

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВІТРА
(LEVITRA®)

Склад:

діюча речовина: варденафіл;

1 таблетка містить варденафілу 5 мг або 20 мг (що відповідає 5,926 мг або 23,705 мг варденафілу моногідрохлориду тригідрату);

допоміжні речовини: кросповідон, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, макрогол 400, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний JSC (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, від світло-оранжевого до сіро-оранжевого кольору, з витисненими написами «5» або «20» з одного боку та фірмовий байєрівський хрест – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування порушень ерекції.

Код АТХ G04B E09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Варденафіл – пероральний лікарський засіб, що застосовується для поліпшення еректильної функції у чоловіків, які мають порушення ерекції. У природних обставинах, тобто під час статевої стимуляції, препарат відновлює порушену еректильну функцію шляхом збільшення припливу крові до статевого члена.

Ерекція статевого члена – гемодинамічний процес. Під час статевої стимуляції відбувається виділення оксиду азоту (NO), який активує фермент гуанілатциклазу, що спричиняє підвищення вмісту циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) кавернозних тіл. Унаслідок цього відбувається розслаблення гладких м'язів, що сприяє збільшенню притоку крові до статевого члена. Рівень цГМФ регулюється швидкістю синтезу за допомогою гуанілатциклази та швидкістю розщеплення за допомогою цГМФ гідролізуючих фосфодіестераз (ФДЕ).

Варденафіл – потужний селективний інгібітор цГМФ специфічної фосфодіестерази 5 типу (ФДЕ-5), що є найважливішою ФДЕ у кавернозному тілі людини. Варденафіл активно посилює вплив ендогенного оксиду азоту у кавернозному тілі шляхом пригнічення ФДЕ-5. При вивільненні оксиду азоту у відповідь на статеву стимуляцію інгібування ФДЕ-5 під впливом варденафілу призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозному тілі. Тому для досягнення бажаного терапевтичного ефекту при застосуванні варденафілу необхідна статева стимуляція.

Дослідження *in vitro* показали, що вплив варденафілу є більш вираженим щодо ФДЕ 5, ніж до інших відомих фосфодіестераз (> 15 разів відносно ФДЕ 6, > 130 разів відносно ФДЕ 1, > 300 разів відносно ФДЕ 11, і > 1000 разів відносно ФДЕ 2, 3, 4, 7, 8, 9 і 10).

При проведенні пенільної плетизмографії (RigiScan) застосування 20 мг варденафілу у деяких чоловіків призводило до ерекції, достатньої до penetрації (≥ 60 % ригідності за даними «Rigiscan»), уже через 15 хвилин після прийому варденафілу. Загальна відповідь у пацієнтів на терапію варденафілом виявилася статистично значущою порівняно з плацебо через 25 хвилин після прийому препарату.

Варденафіл спричиняє легке транзиторне зниження артеріального тиску, що в більшості випадків не має клінічного значення. Середнє максимальне зниження систолічного артеріального тиску в положенні лежачи на спині після прийому варденафілу у дозі 20 мг або 40 мг становило 6,9 мм.рт.ст. на тлі дози 20 мг та 4,3 мм.рт.ст. на тлі дози 40 мг порівняно з плацебо. Подібні ефекти пов'язані з судинорозширювальною дією інгібіторів ФДЕ-5 і, можливо, зумовлені підвищенням рівня цГМФ у клітинах гладких м'язів судин. Пероральний прийом варденафілу у дозі до 40 мг як однократно, так і при

багаторазовому застосуванні не спричиняє клінічно значущих змін показників ЕКГ у здорових добровольців чоловічої статі.

У ході подвійного сліпого рандомізованого перехресного дослідження із застосуванням разового прийому препарату з участю 59 здорових чоловіків проводилися порівняння впливу на інтервал QT, що його проявляють варденафіл (10 мг та 80 мг), силденафіл (50 мг та 400 мг) і плацебо. Моксифлоксацин (400 мг) було включено у дослідження як препарат активного внутрішнього контролю. Визначення впливу на інтервал QT проводили через 1 годину після прийому препарату (середнє t_{max} варденафілу). Основна мета цього дослідження полягала у виключенні можливості подовження інтервалу QT_c більше 10 мсек (тобто у демонстрації відсутності впливу), порівняно з плацебо, при одноразовому пероральному застосуванні варденафілу у дозі 80 мг, виходячи з показників від початкового рівня до показника, визначеного через 1 годину після прийому, та розрахованих за формулою Фредеріка ($QT_cF = QT/RR^{1/3}$). Для варденафілу продемонстровано подовження $QT_c(F)$ на 8 мсек (90 % ДІ: 6-9) та 10 мсек (90 % ДІ: 4-7) на тлі доз 10 мг і 80 мг (порівняно з плацебо) та збільшення QT_{ci} на 4 мсек (90 % ДІ: 3-6) і 6 мсек (90 % ДІ: 4-7) на тлі доз 10 мг і 80 мг (порівняно з плацебо) через 1 годину після прийому препарату. Що стосується показника t_{max} , за межі прийнятого у дослідженні ліміту виходили тільки середні зміни QT_cF для варденафілу у дозі 80 мг (середнє значення 10 мсек, 90 % ДІ: 8-11). При застосуванні формули індивідуального коригування жоден з отриманих показників не виходив за встановлені межі.

