

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

Левитра 10 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ:

Секоја таблета содржи 10 mg варденафил (во форма на хидрохлорид).

За целосна листа на ексципиенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Портокалова тркалезна таблета, од едната страна означена со BAYER-овиот крст, а од другата страна означена со "10".

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**4.1 Терапевтски индикации**

Лекување на еректилна дисфункција кај возрасни мажи. Еректилна дисфункција е неспособност за постигнување или одржување на ерекцијата за задоволителен сексуален однос.

За Левитра да биде ефикасна потребна е сексуална стимулација.

4.2 Дозирање и начин на употребаДозирањеУпотреба кај возрасни мажи

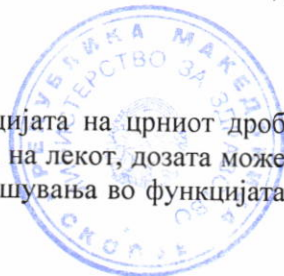
Препорачана доза е 10 mg земена по потреба, приближно 25 до 60 минути пред сексуалната активност. Во зависност од ефикасноста и подносливоста, дозата може да се зголеми на 20 mg или да се намали на 5 mg. Најголема препорачана доза е 20 mg. Максималната препорачана доза е еднаш на ден. Таблетите Левитра може да се земат со или без храна. Дејството може да биде одложено, ако таблетата се зема со храна што содржи многу маснотии (види дел 5.2).

Специјална популацијаПостара популација (> 65 години)

Не е потребно прилагодување на дозата кај повозрасни пациенти. Сепак, зголемување на дозата до максимум 20 mg треба внимателно да се земе во предвид во зависност од индивидуалната подносливост (види дел 4.4 и 4.8).

Нарушена функција на црниот дроб

Почетна доза кај пациенти со лесни и средни нарушувања во функцијата на црниот дроб (Child-Pugh A-B) е 5 mg. Во зависност од подносливоста и ефикасноста на лекот, дозата може да се зголеми. Најголема препорачана доза за пациенти со средни нарушувања во функцијата на црниот дроб (Child-Pugh B) е 10 mg (види дел 4.3 и 5.2).



Нарушена функција на бубрезите

Кај пациенти со лесни до средно тешки нарушувања во функцијата на бубрезите не е потребно прилагодување на дозата.

Почетна доза за пациенти со тешки нарушувања во функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот $< 30 \text{ ml/min}$) е 5 mg. Во зависност од подносливоста и ефикасноста на лекот, дозата може да се зголеми на 10 mg и 20 mg.

Педијатриска популација

Левитра не е индицирана кај млади под 18 години. Нема значајна индикација за употреба на Левитра кај деца.

Употреба кај пациенти што земаат други лекови

Истовремена употреба со CYP3A4 инхибитори

Во комбинација со CYP3A4 инхибитори како што се еритромицин или кларитромицин, дозата на варденафил не треба да надмине 5 mg (види дел 4.5).

Начин на употреба

За перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на било која од помошните супстанции наведени во делот 6.1.

Истовремена употреба на варденафил и нитрати или донори на азотен оксид (на пр. амил нитрит) во било која форма е контраиндицирана (види дел 4.5 и 5.1).

Левитра е контраиндицирана кај пациенти кои го загубиле видот на едното око поради неартеритична антериорна исхемична оптичка невропатија (NAION), дури и ако тој настан не бил поврзан со претходна употреба на инхибитор на фосфодиестераза 5 (PDE5) (види дел 4.4).

Мажите на кои не им се советува сексуална активност (на пр. со тешки кардиоваскуларни болести, како што се нестабилна ангина пекторис или тешка срцева инсуфициенција [III или IV степен според скалата на здружението за болести на срцето – *New York Heart Association*]), не смеат да земаат медицински производи за лекување на еректилна дисфункција.

Безбедноста на варденафил не е испитувана кај следнава подгрупа на пациенти и заради тоа неговата употреба кај нив е контраиндицирана сè додека не се добијат понови информации:

- тешко нарушување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh C),
- терминален стадиум на бубрежна болест каде што е потребна дијализа,
- хипотензија (крвен притисок $< 90/50 \text{ mmHg}$),
- кај пациенти кои доживеале мозочен инсулт или миокарден инфаркт (во последните 6 месеци),
- нестабилна ангина пекторис и позната наследна дегенеративна болест на очите (*retinitis pigmentosa*).

Истовремената употреба на варденафил и јаки инхибитори на CYP3A4, како што се кетоназол и итраконазол (за перорална употреба), кај мажи над 75-годишна возраст е контраиндицирана.

Истовремената употреба на варденафил со инхибитори на HIV-протеаза, како што се ритонавир и индинавир е контраиндицирана, затоа што тие се многу јаки инхибитори на CYP3A4 (види дел 4.5).



