лекарства за стенокардия (гърдна жаба), или лекарства, които освобождават азотен окис като амил нитрит. Като вземате тези лекарства с Levitra, може сериозно да се засегне Вашето кръвно налягане. Консултирайте се с Вашия лекар преди да вземете Levitra.
- Лекарства за лечение на аритмия, като хинидин, прокаинамид, амиодарон или соталол.
- Ритонавир или индинавир, лекарства за HIV. Консултирайте се с Вашия лекар преди да вземете Levitra.
- Кетоконазол или итраконазол, лекарства срещу гъбички.
- Еритромицин или кларитромицин, макролидни антибиотици.
- Алфа-блокери, вид лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане и уголемяване на простатата (като доброкачествена простатна хиперплазия).

Не използвайте Levitra филмирани таблетки в комбинация с никакви други средства за лечение на еректилна дисфункция, включително Levitra диспергиращи се в устата таблетки.

Levitra с храна и напитки

- Вие може да вземате Levitra с или без храна – за предпочитане е да не бъде след обилно хранене или прием на храна, богата на мазнини, тъй като това може да забави ефекта на лекарството.
- Не пийте сок от грейпфрут, когато приемате Levitra. Той може да повлияе на обичайния ефект на лекарството.
- Алкохолните напитки могат допълнително да затруднят получаването на ерекция.

Бременност и кърмене

Levitra не е предназначен за употреба от жени.

Шофиране и работа с машини

Levitra може да причини световъртеж при някои хора и да засегне тяхното зрение. Ако имате световъртеж или промени в зрението след прием на Levitra, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да приемате Levitra

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Препоръчителната дозата е 10 mg.

Приемете таблетка Levitra 25 до 60 минути преди полов акт. Със сексуално стимулиране може да получите ерекция от 25 минути до от четири до пет часа след приема на Levitra.

- Глътнете една таблетка Levitra с чаша вода

Не приемайте Levitra филмирани таблетки заедно с някаква друга форма на Levitra.

Не приемайте Levitra повече от един път дневно.

Уведомете Вашия лекар, ако считате действието на Levitra за прекалено силно или слабо. Той или тя може да Ви предложи да преминете на алтернативна лекарствена форма на Levitra с различна доза, в зависимост от това какъв е ефекта при Вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза Levitra

Мъжете, които са приели много повече Levitra, могат да получат повече нежелани реакции или да имат силна болка в гърба. Ако сте приели повече Levitra от предписаната доза, уведомете Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето от тях са леки или умерено изразени.

Някои пациенти имат частично, внезапно, временно или постоянно влошаване или загуба на зрението на едното или двете очи. Спрете приема на Levitra и незабавно се свържете с Вашия лекар.

Съобщава се за внезапно намаляване или загуба на слуха.

Вероятността от наличие на нежелана реакция е описана чрез следните категории:

Много чести:

могат да засегнат повече от 1 на 10 потребители

- Главоболие

Чести:

могат да засегнат до 1 на 10 потребители

- Световъртеж
- Зачервяване
- Запушване на носа или хрема
- Стомашно разстройство

Нечести:

могат да засегнат до 1 на 100 потребители

- Оток на кожата и лигавиците, включително оток на лицето, устните или гърлото
- Нарушения на съня
- Изтръпване и нарушена сетивност за допир
- Сънливост
- Промени в зрението, зачервяване на очите, промяна в цветното виждане, болки и дискомфорт в очите, чувствителност към светлина
- Звънтене в ушите, световъртеж
- Ускорен пулс, сърцебиене
- Задух
- Запушен нос
- Киселини, гастрит, коремна болка, диария, повръщане; общо неразположение (*гадене*), сухота в устата
- Повишени нива на чернодробните ензими в кръвта
- Обрив, зачервяване на кожата
- Болки в гърба и мускулите, повишаване в кръвта на мускулен ензим (*креатинфосфокиназа*), скованост на мускулите
- Удължена ерекция
- Физическо неразположение

Редки:

могат да засегнат до 1 на 1 000 потребители

- Възпаление на очите (*конюнктивит*)
- Алергична реакция
- Безпокойство
- Припадък
- Амнезия
- Гърч
- Повишено вътреочно налягане (*глаукома*), засилено съзене
- Ефекти върху сърцето (като сърдечен инфаркт, промяна в ритъма на сърцето или стенокардия)
- Високо или ниско кръвно налягане
- Кървене от носа
- Ефект върху резултатите от кръвни тестове за проследяване на чернодробната функция
- Чувствителност на кожата към слънчева светлина
- Болезнена реакция
- Болки в гърдите