В окремому постмаркетинговому дослідженні з участю 44 здорових добровольців варденафіл 10 мг або силденафіл 50 мг застосовували одноразово одночасно з гатифлоксацином 400 мг – лікарським засобом зі співставним впливом на інтервал QT. Обидва препарати, варденафіл і силденафіл, показали подовження $QT_c(F)$ на 4 мсек (для варденафілу) та 5 мсек (для силденафілу) при порівнянні із застосуванням кожного з препаратів окремо. Фактичний клінічний вплив цих змін інтервалу QT невідомий.

Додаткова інформація стосовно клінічних досліджень

У ході клінічних досліджень варденафіл застосовували більш ніж 17000 чоловіків з еректильною дисфункцією (ЕД) віком 18-89 років, багато з яких також мали чисельні супутні захворювання. Понад 2500 пацієнтів отримували лікування варденафілом протягом 6 місяців або довше. З них 900 осіб отримували варденафіл упродовж 1 року або довше.

У ході клінічних досліджень були представлені такі групи пацієнтів: хворі літнього віку (22 %), пацієнти з артеріальною гіпертензією (35 %), хворі на цукровий діабет (29 %), пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) та іншими серцево-судинними захворюваннями (7 %), з хронічними захворюваннями легень (5 %), з гіперліпідемією (22 %), хворі з депресією (5 %) та пацієнти після радикальної простатектомії (9 %).

Наступні групи пацієнтів не були належним чином представлені у клінічних дослідженнях: хворі літнього віку (> 75 років,

2,4 %) та пацієнти з встановленими серцево-судинними захворюваннями (див. розділ

«Протипоказання»). Не проводили клінічних досліджень з участю пацієнтів із хворобами центральної нервової системи (ЦНС) (окрім ураження спинного мозку); пацієнтів із тяжкою нирковою чи печінковою недостатністю; хворих, які перенесли оперативні втручання на органах таза (окрім простатектомії зі збереженням чутливості нервових закінчень), пацієнтів із травмами; хворих, які пройшли променеву терапію, та осіб зі зниженням статевого потягу або анатомічними вадами розвитку статевого члена.

У базових дослідженнях на тлі застосування терапії варденафілом (таблетки, вкриті оболонкою) спостерігали поліпшення еректильної функції порівняно з плацебо. У невеликій кількості пацієнтів, які намагалися здійснити статевий акт через 4-5 годин після прийому препарату, частота успішних пенетрацій та підтримання ерекції були також вищими, ніж відзначено для плацебо.

У ході досліджень з використанням фіксованої дози (таблетки, вкриті оболонкою) у широкій популяції чоловіків з ЕД протягом 3 місяців у 68 % (5 мг), 76 % (10 мг) та 80 % (20 мг) пацієнтів спостерігали успішні пенетрації (SEP 2), на відміну від 49 % в групі, яка отримувала плацебо. Здатність підтримувати ерекцію (SEP 3) у цій широкій популяції хворих з ЕД становила 53 % (5 мг), 63 % (10 мг) і 65 % (20 мг) порівняно з 29 % для групи плацебо.

За результатами аналізу узагальнених даних основних досліджень із вивчення ефективності препарату успішні пенетрації на тлі застосування варденафілу відзначені: у пацієнтів з психогенною ЕД (77-87 %), зі змішаною ЕД (69-89 %), органічною ЕД (64-75 %), у осіб літнього віку (52-75 %), у пацієнтів з ІХС (70-73 %), гіперліпідемією (62-73 %), хронічними захворюваннями легень (74-78 %), депресією (59-69 %) та у хворих, які одночасно приймають антигіпертензивні лікарські засоби (62-73 %).

У ході клінічного дослідження у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) на тлі застосування варденафілу у дозах 10 мг і 20 мг спостерігалось суттєве поліпшення показників домену еректильної функції,

збільшення здатності досягати та підтримувати ерекцію протягом часу, достатнього для успішного здійснення статевого акту, та ригідності статевого члена, на відміну від пацієнтів, які отримували плацебо. Частота об'єктивної відповіді щодо здатності досягати та підтримувати ерекцію становила у пацієнтів, які пройшли 3-місячний курс лікування 61 % і 49 % для дози 10 мг і 64 % та 54 % для дози 20 мг варденафілу, порівняно з 36 % і 23 % для плацебо.

У ході клінічного дослідження у пацієнтів після простатектомії на тлі застосування варденафілу у дозах 10 мг і 20 мг спостерігалось суттєве поліпшення показників домену еректильної функції, збільшення здатності досягати та підтримувати ерекцію протягом часу, достатнього для успішного здійснення статевого акту, та ригідності статевого члена, на відміну від пацієнтів, які отримували плацебо. Частота об'єктивної відповіді щодо здатності досягати та підтримувати ерекцію, становила у пацієнтів, які пройшли 3-місячний курс лікування 47 % і 37 % для дози 10 мг і 48 % та 34 % для дози 20 мг варденафілу, порівняно з 22 % і 10 % для плацебо.