4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Пред почетокот на фармаколошкиот третман, треба да се земе анамнеза и да се изврши преглед на пациентот, за да се дијагностицира еректилната дисфункција и да се детерминираат потенцијалните причини за неа.

Пред почетокот на било какво лекување на еректилна дисфункција, лекарот мора да го има предвид кардиоваскуларниот статус на пациентот, затоа што при сексуална активност постои одредена опасност од влошување на болестите на срцето (види дел 4.3). Варденафил дејствува вазодилаторно и може лесно и минливо да го намали крвниот притисок (види дел 5.1). Пациенти со опструкција на одливот од левата комора, на пр. аортна стеноза и идиопатска хипертрофична субаортна стеноза, може да бидат осетливи на дејството на вазодилаторите, вклучувајќи ги и на инхибиторите на фосфодиестераза тип 5.

Кај пациенти со анатомска деформација на пенисот (на пр. ангулација, со кавернозна фиброза или Пејронијева болест) или кај пациенти со предиспозиција на приапизам (на пр. српеста анемија, мултипен миелом или леукемија), медицински производи за еректилна дисфункција треба да се употребуваат внимателно.

Безбедноста и ефикасноста на комбинациите на Левитра филм-обложени таблети со Левитра перорални дисперзибилни таблети или други третмани за еректилна дисфункција не се испитувани. Затоа таквите комбинации не се препорачуваат.

Подносливоста на максималната доза на Левитра 20 mg филм-обложени таблети може да биде пониска кај постари пациенти (> 65 години) (види дел 4.2 и 4.8).

Истовремена употреба со алфа-блокатори

Истовремената употреба на алфа-блокатори и варденафил кај некои пациенти предизвикува симптоматска хипотензија, затоа што и едните и другите спаѓаат во групата вазодилатори. Истовременото лекување со варденафил може да започне само ако пациентот на терапија со алфа-блокатори има стабилна здравствената состојба. На пациентите кои се лекуваат со алфа-блокатори и имаат стабилна здравствена состојба им се препорачува лекувањето со варденафил да започне со најниска почетна доза од 5 mg филм-обложени таблети. Варденафил може секогаш да се употребува со тамсулозин или со алфузосин. Кај истовремената употреба на варденафил со други алфа-блокатори потребен е одреден временски интервал меѓу нивното земање (види дел 4.5). Кај пациентите кои земаат оптимална доза на варденафил, лекувањето со алфа-блокатори треба да започне со најниската доза. Кај пациентите кои земаат варденафил, постепеното зголемување на дозата на алфа-блокаторите може да доведе до дополнително намалување на крвниот притисок.

Истовремена употреба со СYP3A4 инхибитори

Истовремената употреба на варденафил и моќни инхибитори на СYP3A4, како што се кетоконазол и итраконазол (орална форма), треба да се избегнува затоа што при комбинација на овие лекови се зголемува плазматската концентрација на варденафил (види дел 4.5 и 4.3).

Дозата на варденафил може да се прилагоди при истовремена употреба со умерени СYP3A4 инхибитори како еритромицин и кларитромицин (види дел 4.5 и 4.2).

Ако лекот се зема заедно грејпфрут или сок од грејпфрут, може да се очекува зголемување на серумската концентрација на варденафил. Таквата комбинација треба да се избегнува (види дел 4.5).



Ефект врз QTc интервалот

Еднократната орална доза од 10 mg и 80 mg варденафил го продолжува интервалот QTc за просечно 8, односно 10 msec, соодветно. И еднократна доза од 10 mg варденафил администрирани истовремено со 400 mg гатифлоксацин, активна супстанција со споредлив QT ефект, покажува дополнителен ефект на QTc од 4 msec кога се споредува со било која од активните супстанции. Клиничкото влијание на овие промени на QT интервалот се непознати (точка 5.1).

Клиничката важност на ова сознание не е позната и не може да се примени кај сите пациенти и во сите услови, бидејќи зависи од индивидуалните ризичните фактори и чувствителноста на поединецот, што може да се појави во било кое време кај одреден пациент. Кај пациентите со значајни ризични фактори, на пример, хипокалиемија, со вродено продолжување на интервалот QT, кај оние што истовремено земаат антиаритмици од класата I^aA (на пр. кинидин, прокаинамид) или од класата III (на пр. амиодарон, соталол), треба да се избегнува употреба на лекови што го продолжуваат интервалот QT, па дури и варденафил.

Ефект врз видот

Пријавени се нарушувања на видот и примери на неартеритична anteriorna исхемична оптичка невропатија (NAION) поврзани со употребата на Левитра и други инхибитори на PDE5. Пациентот треба да се предупреди дека во случај на ненадејно нарушување на видот треба да престане со земање на Левитра и веднаш да го извести својот доктор (види дел 4.3).