Много редки или с неизвестна честота: могат да засегнат по-малко от 1 на 10 000 потребители

- Кръв в урината (*хематурия*)
- Кръвоизлив в пениса (*хеморагия в пениса*)

- Наличие на кръв в семенната течност (*хемоспермия*)

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

5. Как да съхранявате Levitra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Levitra

- Активното вещество е варденафил. Всяка таблетка съдържа 5 mg варденафил (като хидрохлорид).
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: кросповидон, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, силициев диоксид, колоиден безводен.
Филмово покритие: макрогол 400, хипромелоза, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172).

Как изглежда Levitra и какво съдържа опаковката

Levitra 5 mg филмирани таблетки са оранжеви на цвят, означени с кръста на BAYER от едната страна и “5” от другата страна. Таблетките се предлагат в блистерни опаковки, съдържащи 2, 4, 8, 12 или 20 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Притежател на разрешението за употреба
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

Производител
Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 81 401 01

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: +420 2 22001111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45-23 50 00

Deutschland

Jenapharm GmbH & Co. KG

Tel: +49-(0)3641-64 8888

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Tel: +372 6676900

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: +371-67312687

Lietuva

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"

Tel: +370 5 264 90 00

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-1-487-4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

Tel: +4021 3028 208

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 1 58 14 400

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (0)2 48261111

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)1635-563000

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Levitra 10 mg филмирани таблетки Варденафил (Vardenafil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Levitra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levitra
3. Как да приемате Levitra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levitra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Levitra и за какво се използва

Levitra съдържа варденафил, който принадлежи към група лекарства, наречени фосфодиестераза тип 5 инхибитори. Те се използват за лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже – състояние, което се характеризира със затруднения при получаване или поддържане на ерекция. Поне един от десет мъже изпитва понякога трудност да получи или поддържа ерекция. Причините за това могат да бъдат физически или психологически, или съвкупност от двете. Каквато и да е причината, вследствие на промените в мускулите и кръвоносните съдове няма достатъчно кръв в пениса за получаване и поддържане на ерекция.

Levitra ще действа само, когато сте сексуално стимулирани. Лекарството намалява действието на естествено вещество във Вашия организъм, което отслабва ерекцията. Levitra позволява ерекцията да продължи достатъчно дълго, за да извършите удовлетворителен сексуален акт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levitra

Не приемайте Levitra

- Ако сте алергични към варденафил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Признаците на алергичната реакция включват обрив, сърбеж, подуване на лицето или устните и затруднения в дишането.
- Ако вземате лекарства, съдържащи нитрати, такива като глицерол тринитрат за гръдна жаба (стенокардия) или лекарства, които освобождават азотен оксид, като амил нитрит. Като вземате тези лекарства с Levitra, Вашето кръвно налягане може значително да се повлияе.

- Ако вземате ритонавир или индинавир, лекарства използвани за лечение на инфекции с вируса на човешкия имунодефицит (HIV).
- Ако сте над 75 години и вземате кетоконазол или итраконазол, противогъбични лекарства.
- Ако имате тежък сърдечен или чернодробен проблем.
- Ако сте на диализа.
- Ако скоро сте имали мозъчен кръвоизлив или сърдечна атака.
- Ако имате или сте имали ниско кръвно налягане.
- Ако имате в семейството данни за дегенеративни очни заболявания (като ретинитис пигментоза).
- Ако някога сте имали състояние, свързано със загуба на зрението поради увреждане на оптичния нерв от недостатъчен приток на кръв, известно като не-артериитна исхемична оптична невропатия (НАИОН).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Levitra.

Обърнете специално внимание при употреба на Levitra

- Ако имате сърдечно заболяване. Може да е рисковано за вас, ако правите секс.
- Ако страдате от нарушения в сърдечния ритъм (сърдечна аритмия) или вродени сърдечни заболявания, които повлияват Вашата електрокардиограма.
- Ако имате физическо състояние, което е засегнало формата на пениса. Това включва състояния наречени ангулация, болест на Пейрони и кавернозна фиброза.
- Ако имате заболяване, което причинява ерекция, която не може да отзвучи (приапизъм). Това включва сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом и левкемия.
- Ако имате стомашни язви (т. нар. стомашни или пептични язви).
- Ако имате нарушения в кръвосъсирването (като хемофилия).
- Ако използвате други лекарства за лечение на трудности при ерекция, включително Levitra таблетки, диспергиращи се в устата (вж. точка “Други лекарства и Levitra”).
- Ако имате внезапно влошаване или загуба на зрение, спрете да вземате Levitra и се свържете веднага с Вашия лекар.