У ході клінічного дослідження із застосуванням змінюваної дози у пацієнтів з травматичним ушкодженням спинного мозку варденафіл показав суттєве покращення показників домену еректильної функції, здатності досягати та підтримувати ерекцію протягом часу, достатнього для успішного здійснення статевого контакту, та ригідності статевого члена, на відміну від плацебо. Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось повернення до норми міжнародного індексу еректильної функції (IIEF) (≥ 26), становила 53 % для варденафілу і 9 % для плацебо. Рівень відповіді стосовно можливості досягати та підтримувати ерекцію серед пацієнтів, які пройшли 3-місячний курс терапії, становив 76 % і 59 % для варденафілу і 41 % та 22 % для групи плацебо та був клінічно й статистично значущим ($p < 0,001$).

У ході довготривалих досліджень відзначено збереження безпеки та ефективності застосування варденафілу.

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані не вказують на особливий ризик для людей на підставі стандартних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності при застосуванні повторних доз, генотоксичності, канцерогенності і репродуктивної токсичності.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Варденафіл, що входить до складу препарату Левітра, таблетки, вкриті оболонкою, швидко всмоктується після застосування внутрішньо з досягненням максимальних концентрацій у плазмі крові у деяких чоловіків вже через 15 хвилин. Однак у 90 % випадків максимальні концентрації у плазмі крові досягаються через 30-120 хв (у середньому через 60 хвилин) після перорального прийому натщесерце. Середня абсолютна оральна біодоступність становить приблизно 15 %.

Після перорального прийому варденафілу AUC та C_{max} збільшуються майже дозопропорційно відповідно до рівня рекомендованої дози (5-20 мг).

При прийомі препарату Левітра, таблетки, вкриті оболонкою, разом з дуже жирною їжею (57 % жирів) швидкість всмоктування знижується, період досягнення максимальної концентрації (t_{max}) збільшується до 60 хвилин, максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) знижується на 20 %. При прийомі варденафілу з їжею, яка містить 30 % жирів, фармакокінетичні параметри (C_{max} , t_{max} та AUC) препарату не змінюються порівняно з показниками при прийомі натщесерце.

Розподіл

Середній об'єм розподілу варденафілу становить 208 л, що відображає розподіл у тканинах. Варденафіл та його основний циркулюючий метаболіт (M1) мають високу спорідненість з білками плазми крові, близько 95 % – з основною субстанцією або M1. Цей зв'язок з білками є незалежним від загальної концентрації варденафілу.

З огляду на вимірювання концентрації варденафілу у спермі здорових добровольців через 90 хвилин після прийому препарату не більш ніж 0,00012 % призначеної дози можна визначити у спермі пацієнта.

Біотрансформація

Варденафіл, що входить до складу препарату Левітра, таблетки, вкриті оболонкою, метаболізується головним чином печінковими ферментами ізоформи 3A4 цитохрому P450 та частково – ізоформами CYP3A5 та CYP2C9.

M1 (головний циркулюючий метаболіт варденафілу у людини) утворюється в результаті дезетилування варденафілу та підлягає подальшому перетворенню з періодом напіввиведення з плазми крові близько 4 годин. Певна частина M1 знаходиться в системному кровотоці у формі глюкуроніду. Метаболіт M1 виявляє профіль селективності до фосфодіестерази, подібний до наявного у варденафілу та активність *in*

vitro по відношенню до ФДЕ-5 становить близько 28 % порівняно з варденафілом, що призводить до ефективної частки у 7 %.

Середній кінцевий період напіввиведення варденафілу у пацієнтів, які отримують таблетки, що диспергуються, Левітра® ОДТ 10 мг, знаходиться у діапазоні від 4 до 6 годин. Період напівелімінації метаболіту М1 становить 3-5 годин, подібно до початкової субстанції препарату.

Виведення

Загальний кліренс препарату становить 56 л/год з кінцевим періодом напіввиведення близько 4-5 годин. Після застосування внутрішньо варденафіл виводиться у вигляді метаболітів переважно з калом (91-95 % введеної дози), меншою мірою – із сечею (2-6 % дози).

Фармакокінетика окремих груп пацієнтів.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

У здорових чоловіків віком від 65 років порівняно з особами молодшого віку (18-45 років) відзначалося зниження печінкового кліренсу варденафілу. У середньому чоловіки віком від 65 років, які приймали препарат Левітра, таблетки, вкриті оболонкою, мали на 52 % і 34 % вищі показники АUC та C_{max} відповідно, ніж особи молодшого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Показники АUC та C_{max} варденафілу у пацієнтів літнього віку (віком від 65 років), які приймали таблетки, що диспергуються, Левітра® ОДТ, збільшувалися на 31-39 % і 16-21 %, відповідно порівняно з пацієнтами віком від 45 років та молодших. Не виявлено накопичення варденафілу у плазмі крові у пацієнтів віком від 45 років та молодших або у хворих віком від 65 років після прийому таблеток, що диспергуються, Левітра® ОДТ 10 мг 1 раз на день протягом 10 днів.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

У пацієнтів з порушенням функції нирок легкого та середнього (кліренс креатиніну > 30-80 мл/хв) ступеня фармакокінетика варденафілу була подібною до фармакокінетики у контрольній групі з нормальною функцією нирок.

У пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) середнє значення АUC збільшувалося на 21 %, а середня C_{max} зменшувалася на 23 % порівняно зі здоровими добровольцями. Не було виявлено статистично достовірної кореляції між кліренсом креатиніну та концентраціями варденафілу у плазмі крові (АUC і C_{max}) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів, які перебувають на діалізі, фармакокінетику варденафілу не вивчали (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з печінковою недостатністю.

У пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня (класи А і В за класифікацією Чайлда-П'ю) кліренс варденафілу був зменшений залежно від ступеня печінкової недостатності.

У пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) середні значення АUC і C_{max} варденафілу збільшувалися (АUC на 17 % та C_{max} на 22 %) порівняно зі здоровими добровольцями.

У пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) середні значення АUC та C_{max} варденафілу збільшилися на 160 % та 133 % відповідно порівняно зі здоровими добровольцями (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) фармакокінетику варденафілу не вивчали (див. розділ «Протипоказання»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування еректильної дисфункції у дорослих чоловіків. Еректильна дисфункція – це неспроможність досягти або підтримувати ерекцію, необхідну для здійснення статевого акту.

Протипоказання.

- Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату;
- одночасне застосування варденафілу з нітратами або донаторами оксиду азоту (наприклад амілнітрином) у будь-якій формі (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»);

- пацієнтам з втратою зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва (NAION) незалежно від того, чи є вона наслідком попереднього впливу інгібітора фосфодіестерази 5 типу (ФДЕ-5) (див. розділ «Особливості застосування»);
- через відсутність відомостей щодо безпеки застосування варденафілу для зазначених нижче груп пацієнтів до появи більш детальної інформації з цього приводу не призначати препарат таким хворим: із тяжкими порушеннями функції печінки (клас C за класифікацією Чайлда-П'ю), при захворюваннях нирок у термінальній стадії (коли необхідний гемодіаліз), при артеріальній гіпотензії (артеріальний тиск менше 90/50 мм.рт.ст.), після перенесеного інсульту або інфаркту міокарда (протягом останніх 6 місяців), при нестабільній стенокардії, а також при спадкових дегенеративних захворюваннях сітківки ока (наприклад пігментний ретиніт);
- одночасне застосування варденафілу з потужними інгібіторами СYP3A4 (кетоконазол та ітраконазол (пероральні форми)) протипоказане чоловікам віком від 75 років;
- одночасне застосування варденафілу з інгібіторами ВІЛ-протеаз, такими як індинавір і ритонавір, оскільки вони є потужними інгібіторами СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Як правило, лікарські засоби для лікування еректильної дисфункції не слід застосовувати чоловікам, для яких статевая активність є небажаною (наприклад пацієнтам з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, такими як нестабільна стенокардія або тяжка серцева недостатність (III або IV класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації)).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на варденафіл

Дослідження *in vitro*

Варденафіл метаболізується головним чином печінковими ферментами ізоформи 3A4 цитохрому P450 (СYP) та частково – ізоформами СYP3A5 та СYP2C.

Зважаючи на це, інгібітори цих ферментів можуть знижувати кліренс варденафілу.

Дослідження *in vivo*

Супутнє застосування варденафілу (Левітра 10 мг, таблетки, вкриті оболонкою) з інгібітором ВІЛ-протеази індинавіром (800 мг тричі на добу), що є потужним інгібітором СYP3A4, призводило до 16-разового зростання АUC варденафілу та семиразового зростання C_{max} варденафілу. Через 1 добу після супутнього введення плазмові рівні варденафілу знижувалися приблизно до 4 % максимального плазмового рівня варденафілу (C_{max}).

Ритонавір (600 мг двічі на добу) призводив до 13-разового зростання C_{max} варденафілу та 49-разового зростання АUC₀₋₂₄ варденафілу при супутньому застосуванні з варденафілом у дозі 5 мг. Взаємодія є наслідком блокування печінкового метаболізму варденафілу ритонавіром, що є потужним інгібітором СYP3A4, який також пригнічує СYP2C9. Ритонавір значно подовжує період напіввиведення варденафілу до 25,7 години (див. розділ «Протипоказання»).