Ефект врз крварењето

Испитувањата *in vitro* врз човечките тромбоцити покажале дека варденафил не дејствува антиагрегациски, но сепак високи концентрации на варденафил (супер-терапевтски) го зголемуваат антиагрегациското дејство на нитропрусидот, како донор на азотен оксид. Варденафил кај човекот, ниту сам ниту во комбинација со ацетилсалицилна киселина не го продолжува времето на крварење (точка 4.5). Не постојат податоци за безбедна употреба на варденафил кај пациенти со нарушувања на крварењето или со активен пептичен улкус. Затоа кај тие пациенти варденафил треба да се препорачува само по внимателна проценка на корист/ризик.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Дејства на други лекови врз варденафил

Испитувања in vitro

Варденафил, во најголем дел, се метаболизира со помош на ензимите на црниот дроб преку цитохромот P450 (CYP), изоформата 3A4; учествуваат и изоформите CYP3A5 и CYP2C. Затоа инхибиторите на овие изоензими можат да го намалат клиренсот на варденафил.

Испитувања in vivo

Кај истовремено земање на инхибиторот на HIV-протеаза, индинавир (800 mg трипати на ден), кој е моќен инхибитор на CYP3A4 и варденафил (10 mg филм-обложена таблета), површината под кривата на плазматските концентрации на варденафил (AUC) е 16 пати поголема, а максималната концентрација на варденафил (C_{max}) е 7 пати поголема. За 24 часа, плазматските вредности на варденафил паднале на приближно 4 % од максималната плазматска концентрација на варденафил (C_{max}).

Кај истовремено земање варденафил (5 mg) и ритонавир (600 mg двапати на ден), максималната концентрација на варденафил (C_{max}) е 13 пати поголема, а површината под кривата на плазматските концентрации на варденафил (AUC_{0-24}) е 49 пати поголема. Оваа интеракција е последица од инхибирањето на метаболизирањето на варденафил во црниот дроб од страна на ритонавир. Ритонавир е многу моќен CYP3A4 инхибитор, кој исто така го инхибира и CYP2C9, и значително го продолжува полуживотот на елиминација на варденафил на 25,7 часа (види дел 4.3).

Кај истовремено земање кетоконазол (200 mg) кој е јак инхибитор на CYP3A4 и варденафил (5 mg), вредноста на AUC на варденафил била 10 пати поголема, а C_{max} 4 пати поголема (види дел 4.4).

Иако не се направени специфични студии на интеракција, се очекува дека при истовремена употреба на други моќни инхибитори на CYP3A4 (на пр. итраконазол), вредноста на плазматската концентрација на варденафил да биде слична на онаа предизвикана од кетоконазолот. Истовремената употреба на варденафил и моќни инхибитори на CYP3A4 како итраконазол и кетоконазол (за орална употреба) треба да се избегнува (види дел 4.3 и 4.4). Истовремената употреба на варденафил и итраконазол или кетоконазол кај мажи постари од 75 години е контраиндицирана (види дел 4.3).

Кај истовремена употреба на еритромицин (500 mg трипати на ден) и варденафил, вредноста на AUC на варденафил била 4 пати поголема, а C_{max} 3 пати. Иако не е спроведена специфична студија за интеракција, истовремената употреба на кларитромицин и варденафил се очекува да даде слични ефекти на вредноста на AUC и C_{max} . Кога се употребува во комбинација со умерени CYP3A4 инхибитори, како еритромицин и кларитромицин можна е потреба од прилагодување на дозата на варденафил (види дел 4.2 и 4.4). Циметидинот (400 mg двапати на ден), како неспецифичен инхибитор на P450, за време на истовремена употреба со варденафил (20 mg) кај здрави доброволци немал влијание врз AUC и C_{max} на варденафил.

Бидејќи сокот од грејпфрут е слаб инхибитор на CYP3A4 во сидот на гастроинтестиналниот систем, тој може умерено да го зголеми нивото на варденафил во плазмата (точка 4.4).

Врз фармакокинетиката на варденафил (20 mg) не влијаела истовремената употреба на антагонисти на H_2 рецептори, ранитидин (150 mg двапати на ден), дигоксин, варфарин, глибенкламид, алкохол (просечна најголема вредност на алкохол во крвта 73 mg/dl) или одделни дози антацид (магнезиум хидроксид/алуминиум хидроксид).

Иако не биле направени специфични испитувања на меѓусебното дејство за сите лекови, анализата на фармакокинетиката кај популацијата покажала дека врз неговата фармакокинетика не влијаела истовремената употреба на ацетилсалицилна киселина, АСЕ-инхибитори, бета-блокатори, слаби инхибитори на CYP3A4, диуретици и лекови за лекување шеќерна болест (сулфонилуреа и метформин).