Деца и юноши

Levitra не е предназначена за употреба от деца или юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Levitra

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително лекарства без рецепта.

Някои лекарства могат да причинят проблеми, специално следните:

- Нитрати, лекарства за стенокардия (гърдна жаба), или лекарства, които освобождават азотен окис като амил нитрит. Като вземате тези лекарства с Levitra, може сериозно да се засегне Вашето кръвно налягане. Консултирайте се с Вашия лекар преди да вземете Levitra.
- Лекарства за лечение на аритмия, като хинидин, прокаинамид, амиодарон или соталол
- Ритонавир или индинавир, лекарства за HIV. Консултирайте се с Вашия лекар преди да вземете Levitra.
- Кетоконазол или итраконазол, лекарства срещу гъбички.
- Еритромицин или кларитромицин, макролидни антибиотици.
- Алфа-блокери, вид лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане и уголемяване на простатата (като доброкачествена простатна хиперплазия).

Не използвайте Levitra филмирани таблетки в комбинация с никакви други средства за лечение на еректилна дисфункция, включително Levitra диспергиращи се в устата таблетки.

Levitra с храна и напитки

- Вие може да вземате Levitra с или без храна – за предпочитане е да не бъде след обилно хранене или прием на храна, богата на мазнини, тъй като това може да забави ефекта на лекарството
- Не пийте сок от грейпфрут, когато приемате Levitra. Той може да повлияе на обичайния ефект на лекарството
- Алкохолните напитки могат допълнително да затруднят получаването на ерекция.

Бременност и кърмене

Levitra не е предназначен за употреба от жени.

Шофиране и работа с машини

Levitra може да причини световъртеж при някои хора и да засегне тяхното зрение. Ако имате световъртеж или промени в зрението след прием на Levitra, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да приемате Levitra

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Препоръчителната доза е 10 mg.

Приемете таблетка Levitra 25 до 60 минути преди полов акт. Със сексуално стимулиране може да получите ерекция от 25 минути до от четири до пет часа след приема на Levitra.

- Глътнете една таблетка Levitra с чаша вода

Не приемайте Levitra филмирани таблетки заедно с някаква друга форма на Levitra.

Не приемайте Levitra повече от един път дневно.

Уведомете Вашия лекар, ако считате действието на Levitra за прекалено силно или слабо. Той или тя може да Ви предложи да преминете на алтернативната лекарствена форма на Levitra с различна доза, в зависимост от това какъв е ефекта при Вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза Levitra

Мъжете, които са приели много повече Levitra, могат да получат повече нежелани реакции или да имат силна болка в гърба. Ако сте приели повече Levitra от предписаната доза, уведомете Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето от тях са леки или умерено изразени.

Някои пациенти имат частично, внезапно, временно или постоянно влошаване или загуба на зрението на едното или двете очи. Спрете приема на Levitra и незабавно се свържете с Вашия лекар.

Съобщава се за внезапно намаляване или загуба на слуха.

Вероятността от наличие на нежелана реакция е описана чрез следните категории:

Много чести:

могат да засегнат повече от 1 на 10 потребители

- Главоболие

Чести:

могат да засегнат до 1 на 10 потребители

- Световъртеж
- Зачервяване
- Запушване на носа или хрема
- Стомашно разстройство

Нечести:

могат да засегнат до 1 на 100 потребители

- Оток на кожата и лигавиците, включително оток на лицето, устните или гърлото
- Нарушения на съня
- Изтръпване и нарушена сетивност за допир
- Сънливост
- Промени в зрението, зачервяване на очите, промяна в цветното виждане, болки и дискомфорт в очите, чувствителност към светлина
- Звънтене в ушите, световъртеж
- Ускорен пулс, сърцебиене
- Задух
- Запушен нос
- Киселини, гастрит, коремна болка, диария, повръщане; общо неразположение (*гадене*), сухота в устата
- Повишени нива на чернодробните ензими в кръвта
- Обрив, зачервяване на кожата
- Болки в гърба и мускулите, повишаване в кръвта на мускулен ензим (*креатинфосфокиназа*), скованост на мускулите
- Удължена ерекция
- Физическо неразположение