Кетоконазол (200 мг), що є потужним інгібітором СYP3A4, спричиняв десятиразове зростання АUC варденафілу та чотириразове зростання C_{max} варденафілу при супутньому застосуванні з варденафілом у дозі 5 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Незважаючи на те, що спеціальних досліджень з вивчення медикаментозної взаємодії не проводили, при супутньому застосуванні інших потужних інгібіторів СYP3A4 (таких як ітраконазол) очікується, що рівень варденафілу в плазмі крові досягне значень, аналогічних тим, що спостерігаються на тлі кетоконазолу. Слід уникати одночасного застосування варденафілу з потужними інгібіторами СYP3A4, такими як ітраконазол та кетоконазол (пероральні форми) (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»). У чоловіків віком від 75 років супутнє призначення варденафілу з ітраконазолом або кетоконазолом протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Еритроміцин (500 мг тричі на добу), інгібітор СYP3A4, спричиняв чотириразове зростання АUC варденафілу та триразове зростання C_{max} варденафілу при супутньому застосуванні з варденафілом у дозі 5 мг. Хоча спеціальних досліджень з вивчення медикаментозної взаємодії не проводили, очікується, що супутнє застосування кларитроміцину спричинить подібний вплив на АUC і C_{max} варденафілу. У разі призначення у комбінації з помірними інгібіторами СYP3A4, наприклад еритроміцином або кларитроміцином, може виникнути потреба у корекції дози препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Циметидин (400 мг двічі на добу), неспецифічний інгібітор цитохрому P450, не впливає на AUC або C_{max} варденафілу у здорових добровольців при супутньому застосуванні з варденафілом у дозі 20 мг. Грейпфрутовий сік, що є слабким інгібітором метаболізму CYP3A4 у стінках кишечника, може спричинити помірне збільшення рівня варденафілу у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика варденафілу (20 мг) не змінювалася при супутньому прийомі антагоніста H_2 -рецепторів ранітидину (150 мг двічі на добу), дигоксину, варфарину, гібенкламіду, при вживанні алкоголю (середній максимальний рівень алкоголю у крові – 73 мг/дл) або одноразових доз антацидів (магнію гідроксид /алюмінію гідроксид).

Незважаючи на те, що спеціальних досліджень з вивчення медикаментозної взаємодії з усіма лікарськими засобами не проводили, фармакокінетичний аналіз популяції показав відсутність впливу на фармакокінетику варденафілу при застосуванні його разом з такими препаратами: ацетилсаліцилова кислота, інгібітори АПФ, α -блокатори, слабкі інгібітори CYP3A4, діуретики та препарати для лікування діабету (сульфонілсечовина та метформін).

Вплив варденафілу на інші лікарські засоби

Дані щодо взаємодії варденафілу та неспецифічних інгібіторів фосфодіестерази, таких як теофілін або дипіридамола, відсутні.

Дослідження *in vivo*

У дослідженні з участю 18 здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалось жодного посилення гіпотензивного ефекту нітрогліцерину, який застосовували сублінгвально (0,4 мг), при прийомі варденафілу у дозі 10 мг з різним інтервалом часу (від 1 години до 24 годин) до застосування дози нітрогліцерину.

У здорових добровольців середнього віку гіпотензивний ефект нітратів, які застосовували сублінгвально (0,4 мг) через 1 та 4 години після прийому варденафілу, посилювався при застосуванні варденафілу, таблеток, вкритих оболонкою, у дозі 20 мг. Ці ефекти не спостерігалися при прийомі разової дози варденафілу, таблеток, вкритих оболонкою, у дозі 20 мг за 1 добу до застосування нітрогліцерину. Інформація щодо потенційних гіпотензивних ефектів варденафілу при супутньому застосуванні з нітратами відсутня, тому їх одночасне застосування протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Нікорандил є гібридом активатора кальцієвих каналів та нітрату. Через наявність нітратного компонента він здатен вступати у значущу взаємодію з варденафілом.

Оскільки монотерапія α -блокаторами може зумовити виражене зниження артеріального тиску, особливо постуральну гіпотензію та зомління, були проведені дослідження їх медикаментозної взаємодії з варденафілом.

У ході двох таких досліджень з участю здорових добровольців із нормальним артеріальним тиском після форсованого титрування α -адреноблокаторів тамсулозину або теразозину до рівня високих доз одночасно з прийомом варденафілу повідомлялося про випадки розвитку артеріальної гіпотензії (іноді симптомної) у значній кількості осіб. У пацієнтів, які отримували теразозин, артеріальна гіпотензія відзначалася частіше, при одночасному застосуванні варденафілу та теразозину, ніж коли препарати приймали окремо з інтервалом у 6 годин.

Як показують результати досліджень із вивчення взаємодії, що проводили із застосуванням варденафілу у пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), які отримували стабільну терапію тамсулозином, теразозином або алфузозином:

- при застосуванні варденафілу (таблетки, вкриті оболонкою) у дозах 5, 10 або 20 мг на тлі стабільної терапії тамсулозином не відбувається симптомне зниження артеріального тиску, хоча у 3 з 21 пацієнтів, які отримували лікування тамсулозином, показники артеріального тиску в положенні стоячи тимчасово становили менше 85 мм.рт.ст.
- При застосуванні варденафілу (таблетки, вкриті оболонкою) одночасно з теразозином у дозі 5 або 10 мг у 1 з 21 пацієнта спостерігалася симптомна постуральна гіпотензія. Гіпотензія була відсутня при прийомі варденафілу 5 мг та теразозину з інтервалом у 6 годин.
- При застосуванні варденафілу (таблетки, вкриті оболонкою) у дозах 5 або 10 мг на тлі стабільної терапії алфузозином, на відміну від даних для плацебо, симптоматичне зниження артеріального тиску не було зафіксоване.