Дејства на варденафил врз други лекови

Не постојат податоци за меѓусебното дејство на варденафил и неспецифичните инхибитори на фосфодиестераза, како теофилин или дипиридамола.

Испитувања in vivo

Во студија во која 18 здрави мажи земале варденафил (10 mg) во различни временски интервали (1 до 24 часа) пред дозата на нитроглицерин, варденафил не го потенцирал дејството на нитроглицеринот (0,4 mg сублингвално) при намалување на крвниот притисок. Меѓутоа, дозата од 20 mg варденафил го потенцирал дејството на нитроглицеринот (0,4 mg сублингвално) при намалување на крвниот притисок, што здрави мажи на средна возраст го земале 1 до 4 часа по земањето варденафил. Дозата од 20 mg варденафил не влијаела врз намалување на крвниот притисок кога здравите мажи го зеле нитроглицеринот 24 часа по земањето на еднакратна доза варденафил. Сепак, нема податоци за тоа дали варденафил го зголемува хипотензивното дејство на нитратите, затоа нивната истовремена употреба е контраиндицирана (точка 4.3).



Никорандил е хибрид од отварамот на каналот на калиум и нитрат. Поради присуството на нитрат, тој има потенцијал за сериозна интеракција со варденафил.

Бидејќи монотерапијата со алфа-блокатори може значително да го намали крвниот притисок, особено може да се појават постурална хипотензија и синкопа, направени се студии на интеракција со варденафил. Во две испитувања на интеракциите во кои учествувале доброволци со нормален крвен притисок, по забрзана титрација со алфа-блокаторите тамсулозин или теразосин до високи дози, кај поголем број од испитаниците кои истовремено добивале и варденафил забележана е хипотензија (која во некои случаи била симптоматска). Кај испитаниците кои добивале теразосин хипотензијата се појавувала почесто кога теразосинот и варденафил се земале истовремено, отколку кога меѓу земањето на едниот и другиот лек поминал временски интервал од 6 часа.

Врз основа на резултати од испитувањата на интеракциите на варденафил кај пациенти со бенигна хиперплазија на простатата (БХП), кои се лекувале со тамсулозин, теразосин или алфузосин и кои имале стабилна здравствена состојба:

- Кај пациентите кои се лекувале со тамсулозин и кај кои здравствената состојба била стабилна, земањето на дози од 5 mg, 10 mg и 20 mg варденафил (филм-обложени таблети) не предизвикало симптоматско намалување на крвниот притисок, иако кај 3 од 21 испитаници е забележан систолен притисок при стоење помалку од 85 mmHg.
- Кај истовремено лекување со 5 mg варденафил (филм-обложени таблети) и 5 mg или 10 mg теразосин кај 1 од 21 пациент се појавила симптоматска постурална хипотензија. Таа не се појавувала кога од земањето на 5 mg варденафил до земањето на теразосинот поминале 6 часа.
- Кога варденафил (филм-обложени таблети) бил даден во дози од 5 mg или 10 mg кај пациенти со стабилна здравствена состојба кои се лекувале со алфузосин, во споредба со плацебо, немало симптоматско намалување на крвниот притисок.

Затоа истовременото лекување може да се започне само кај пациенти кои земаат алфа-блокатори со стабилна здравствена состојба. Кај пациенти кои се лекуваат со алфа-блокатори и имаат стабилна здравствена состојба лекувањето треба да започне со најниска почетна доза од 5 mg. Левитра може кога било да се зема со тамсулозин. Кај истовремена употреба на варденафил со други алфа-блокатори е потребен одреден временски интервал меѓу земањето на двата лека (види точка 4.4).

Не постои значајна интеракција при истовремена употреба на варфарин (25 mg) кој се метаболизира преку CYP2C9 или дигоксин (0,375 mg) со варденафил (20 mg филм-обложени таблети). Релативната биорасположивост на глибенкламид (3,5 mg) кај истовремена употреба со варденафил (20 mg) не се променила. Во посебно испитување во кое пациентите земале варденафил (20 mg) истовремено со нифедипин со бавно ослободување (30 mg или 60 mg), додатно им се намалил систолниот притисок во лежење за 6 mmHg, дијастолниот притисок за 5 mmHg, а фреквенцијата на срцето се зголемила за 4 удари во минута.

При истовремена употреба на варденафил (20 mg филм-обложени таблети) и алкохол (најголема просечна вредност на алкохол во крвта 73 mg/dl) варденафил не го потенцирал влијанието на алкохолот врз крвниот притисок и фреквенцијата на срцето, а и фармакокинетиката на варденафил не се променила.

Варденафил (10 mg) не го продолжува времето на крварење предизвикано од ацетилсалицилна киселина (2 x 81 mg).

4.6 Плодност и употреба за време на бременост и лактација

Левитра не е индицирана за употреба кај жени. Не постојат испитувања за варденафил кај бремен жени.