Редки:

могат да засегнат до 1 на 1 000 потребители

- Възпаление на очите (*конюнктивит*)
- Алергична реакция
- Безпокойство
- Припадък
- Амнезия
- Гърч
- Повишено вътреочно налягане (*глаукома*), засилено съзене
- Ефекти върху сърцето (като сърдечен инфаркт, промяна в ритъма на сърцето или стенокардия)
- Високо или ниско кръвно налягане
- Кървене от носа
- Ефект върху резултатите от кръвни тестове за проследяване на чернодробната функция
- Чувствителност на кожата към слънчева светлина
- Болезнена реакция
- Болки в гърдите

Много редки или с неизвестна честота: могат да засегнат по-малко от 1 на 10 000 потребители

- Кръв в урината (*хематурия*)
- Кръвоизлив в пениса (*хеморагия в пениса*)
- Наличие на кръв в семенната течност (*хемоспермия*)

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

5. Как да съхранявате Levitra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Levitra

- Активното вещество е варденафил. Всяка таблетка съдържа 10 mg варденафил (като хидрохлорид).
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: кросповидон, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, силициев диоксид, колоиден безводен.
Филмово покритие: макрогол 400, хипромелоза, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172).

Как изглежда Levitra и какво съдържа опаковката

Levitra 10 mg филмирани таблетки са оранжеви на цвят, означени с кръста на BAYER от едната страна и “10” от другата страна. Таблетките се предлагат в блистерни опаковки, съдържащи 2, 4, 8, 12 или 20 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Притежател на разрешението за употреба

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Германия

Производител

Bayer Pharma AG

51368 Leverkusen

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 81 401 01

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: +420 2 22001111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45-23 50 00

Deutschland

Jenapharm GmbH & Co. KG
Tel: +49-(0)3641-64 8888

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 6676900

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

Lietuva

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"
Tel: +370 5 264 90 00

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.: +36-1-487-4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: +4021 3028 208

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 1 58 14 400

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (0)2 48261111

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец /ГГГГ}.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Levitra 20 mg филмирани таблетки Варденафил (Vardenafil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Levitra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levitra
3. Как да приемате Levitra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levitra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Levitra и за какво се използва

Levitra съдържа варденафил, който принадлежи към група лекарства, наречени фосфодиестераза тип 5 инхибитори. Те се използват за лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже – състояние, което се характеризира със затруднения при получаване или поддържане на ерекция. Поне един от десет мъже изпитва понякога трудност да получи или поддържа ерекция. Причините за това могат да бъдат физически или психологически, или съвкупност от двете. Каквато и да е причината, вследствие на промените в мускулите и кръвоносните съдове няма достатъчно кръв в пениса за получаване и поддържане на ерекция.

Levitra ще действа само, когато сте сексуално стимулирани. Лекарството намалява действието на естествено вещество във Вашия организъм, което отслабва ерекцията. Levitra позволява ерекцията да продължи достатъчно дълго, за да извършите удовлетворителен сексуален акт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levitra

Не приемайте Levitra

- Ако сте алергични към варденафил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Признаците на алергичната реакция включват обрив, сърбеж, подуване на лицето или устните и затруднения в дишането.
- Ако вземате лекарства, съдържащи нитрати, такива като глицерол тринитрат за гръдна жаба (стенокардия) или лекарства, които освобождават азотен оксид, като амил нитрит. Като вземате тези лекарства с Levitra, Вашето кръвно налягане може значително да се повлияе

- Ако вземате ритонавир или индинавир, лекарства използвани за лечение на инфекции с вируса на човешкия имунодефицит (HIV).
- Ако сте над 75 години и вземате кетоконазол или итраконазол, противогъбични лекарства.
- Ако имате тежък сърдечен или чернодробен проблем.
- Ако сте на диализа.
- Ако скоро сте имали мозъчен кръвоизлив или сърдечна атака.
- Ако имате или сте имали ниско кръвно налягане.
- Ако имате в семейството данни за дегенеративни очни заболявания (като ретинитис пигментоза).
- Ако някога сте имали състояние, свързано със загуба на зрението поради увреждане на оптичния нерв от недостатъчен приток на кръв, известно като не-артериитна исхемична оптична невропатия (НАИОН).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Levitra.