Супутнє лікування слід розпочинати тільки у випадку, якщо стан пацієнта, який отримує терапію α -блокаторами, стабільний. При наявності стабільного стану у пацієнта, який отримує терапію α -блокаторами, лікування слід розпочинати з найнижчої з рекомендованих стартових доз варденафілу, що становить 5 мг.

З алфузозином чи тамсулозином препарат Левітра можна застосовувати у будь-який час. У випадку з іншими α -блокаторами при супутньому призначенні варденафілу слід враховувати необхідність дотримання інтервалів між прийомами (див. розділ «Особливості застосування»).

Не відзначено суттєвої взаємодії при застосуванні варфарину (25 мг), що метаболізується за допомогою CYP3A4, або дигоксину (0,375 мг) одночасно з варденафілом (таблетки 20 мг, вкриті оболонкою). При застосуванні з варденафілом (20 мг) не спостерігалось впливу на відносну біодоступність глібенкламіду (3,5 мг). Під час проведення спеціального дослідження, в якому пацієнти з артеріальною гіпертензією отримували варденафіл (20 мг) одночасно з ніфедипіном із пролонгованим вивільненням (30 мг або 60 мг), відзначене додаткове зниження показників артеріального тиску у положенні лежачи на спині: систолічного – на 6 мм.рт.ст. та діастолічного – на 5 мм.рт.ст., що супроводжувалося збільшенням частоти серцевих скорочень на 4 удари за хвилину.

При застосуванні варденафілу (таблетки 20 мг, вкриті оболонкою) разом з алкоголем (середній максимальний рівень алкоголю у крові – 73 мг/дл), під дією варденафілу не відзначено посилення впливу алкоголю на артеріальний тиск і частоту пульсу, також не спостерігалось будь-яких змін у фармакокінетиці варденафілу. Варденафіл (10 мг) не потенціює подовження часу кровотечі, спричинене ацетилсаліциловою кислотою (2 x 81 мг).

Особливості застосування.

Перед прийняттям рішення про призначення медикаментозної терапії має бути зібраний анамнез та проведене медичне обстеження пацієнта для діагностування еректильної дисфункції та визначення причин розвитку захворювання.

Перед початком лікування еректильної дисфункції лікар повинен перевірити стан серцево-судинної системи пацієнта, оскільки статевая активність пов'язана з певним ризиком розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи (див. розділ «Протипоказання»). Варденафіл має властивості вазодилатора, що може призводити до незначного транзиторного зниження артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). Пацієнти з обструкцією вивідного відділу лівого шлуночка, наприклад, зі стенозом аорти та ідіопатичним гіпертрофічним субаортальним стенозом, можуть бути чутливими до дії вазодилаторів, включаючи інгібітори ФДЕ 5 типу.

Препарати, призначені для лікування порушень ерекції, з особливою обережністю слід призначати хворим з анатомічною деформацією статевого члена, наприклад при ангуляції, кавернозному фіброзі або хворобі Пейроні, а також пацієнтам із захворюваннями, що сприяють розвитку пріапізму (серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкомія).

Безпека та ефективність застосування препарату Левітра, таблетки, вкриті оболонкою, у комбінації з таблетками, що диспергуються, Левітра® ОДТ, або разом з іншими препаратами, призначеними для лікування порушень ерекції, не досліджені, тому подібні комбінації застосовувати не рекомендується. У пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) може спостерігатися нижча переносимість максимальної дози препарату – 20 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції»).

Супутнє застосування α -блокаторів

Через вазодилаторний ефект α -блокаторів та варденафілу їх одночасне застосування може спричинити у деяких пацієнтів симптоматичну артеріальну гіпотензію.

Супутнє лікування слід починати тільки у випадку, якщо стан пацієнта, який отримує терапію α -блокатором, стабільний. При наявності стабільного стану у пацієнта, який отримує терапію α -блокаторами, лікування слід розпочинати з найнижчої з рекомендованих стартових доз – 5 мг, використовуючи для цього таблетки Левітра, вкриті оболонкою.

З алфузозином або тамсулозином варденафіл можна застосовувати у будь-який час. У випадку з іншими α -блокаторами при супутньому призначенні варденафілу слід розглянути питання про достатній інтервал у прийомі препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів, які вже приймають оптимізовану дозу варденафілу, терапію α -блокаторами слід розпочинати з найнижчої дози. Поступове збільшення дози α -блокаторів може асоціюватися з додатковим зниженням артеріального тиску у пацієнтів, які приймають варденафіл.