Нема достапни податоци за плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не се изведени студии за влијанието врз способноста за возење и ракување со машини.

Бидејќи во клиничките испитувања со варденафил се појавила вртоглавица и пречки во видот, пациентите мора да знаат како реагираат на Левитра, пред возење или управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства пријавени во клиничките студии со Левитра филм-обложени таблети или 10 mg перорални дисперзибилни таблети биле генерално минливи и лесни до умерени. Најчесто пријавено несакано дејство што се појавило кај $\geq 10\%$ пациенти е главоболка.

Несаканите дејства се наброени според MedDRA договорот за фреквенција: многу вообичаени ($\geq 1/10$), вообичаени ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)*, ретки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$)* и непознати (не може да се одценат од достапните податоци).

Во секоја од групите според фреквентноста, несаканите реакции се претставени според намалување на сериозноста. Пријавени се следниве несакани реакции:

System Organ Class	Многу вообичаени ($\geq 1/10$)	Вообичаени ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Невообичаени ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)*	Ретки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$)*	Непознати (не може да се одценат од достапните податоци)
Инфекции и инфестации				Конјунктивитис	
Пореметувања на имунолошкиот систем			Алергиски едем и ангиоедем	Алергиски реакции	
Психијатриски пореметувања			Пореметување на сонот	Анксиозност	
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка	Зашеметеност	Поспаност Парестезија и дизестезија	Синкопа Ненадеен напад Амнезија	
Пореметувања на очите поврзани со нив			Пречки во видот Окуларна хиперимија Визуелна дисторзија на бојата Болка и непријатност во окото Фотофобија	Зголемување на интраокуларниот притисок Зголемено солзење	Неартеритична anteriorna исхемична оптичка невропатија Нарушувања на видот
Пореметувања на ушите и лабиринтот			Зуење во ушите Вртоглавица		Ненадејна глупост**
Пореметувања на срцето			Тахикардија Палпитација	Миокарден инфаркт Вентрикуларна тахикардија Ангина пекторис	
Пореметувања на крвните садови		Црвенило		Хипертензија Хипотензија	

Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања		Затнат нос	Диспнеа Синусна конгестија	Епистакса	
Гастроинтестинални и пореметувања		Диспепсија	Гастро-езофагеален рефлукс Гастритис Гастроинтестинална и абдоминална болка Дијареа Повраќање Гадење Сува уста		
Хепатобилијарни пореметувања			Зголемување на трансаминази	Зголемување на гама-глутамил трансфераза	
Кожни и поткожни пореметувања			Еритем Исип	Фотосензитивни реакции	
Мускулноскелетни и сврзно-ткивни пореметувања			Болки во грбот Зголемување на креатин фосфокиназа Мијалгија Зголемен мускулен тонус и грчеви		
Пореметувања на репродукцијата и градите			Зголемени ерекции	Приапизам	
Општи пореметувања и пореметувања на местото на администрација			Лошо општо чувство	Болка во градите	

Пријавени се случаи на ненадејна глувост или губење на слухот во мал број на постмаркетиншки и клинички студии, предизвикани од употребата на PDE5 инхибитори, вклучително и варденафил.

При употреба на доза од 20 mg Левитра филм-обложени таблети, кај повозрасни пациенти (> 65 години), забележано е поголема фреквенција на главоболки (16.2% vs 11.8%) и вртоглавици (3.7% vs 0.7%) во споредба со помлади пациенти (< 65 години). Генерално, инциденцата на несаканите реакции (особено вртоглавицата) е нешто повисока кај пациенти со историја за хипотензија.

Пост-маркетинг извештаи за други лекови од истата група

Васкуларни пореметувања

Во пост-маркетиншките испитувања со други лекови од оваа група биле забележани сериозни кардиоваскуларни реакции, вклучувајќи и цереброваскуларно крварење, ненадејна смрт, транзитoren исхемичен напад, нестабилна ангина и аритмија на комората, кои понекогаш биле поврзани со испитуваниот лек во оваа класа.

4.9 Предозирање

Во испитување на доброволци кои добиле еднакратна доза помала или еднаква на 80 mg варденафил (филм-обложени таблети) дневно, забележана е добра подносливост без сериозни несакани дејства.



Кај испитаниците кои земале дози на варденафил поголеми од препорачаните (40 mg филм-обложени таблети двапати на ден) и почесто, се појавиле болки во 'рбетот. Тоа не е поврзано со токсичност на мускулите или нервите.

Ако пациентот земал преголема доза од лекот, по потреба, се започнува стандардно супортивно лекување. Дијализата, обично, не го забрзува елиминирањето, зашто варденафил цврсто се врзува со плазматските белковини и се излачува во минимални количини преку урината.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Уролошки лекови за ерекtilна дисфункција, АТС код: G04BE09

Варденафил е лек за перорална употреба за подобрување на ерекtilната функција кај мажи со ерекtilна дисфункција. Кај сексуална возбуденост ја подобрува нарушената ерекtilна функција на тој начин што го зголемува приливот на крв во penisот.