Обърнете специално внимание при употреба на Levitra

- Ако имате сърдечно заболяване. Може да е рисковано за вас, ако правите секс.
- Ако страдате от нарушения в сърдечния ритъм (сърдечна аритмия) или вродени сърдечни заболявания, които повлияват Вашата електрокардиограма.
- Ако имате физическо състояние, което е засегнало формата на пениса. Това включва състояния наречени ангулация, болест на Пейрони и кавернозна фиброза.
- Ако имате заболяване, което причинява ерекция, която не може да отзвучи (приапизъм). Това включва сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом и левкемия.
- Ако имате стомашни язви (т. нар. стомашни или пептични язви).
- Ако имате нарушения в кръвосъсирването (като хемофилия).
- Ако използвате други лекарства за лечение на трудности при ерекция, включително Levitra таблетки, диспергиращи се в устата (вж. точка “Други лекарства и Levitra”).
- Ако имате внезапно влошаване или загуба на зрение, спрете да вземате Levitra и се свържете веднага с Вашия лекар.

Деца и юноши

Levitra не е предназначена за употреба от деца или юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Levitra

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали и е възможно да използвате други лекарства, включително лекарства без рецепта.

Някои лекарства могат да причинят проблеми, специално следните:

- Нитрати, лекарства за стенокардия (гърдна жаба), или лекарства, които освобождават азотен окис като амил нитрит. Като вземате тези лекарства с Levitra може сериозно да се засегне Вашето кръвно налягане. Консултирайте се с Вашия лекар преди да вземете Levitra.
- Лекарства за лечение на аритмия, като хинидин, прокаинамид, амиодарон или соталол.
- Ритонавир или индинавир, лекарства за HIV. Консултирайте се с Вашия лекар преди да вземете Levitra.
- Кетоконазол или итраконазол, лекарства срещу гъбички.
- Еритромицин или кларитромицин, макролидни антибиотици.
- Алфа-блокери, вид лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане и уголемяване на простатата (като доброкачествена простатна хиперплазия).

Не използвайте Levitra филмирани таблетки в комбинация с никакви други средства за лечение на еректилна дисфункция, включително Levitra диспергиращи се в устата таблетки.

Levitra с храна и напитки

- Вие може да вземате Levitra с или без храна – за предпочитане е да не бъде след обилно хранене или прием на храна, богата на мазнини, тъй като това може да забави ефекта на лекарството.
- Не пийте сок от грейпфрут, когато приемате Levitra. Той може да повлияе на обичайния ефект на лекарството.
- Алкохолните напитки могат допълнително да затруднят получаването на ерекция.

Бременност и кърмене

Levitra не е предназначен за употреба от жени.

Шофиране и работа с машини

Levitra може да причини световъртеж при някои хора и да засегне тяхното зрение. Ако имате световъртеж или промени в зрението след прием на Levitra, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да приемате Levitra

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте вашия лекар или фармацевт. Препоръчителната дозата е 10 mg.

Приемете таблетка Levitra 25 до 60 минути преди полов акт. Със сексуално стимулиране може да получите ерекция от 25 минути до от четири до пет часа след приема на Levitra.

- Глътнете една таблетка Levitra с чаша вода

Не приемайте Levitra филмирани таблетки заедно с някаква друга форма на Levitra.

Не приемайте Levitra повече от един път дневно.

Уведомете Вашия лекар, ако считате действието на Levitra за прекалено силно или слабо. Той или тя може да Ви предложи да преминете на алтернативната лекарствена форма на Levitra с различна доза, в зависимост от това какъв е ефекта при Вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза Levitra

Мъжете, които са приели много повече Levitra, могат да получат повече нежелани реакции или да имат силна болка в гърба. Ако сте приели повече Levitra от предписаната доза, уведомете Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето от тях са леки или умерено изразени.

Някои пациенти имат частично, внезапно, временно или постоянно влошаване или загуба на зрението на едното или двете очи. Спрете приема на Levitra и незабавно се свържете с Вашия лекар.

Съобщава се за внезапно намаляване или загуба на слуха.