Супутнє застосування інгібіторів CYP3A4

Слід уникати одночасного застосування варденафілу з потужними інгібіторами СYP3A4, такими як ітраконазол та кетоконазол (пероральні форми), через дуже високі концентрації варденафілу у плазмі крові, що розвиваються на тлі комбінацій цих лікарських засобів (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При супутньому застосуванні помірних інгібіторів СYP3A4, як еритроміцин та кларитроміцин, може виникнути потреба у корекції дози варденафілу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Грейпфрут або грейпфрутовий сік при одночасному застосуванні можуть збільшувати концентрацію варденафілу у плазмі крові. Слід уникати такої комбінації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на коригований інтервал QT (QT_c)

При застосуванні варденафілу у разових пероральних дозах 10 мг і 80 мг спостерігали подовження інтервалу QT_c у середньому на 8 мсек та 10 мсек відповідно. На тлі разової дози 10 мг варденафілу у комбінації з гатіфлоксацином 400 мг, що володіє співставним впливом на інтервал QT, відзначено адитивний ефект на інтервал QT_c, який становив 4 мсек, порівняно із застосуванням кожної з речовин окремо. Клінічний вплив таких змін інтервалу QT невідомий (див. розділ «Фармакокінетика»).

Клінічна значущість вище вказаних фактів невідома та не може бути застосована до всіх без винятку пацієнтів в усіх умовах, оскільки залежить як від індивідуальних факторів ризику, так і від індивідуальної схильності, що можуть спостерігатися у будь-якого пацієнта у будь-який час. Пацієнтам, які мають відповідні фактори ризику, зокрема, гіпокаліємію, вроджену пролонгацію інтервалу QT, які приймають одночасно антиаритмічні препарати класу IA (хінідин, прокаїнамід) або III класу (аміодарон, соталол), слід уникати застосування лікарських засобів, що можуть подовжувати інтервал QT_c, включаючи варденафіл.

Вплив на якість зору

Повідомлялося про випадки розладів зору та неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва (NAION) у зв'язку із застосуванням інгібіторів фосфодіестерази 5 (інгібіторів ФДЕ 5), включаючи препарат Левітра. Пацієнтів слід попереджати, що при раптовій появі розладів зору вони повинні припинити застосування препарату і негайно звернутися до лікаря (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив на кровотечі

Дослідження *in vitro* на тромбоцитах людини виявили, що варденафіл не впливає на агрегацію тромбоцитів, однак при високих (супратерапевтичних) концентраціях варденафіл потенціює антиагрегаційний ефект донора оксиду азоту натрію нітропрусида. У людей варденафіл не впливає на час кровотечі при окремому застосуванні або у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дані щодо безпеки застосування варденафілу пацієнтам з порушенням згортання крові або пептичною виразкою в активній формі відсутні. Відповідно застосування варденафілу таким пацієнтам слід проводити тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовувати жінкам. Досліджень із застосування варденафілу вагітним жінкам не проводили. Дані щодо впливу на фертильність відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень з вивчення впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили.

Зважаючи на відзначені у ході клінічних досліджень із застосуванням варденафілу запаморочення та порушення зору, перш ніж керувати автотранспортом або іншими механізмами, необхідно визначитися з реакцією пацієнта на застосування препарату Левітра.

Спосіб застосування та дози.

Для досягнення бажаного ефекту при застосуванні препарату Левітра необхідна статевая стимуляція.

Дозування

Застосування дорослим чоловікам

Рекомендована доза препарату становить 10 мг, яку слід прийняти за 25-60 хвилин до початку статевого контакту. З урахуванням ефективності та переносимості препарату дозу можна підвищити до 20 мг або зменшити до 5 мг. Максимальна рекомендована доза препарату становить 20 мг, максимальна частота застосування – 1 раз на добу.

Препарат Левітра можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Дія препарату може розпочатися із запізненням при прийомі Левітра з їжею, що містить велику кількість жирів (див. розділ «Фармакокінетика»).

Особливі категорії

Особи літнього віку (≥ 65 років)

Корекція дози не потрібна. Однак збільшення дози до максимальної 20 мг слід здійснювати з обережністю, зважаючи на індивідуальну переносимість (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Пацієнти з печінковою недостатністю.

У пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня (клас А-В за класифікацією Чайлда-П'ю) рекомендована початкова доза препарату Левітра становить 5 мг на добу. З урахуванням ефективності та переносимості у подальшому добу дозу можна підвищити. Максимальна рекомендована доза для пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) – 10 мг (див. розділи «Протипоказання», «Фармакокінетика»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості немає потреби в корекції дози. Для пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ступеня рекомендована початкова доза становить 5 мг. З урахуванням ефективності та переносимості у подальшому добу дозу можна підвищити до 10 мг та 20 мг.

Призначення пацієнтам, які застосовують інші лікарські засоби

Одночасне застосування з інгібіторами СYP3A4

При застосуванні у комбінації з інгібіторами СYP3A4, такими як еритроміцин або кларитроміцин, дозу варденафілу 5 мг не слід перевищувати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Діти.

Варденафіл не показаний для застосування особам віком до 18 років. Відповідні показання для призначення препарату Левітра дітям відсутні.

Передозування.