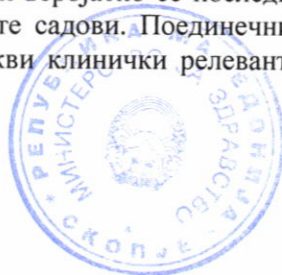
Ерекцијата на penisот е хемодинамичен процес. За време на сексуалната возбуденост се ослободува азотен оксид што го активира ензимот гванилат циклаза, поради што се зголемува нивото на цикличниот гванозин монофосфат (сGMP) во кавернозното ткиво. Тоа предизвикува релаксација на мазните мускулни влакна, што овозможува зголемен прилив на крв во penisот. Нивото на сGMP се регулира со степенот на синтеза преку гванилат циклаза и со степенот на распаѓање преку сGMP хидролизирачки фосфодиестерази (PDEs).

Варденафил е многу јак и селективен инхибитор на сGMP специфични фосфодиестерази тип 5 (PDE5), како најважни фосфодиестерази во кавернозното ткиво кај човекот. Варденафил го подобрува дејството на ендогениот азотен оксид во кавернозното ткиво, на тој начин што ја инхибира PDE5. Кога при сексуалната возбуда се ослободува азотен оксид, варденафил ја инхибира PDE5 и предизвикува зголемување на нивото на сGMP во кавернозното ткиво. Заради тоа потребна е сексуална стимулација за постигнување на корисен терапевтски ефект на варденафил.

Испитувањата *in vitro* покажале дека варденафил е попотентен кон PDE5 отколку кон другите познати фосфодиестерази (> 15 пати во споредба со PDE6, > 130 пати во споредба со PDE1, > 300 пати во споредба со PDE11 и > 1000 пати во споредба со PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 и PDE10).

Во испитувањата со плетизмографија на penisот (RigiScan) се покажало дека доза од 20 mg варденафил кај некои мажи веќе по 15 минути предизвикала ерекција, доволна за пенетрација (60% вкрутеност според RigiScan). Свкупниот одговор на варденафил кај овие испитаници во споредба со плацебо достигнува статистичка сигнификаност 25 минути по земање на лекот.

Варденафил предизвикува лесно и минливо намалување на крвниот притисок, кое во повеќето примери е без клинички ефект. По земање на доза од 20 и 40 mg на варденафил, просечното максимално намалување на систолниот крвен притисок во споредба со плацебо во лежење е -6,9 mmHg (кај доза од 20 mg) и -4,3 mmHg (кај доза од 40 mg варденафил). Тие дејства се во согласност со вазодилаторните дејства на инхибиторите на PDE5 и веројатно се последица од високото ниво на сGMP во мазните мускулни влакна на крвните садови. Поединечни и повеќекратни дози на варденафил до 40 mg не предизвикале никакви клинички релевантни промени во EKG кај здравите доброволци.



Во рандомизирано, двојно слепо, вкрстено испитување со еднакратна доза на лекот во кое учествувале 59 случајно избрани здрави мажи, се споредувани дејствата на еднакратна доза варденафил (10 mg и 80 mg), силденафил (50 mg и 400 mg) и плацебо, во однос на интервалот QT. Како активна внатрешна контрола е користен моксифлоксацин (400 mg). Дејството врз интервалот QT било измерено 1 час по земањето на дозата (просечна вредност на t_{max} за варденафил). Главна цел на испитувањето била да се исклучи ефектот подолг од 10 msec (значи да се докаже дека нема дејство) на пероралната еднакратна доза од 80 mg варденафил во однос на интервалот QTc во споредба со плацебо, што било измерено со промена на корекциската формула на Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) во однос на основната вредност, 1 час по земање на дозата. Испитувачите откриле дека 1 час по земање на 10 mg или 80 mg варденафил QTc (Fridericia) се зголемува за 8 msec (90% CI (confidence interval): 6-9) и 10 msec (90% CI: 8-11) во споредба со плацебо и QTci за 4 msec (90% CI: 3-6) и 6 msec (90% CI: 4-7). Кај t_{max} , само средната вредност на промената на QTcF за 80 mg варденафил била надвор од границата одредена со студијата (средна вредност 10 msec, 90% CI (8-11)). Кај употребата на индивидуална корекциска формула ниедна од вредностите не била надвор од границата.

Во одвоена пост-маркетингшка студија на 44 здрави доброволци, поединечни дози од 10 mg варденафил или 50 mg силденафил биле истовремено администрирани со 400 mg гатифлоксацин, лек со споредлив QT ефект. И варденафил и силденафил покажале зголемен Fridericia QT ефект од 4 msec (варденафил) и 5 msec (силденафил) кога се споредуваат со било кој лек посебно. Вистинското клиничко значење на овие QT промени не е познато.