Вероятността от наличие на нежелана реакция е описана чрез следните категории:

Много чести:

могат да засегнат повече от 1 на 10 потребители

- Главоболие

Чести:

могат да засегнат до 1 на 10 потребители

- Световъртеж
- Зачервяване
- Запушване на носа или хрема
- Стомашно разстройство

Нечести:

могат да засегнат до 1 на 100 потребители

- Оток на кожата и лигавиците, включително оток на лицето, устните или гърлото
- Нарушения на съня
- Изтръпване и нарушена сетивност за допир
- Сънливост
- Промени в зрението, зачервяване на очите, промяна в цветното виждане, болки и дискомфорт в очите, чувствителност към светлина
- Звънтене в ушите, световъртеж
- Ускорен пулс, сърцебиене
- Задух
- Запушен нос
- Киселини, гастрит, коремна болка, диария, повръщане; общо неразположение (*гадене*), сухота в устата
- Повишени нива на чернодробните ензими в кръвта
- Обрив, зачервяване на кожата
- Болки в гърба и мускулите, повишаване в кръвта на мускулен ензим (*креатинфосфокиназа*), скованост на мускулите
- Удължена ерекция
- Физическо неразположение

Редки:

могат да засегнат до 1 на 1 000 потребители

- Възпаление на очите (*конюнктивит*)
- Алергична реакция
- Безпокойство
- Припадък
- Амнезия
- Гърч
- Повишено вътреочно налягане (*глаукома*), засилено съзене
- Ефекти върху сърцето (като сърдечен инфаркт, промяна в ритъма на сърцето или стенокардия)
- Високо или ниско кръвно налягане
- Кървене от носа
- Ефект върху резултатите от кръвни тестове за проследяване на чернодробната функция
- Чувствителност на кожата към слънчева светлина
- Болезнена реакция
- Болки в гърдите

Много редки или с неизвестна честота: могат да засегнат по-малко от 1 на 10 000 потребители

- Кръв в урината (*хематурия*)
- Кръвоизлив в пениса (*хеморагия в пениса*)
- Наличие на кръв в семенната течност (*хемоспермия*)

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

5. Как да съхранявате Levitra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Levitra

- Активното вещество е варденафил. Всяка таблетка съдържа 20 mg варденафил (като хидрохлорид).
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: кросповидон, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, силициев диоксид, колоиден безводен.
Филмово покритие: макрогол 400, хипромелоза, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172).

Как изглежда Levitra и какво съдържа опаковката

Levitra 20 mg филмирани таблетки са оранжеви на цвят, означени с кръста на BAYER от едната страна и “20” от другата страна. Таблетките се предлагат в блистерни опаковки, съдържащи 2, 4, 8, 12 или 20 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Притежател на разрешението за употреба
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

Производител
Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 81 401 01

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: +420 2 22001111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45-23 50 00

Deutschland

Jenapharm GmbH & Co. KG

Tel: +49-(0)3641-64 8888

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Tel: +372 6676900

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: +371-67312687

Lietuva

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"

Tel: +370 5 264 90 00

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-1-487-4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

Tel: +4021 3028 208

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 1 58 14 400

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (0)2 48261111

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)1635-563000

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата Варденафил (Vardenafil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Levitra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levitra
3. Как да приемате Levitra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levitra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Levitra и за какво се използва

Levitra съдържа варденафил, който принадлежи към група лекарства, наречени фосфодиестераза тип 5 инхибитори. Те се използват за лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже – състояние, което се характеризира със затруднения при получаване или поддържане на ерекция.

Поне един от десет мъже изпитва понякога трудност да получи или поддържа ерекция. Причините за това могат да бъдат физически или психологически, или съвкупност от двете. Каквато и да е причината, вследствие на промените в мускулите и кръвоносните съдове няма достатъчно кръв в пениса за получаване и поддържане на ерекция.

Levitra ще действа само, когато сте сексуално стимулирани. Лекарството намалява действието на естествено вещество във Вашия организъм, което отслабва ерекцията. Levitra позволява ерекцията да продължи достатъчно дълго, за да извършите удовлетворителен сексуален акт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Levitra