У ході досліджень з участю добровольців, які отримували одноразову дозу препарату, відзначено добру переносимість доз варденафілу до 80 мг включно на добу (таблетки, вкриті оболонкою) без розвитку будь-яких серйозних побічних реакцій.

При застосуванні варденафілу у вищих дозах та частіше, ніж при рекомендованому режимі дозування (таблетки 40 мг, вкриті оболонкою, 2 рази на добу) спостерігалися випадки вираженого болю у спині. Однак м'язової або неврологічної токсичності встановлено не було.

У випадках передозування у разі необхідності слід вживати стандартні заходи підтримуючої терапії. Підвищення кліренсу при гемодіалізі є малоімовірним, оскільки варденафіл активно зв'язується з білками плазми крові і практично не виводиться із сечею.

Побічні реакції.

Побічні реакції, відзначені у ході клінічних досліджень із застосуванням препарату Левітра, таблеток, вкритих оболонкою, та таблеток, що диспергуються, Левітра® ОДТ 10 мг, зазвичай мали транзиторний характер і легкий або помірний ступінь тяжкості. Найчастіше серед побічних реакцій на препарат повідомлялося про головний біль, що виникав у ≥ 10 % пацієнтів.

Зазначені побічні реакції розподілені за частотою виникнення відповідно до такої градації: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та частота невідома (не може бути встановлена, виходячи з наявних даних). У межах кожної групи побічні реакції наведені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

Повідомлялося про наступні побічні реакції:

Класифікація система орган-клас	Дуже часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Частота невідома (не може бути встановлена, виходячи з наявних даних)
Інфекції та інвазії				Кон'юнктивіт	
З боку імунної системи			Алергічний набряк та ангіонабряк	Алергічна реакція	
Психічні розлади			Розлади сну	Тривожність	
З боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення	Сонливість, парестезія та дизестезія	Втрата свідомості, судоми, амнезія	
З боку органів зору			Порушення зору, гіперемія очей, неправильне сприйняття кольорів, біль та дискомфорт в очах, фотофобія	Підвищення внутрішньоочного тиску, посилене слезовиділення	Неартеріальна передня ішемічна невропатія зорового нерва, розлади зору
З боку органів слуху та лабіринту			Дзвін у вухах, запаморочення		Раптова глухота
З боку серця			Відчуття серцебиття, тахікардія	Інфаркт міокарда, шлуночкові тахіаритмії, стенокардія	
З боку судин		Приливи		Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	
З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння		Закладеність носа	Диспное, закладеність носових пазух	Носова кровотеча	

Класифікація система орган-клас	Дуже часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Частота невідома (не може бути встановлена, виходячи з наявних даних)
З боку шлунково-кишкового тракту З боку гепато-біліарної системи		Диспепсія	Гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба, гастрит, біль по ходу шлунково-кишкового тракту та у черевній порожнині, діарея, блювання, нудота, сухість у ротовій порожнині Підвищення рівня трансаміназ	Підвищення рівня гаммаглутаміл-трансферази	
З боку шкіри та підшкірної клітковини			Еритема, висипання	Реакції фотосенсибілізації	
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини			Біль у спині, підвищення рівня креатинфосфокінази, міальгія, підвищення м'язового тонуусу і судоми		
З боку нирок та сечовивідних шляхів					Гематурія
З боку репродуктивної системи та грудних залоз			Посилена ерекція	Пріапізм	Кровотеча зі статевого члена, гематоспермія
Загальні розлади			Погане самопочуття	Біль у грудній клітці	

Про кровотечі зі статевого члена, гематоспермію та гематурію, що асоціювалися із застосуванням усіх інгібіторів ФДЕ-5, у тому числі варденафілу, повідомляли у ході клінічних досліджень та у спонтанних повідомленнях протягом періоду постмаркетингового спостереження.

На тлі застосування препарату Левітра у дозі 20 мг (таблетки, вкриті оболонкою) в осіб літнього віку (≥ 65 років) спостерігали збільшення порівняно з молодшими пацієнтами (< 65 років) частоти виникнення головного болю (16,2 % і 11,8 %) та запаморочення (3,7 % і 0,7 %). Загальна частота розвитку побічних реакцій (особливо запаморочення) була дещо вищою у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в анамнезі.

Постмаркетингові дані про інші препарати цього класу

Судинні розлади

Були повідомлення про серйозні кардіоваскулярні реакції, такі як цереброваскулярні геморагії, раптова серцева смерть, транзиторна ішемічна атака, нестабільна стенокардія та вентрикулярна аритмія, які асоціювалися у часі з застосуванням лікарських засобів цього класу.

Термін придатності.

3 роки.

Не можна застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати у сухому, недоступному для дітей місці, при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

По 1 таблетці 5 мг, по 1 або по 4 таблетки 20 мг в блістері.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер Фарма АГ, Німеччина / Bayer Pharma AG, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

51368, Кайзер-Вільгельм-Алее, Леверкузен, Німеччина/

51368, Kaiser-Wilhelm-Allee, Leverkusen, Germany.