Додатни информации за клиничките испитувања со Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети
Ефикасноста и безбедноста на Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети беа прикажани во две студии што вклучиле 701 рандомизирани пациенти со еректилна дисфункција, кои биле лекувани до 12 недели. Дистрибуцијата на пациентите во претходно дефинираните подгрупи вклучувале повозрасни пациенти (51%), пациенти со историја за шеќерна болест (29%), дислипидемија (39%) и хипертензија (40%).

Во збирните податоци на две студии со Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети, ПЕФ-ЕФ резултатите биле значително повисоки со Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети во однос на плацебо.

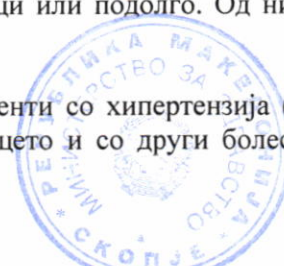
71% од сите сексуални обиди пријавени во студиите имале успешна пенетрација во споредба со 44% од сите обиди во плацебо групата. Овие резултати исто така се рефлектирани во подгрупата на возрасни пациенти (65%), кај пациенти со историја за дијабетес мелитус (63%) и пациенти со историја за дислипидемија (66%) и хипертензија (70%) од сите сексуални обиди имале успешна сексуална пенетрација.

Околу 63% од сите пријавени сексуални обиди со Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети биле успешни во смисла на одржување на ерекцијата во споредба со околу 26% од плацебо контролната група. Во претходно дефинираните подгрупи 57% (возрасни пациенти), 56% (пациенти со историја за дијабетес мелитус), 59% (пациенти со историја за дислипидемија) и 60% (со историја за хипертензија) од сите пријавени обиди со Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети биле успешни во однос на одржување на ерекцијата.

Додатни информации за клиничките испитувања

Во клиничките испитувања, варденафил добиле повеќе од 17 000 мажи со еректилна дисфункција (ЕД) на возраст од 18 до 89 години. Многу од нив истовремено имале и други болести. Повеќе од 500 пациенти земале варденафил шест месеци или подолго. Од нив 900 пациенти го земале лекот една година или подолго.

Во испитувањата учествувале повозрасни пациенти (22%), пациенти со хипертензија (35%), пациенти со шеќерна болест (29%), со исхемична болест на срцето и со други болести на



срцето (7%), хронична болест на белите дробови (5%), хиперлипидемија (22%), депресија (5%) и пациенти со радикална простатектомија (9%). Во клиничките испитувања биле вклучени мал број повозрасни пациенти (>75 години, 2,4 %) и пациенти со одредени кардиоваскуларни состојби (види дел 4.3). Во нив не биле вклучени пациенти со болести на централниот нервен систем (со исклучок на пациенти со повреда на 'рбетниот столб), со тешки заболувања на бубрезите и црниот дроб, пациенти кои имале хируршки зафат на карлицата (освен отстранување на простатата со одржување на нервите) или траума, пациенти на радиотерапија и намалено либидо или со анатомски деформации на penisот.

Во најважните испитувања, третманот со варденафил (филм-обложени таблети) довел до подобрување на еректилната функција, во споредба со плацебо. Кај помал број пациенти кои имале сексуален однос до 4, односно 5 часа по земањето на дозата варденафил, степенот на успешноста на пенетрацијата и одржувањето на ерекцијата бил поголем отколку кај оние што добиле плацебо.

Во тримесечно испитување кај широка популација мажи со еректилна дисфункција 68% (5 mg), 76 % (10 mg) и 80 % (20 mg) од пациентите имале успешна пенетрација (SEP 2) во споредба со 49% пациенти кои добивале плацебо. Можноста за одржување на пенетрацијата (SEP 3) кај таа широка популација со ЕД била 53% (5 mg), 63% (10 mg) и 65% (20 mg) кај оние што добивале варденафил и 29% кај оние кои добивале плацебо.

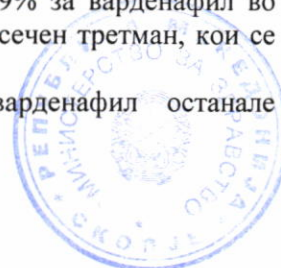
Врз основа на севкупните податоците добиени од најважните испитувања на ефикасноста, бројот на пациентите кои имал успешна пенетрација со варденафил била: пациенти со психогена еректилна дисфункција (77-87%), со мешана еректилна дисфункција (69-83%), со органска еректилна дисфункција (64-75%), кај повозрасни пациенти (52-75%), кај пациенти со исхемична болест на срцето (70-73%), со хиперлипидемија (62-73%), хронична болест на белите дробови (74-78%), со депресија (59-69%) и кај пациенти кои истовремено се лекувале од хипертензија (62-73%).