Не приемайте Levitra

- Ако сте алергични към варденафил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Признаците на алергичната реакция включват обрив, сърбеж, подуване на лицето или устните, и задух.
- Ако вземате лекарства, съдържащи нитрати, такива като глицерол тринитрат за гръдна жаба (стенокардия) или лекарства, които освобождават азотен оксид, като амил нитрит. Като вземате тези лекарства с Levitra Вашето кръвно налягане може значително да се повлияе.
- Ако вземате ритонавир или индинавир, лекарства използвани за лечение на инфекция с вируса на човешкия имунодефицит (HIV).
- Ако сте над 75 години и вземате кетоконазол или итраконазол, противогъбични лекарства.
- Ако имате тежък сърдечен или чернодробен проблем
- Ако сте на бъбречна диализа
- Ако скоро сте имали мозъчен удар или сърдечен инфаркт
- Ако имате или сте имали ниско кръвно налягане
- Ако имате в семейството данни за дегенеративни очни заболявания (като пигментен ретинит)
- Ако някога сте имали състояние, свързано със загуба на зрението поради увреждане на оптичния нерв от недостатъчен приток на кръв, известно като не-артериитна исхемична оптична невропатия (НАИОН).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Levitra.

Обърнете специално внимание при употреба на Levitra

- Ако имате сърдечно заболяване. Може да е рисковано за Вас, ако правите секс
- Ако страдате от нарушения в сърдечния ритъм (сърдечна аритмия) или вродени сърдечни заболявания, които повлияват Вашата електрокардиограма
- Ако имате анатомична деформация на пениса. Това включва състояния наречени ангулация, болест на Пейрони и кавернозна фиброза
- Ако имате заболяване, което причинява ерекция, която не може да отзвучи (приапизъм). Това включва сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом и левкемия
- Ако имате стомашни язви (т. нар. стомашни или пептични язви)
- Ако имате нарушения в кръвосъсирването (като хемофилия)
- Ако използвате други лекарства за лечение на трудности при ерекция, напр. всички инхибитори на PDE5, включително филмирани таблетки Levitra (вж. точка “Други лекарства и Levitra”).
- Ако имате внезапно влошаване или загуба на зрение, спрете да вземате Levitra и се свържете веднага с Вашия лекар.

Деца и юноши

Levitra не е предназначена за употреба от деца или юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Levitra

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително лекарства без рецепта.

Някои лекарства могат да причинят проблеми, особено следните:

- Нитрати, лекарства за стенокардия (гръдна жаба) или лекарства, които освобождават азотен оксид, като амил нитрит. Като вземате тези лекарства с Levitra Вашето кръвно налягане може значително да се повлияе. Консултирайте се с Вашия лекар преди да вземете Levitra.
- Лекарства за лечение на аритмия, като хинидин, прокаинамид, амиодарон или соталол.

- Ритонавир или индинавир, лекарства за ХИВ. Консултирайте се с Вашия лекар преди да вземете Levitra.
- Кетоконазол или итраконазол, лекарства срещу гъбички.
- Еритромицин или кларитромицин, макролидни антибиотици
- Алфа-блокери – вид лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане и уголемяване на простатата (като доброкачествена простатна хиперплазия).

Не използвайте Levitra таблетки, диспергиращи се в устата, в комбинация с никакви други средства за лечение на еректила дисфункция, например всички инхибитори на PDE 5, включително Levitra филмирани таблетки.

Levitra с храна и напитки

- Вие може да вземате Levitra таблетки, диспергиращи се в устата, със или без храна, но не приемайте това лекарство с течности.
- Не пийте сок от грейпфрут, когато приемате Levitra. Той може да повлияе на обичайния ефект на лекарството
- Алкохолните напитки могат допълнително да затруднят получаването на ерекция.

Бременност и кърмене

Levitra не е предназначен за употреба от жени.

Шофиране и работа с машини

Levitra може да причини замайване при някои хора и да засегне тяхното зрение. Ако имате световъртеж или промени в зрението след прием на Levitra, не шофирайте и не работете с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата:

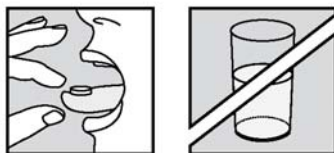
- Аспартамът представлява източник на фенилаланин. Може да е вреден за хора с фенилкетонурия.
- Сорбитол: ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този продукт.

3. Как да приемате Levitra таблетки диспергиращи се в устата

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Препоръчителната доза е 10 mg.

Приемете таблетка Levitra около 25 до 60 минути преди полов акт. Със сексуално стимулиране може да получите ерекция от 25 минути до четири - пет часа след приема на Levitra.

- Извадете диспергиращата се в устата таблетка от блистера непосредствено преди да я погълнете. Със сухи ръце издърпайте ръба на блистера от картонения джоб и внимателно го натиснете отгоре, за да извадите една таблетка в ръката си. Не чупете таблетката.
- Поставете цялата диспергираща се в устата таблетка върху езика си, където тя ще се разтопи за няколко секунди. След това я преглътнете със слюнка. Диспергиращата се в устата таблетка не трябва да се приема с течности.



Не приемайте Levitra таблетки, диспергиращи се в устата, заедно с някаква друга форма на Levitra.

Не приемайте Levitra повече от един път дневно.

Уведомете Вашия лекар, ако считате действието на Levitra за прекалено силно или слабо. Той или тя може да Ви предложи различна форма на Levitra с различна доза, в зависимост от това какъв ефект има при Вас.

Ако сте приели повече от необходимата доза Levitra

Мъжете, които са приели много повече Levitra, могат да получат повече нежелани реакции или да имат силна болка в гърба. Ако сте приели повече Levitra от предписаната доза, уведомете Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето от тях са леки или умерено изразени.

Някои пациенти имат частично, внезапно, временно или постоянно влошаване или загуба на зрението на едното или двете очи. Спрете приема на Levitra и незабавно се свържете с Вашия лекар.

Съобщава се за внезапно намаляване или загуба на слуха.

Вероятността от получаване на нежелана реакция е описана чрез следните категории:

Много чести:

могат да засегнат повече от на 10 потребители

- Главоболие

Чести:

могат да засегнат до 1 на 10 потребители

- Световъртеж
- Зачервяване
- Запушване на носа или хрема
- Стомашно разстройство

Нечести:

могат да засегнат до 1 на 100 потребители

- Оток на кожата и лигавиците, включително оток на лицето, устните или гърлото.
- Нарушения на съня
- Изтръпване и нарушена сетивност за допир

- Сънливост
- Промени в зрението, зачервяване на очите, промяна в цветното виждане, болки и дискомфорт в очите, чувствителност към светлина
- Звънтене в ушите, световъртеж
- Ускорен пулс, сърцебиене
- Задух
- Запушен нос
- Киселини, гастрит, коремна болка, диария, повръщане; общо неразположение (*гадене*), сухота в устата
- Повишени нива на чернодробните ензими в кръвта
- Обрив, зачервяване на кожата
- Болки в гърба или мускулите, повишаване в кръвта на мускулен ензим (*креатинфосфокиназа*), скованост на мускулите
- Удължена ерекция
- Физическо неразположение

Редки:

могат да засегнат до 1 на 1 000 потребители

- Възпаление на очите (*конюнктивит*)
- Алергична реакция
- Безпокойство
- Припадък
- Амнезия
- Гърч
- Повишено вътреочно налягане (*глаукома*), засилено сълзене
- Ефекти върху сърцето (като сърдечен инфаркт, промяна в ритъма на сърцето или стенокардия)
- Високо или ниско кръвно налягане
- Кървене от носа
- Ефект върху резултатите от кръвни тестове за проследяване на чернодробната функция
- Чувствителност на кожата към слънчева светлина
- Болезнена ерекция
- Болки в гърдите

Много редки или с неизвестна честота: могат да засегнат по-малко от 1 на 10 000 потребители

- Кръв в урината (*хематурия*)
- Кръвоизлив в пениса (*хеморагия в пениса*)
- Наличие на кръв в семенната течност (*хемоспермия*)

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

5. Как да съхранявате Levitra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържат диспергиращите се в устата таблетки Levitra

- Активното вещество е варденафил. Всяка диспергираща се в устата таблетка, съдържа 10 mg варденафил (като хидрохлорид).
- Другите съставки са: магнезиев стеарат, аспартам (E951), ментов аромат, манитол (E421), сорбитол (E420), кросповидон и силициев диоксид, колоиден хидратиран.

Как изглежда Levitra 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата и какво съдържа опаковката

Диспергиращите се в устата таблетки Levitra 10 mg са кръгли и бели. Предлагат се в опаковки по 1, 2, 4 или 8 таблетки (съдържащи се в блистери от алуминий/алуминий или в блистери от алуминий/алуминий в блистерни държачи).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Притежател на разрешението за употреба
Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

Производител
Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359-(0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45-235 000

Deutschland

Jenapharm GmbH & Co. KG

Tel: +49-(0)3641-64 8888

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 845 563

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370 5 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-1-487-4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL.

Tel: +40-21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-20-785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)1635-56 30 00

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.