Во клиничко испитување во кое учествувале пациенти со шеќерна болест варденафил во дози од 10 mg и 20 mg значително ја подобрил еректилната функција, способноста за постигнување и одржување на ерекцијата доволно долго за успешен сексуален однос, како и втврдувањето на penisот во споредба со плацебо. По тримесечно лекување, одзивот на пациентите во однос на постигнување и одржување на ерекцијата изнесувал 61%, односно 49% кај пациентите што добивале 10 mg, 64% односно 54% кај пациентите што добивале 20 mg и 36%, односно 23% кај оние што добивале плацебо.

Во клиничко испитување кај пациенти по простатектомија дози од 10 и 20 mg варденафил, значително се подобриле еректилната функција, способноста за постигнување и одржување на ерекцијата доволно долго за успешен сексуален однос, како и втврдувањето на penisот во споредба со плацебо. Стапката на одговор за можноста за постигнување и одржување на ерекцијата изнесувал 47% односно 37% кај пациентите што добивале 10 mg, 48% односно 34% кај пациентите што добивале 20 mg и 22%, односно 10% кај оние кои добивале плацебо по три месечен третман.

Во клиничка студија со флексибилна доза кај пациенти со повреда на 'рбетниот мозок, варденафил сигнификантно ја подобрил еректилната функција, способноста за постигнување и одржување на ерекцијата доволно долго за успешен сексуален однос и ригидност на penisот, во споредба со плацебо. Бројот на пациенти кои се вратиле на нормалната вредност во IIEF (≥ 26) биле 53% на варденафил споредено со 9% на плацебо. Одзивот на пациентите на способноста за постигнување и одржување на ерекција биле 76% и 59% за варденафил во споредба со 41% и 22% за плацебо кај пациентите кои завршиле тримесечен третман, кои се клинички и статистички значајни ($p < 0.001$).

Во долгорочните испитувања, безбедноста и ефикасноста на варденафил останале непроменети.



5.2 Фармакокинетски својства

Биоеквивалентните студии покажаа дека Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети не се биоеквивалентни на Левитра 10 mg филм-обложени таблети; затоа ородисперзибилната формулација не треба да се користи како еквивалентна на Левитра 10 mg филм-обложени таблети.

Апсорпција

Од Левитра филм-обложени таблети, варденафил се апсорбира брзо. Највисоки плазматски концентрации кај некои мажи се достигнуваат веќе по 15 минути од земањето на пероралната доза. Сепак, во 90% примери максималната плазматската концентрација се постигнуваат за 30 до 120 минути (просечна вредност 60 минути) по орална доза на гладно. Просечната апсолутна биорасположивост е 15%. Вредностите на AUC и C_{max} по перорална употреба на препорачаните дози (5 до 20 mg) се зголемуваат пропорционално со дозата.

Ако Левитра филм-обложени таблети се земат со храна што содржи многу масти (57% масти), се намалува степенот на апсорпција, средната вредност на t_{max} се зголемува за еден час и C_{max} се намалува просечно за 20%. Вредноста на AUC на варденафил не се променува. Ако храната содржи 30% масти, степенот и обемот на апсорпцијата на варденафил (t_{max} , C_{max} и AUC), во споредба со земање на гладно, не се променуваат.

Варденафил брзо се апсорбира по администрација на Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети без вода. Средното време до постигнување на C_{max} варира меѓу 45 до 90 минути и било слично или незначително одложено (од 8 до 45 минути) во споредба со филм-обложените таблети. Средната вредност на површината под кривата (AUC) била зголемена од 21 до 29 % (пациенти од средна возраст и постари пациенти) или 44% (здрави млади испитаници) со 10 mg ородисперзибилни таблети во споредба со филм-обложени таблети како резултат на локална орална апсорпција на мала количина на лекот во оралната празнина. Не постоела конзистентна разлика во средната C_{max} помеѓу ородисперзибилни таблети и филм-обложени таблети.

Кај испитаници кои земале Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети со високо масен оброк не е забележан ефект на варденафил AUC и t_{max} додека C_{max} бил намален за 35% после оброк. Врз основа на овие резултати на Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети можат да се земат со или без храна.

Ако Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети се земаат со вода AUC се намалува за 29%, C_{max} останува непроменет и средното t_{max} е скратено за 60 минути во споредба со земањето без вода. Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети мора да се земат без течност.

Дистрибуција

Просечниот волумен на дистрибуција на варденафил во состојба на динамичка рамнотежа изнесува 208 l, што покажува на негова дистрибуција во ткивата.

Варденафил и неговиот главен метаболит (M1) опсежно се врзуваат со плазматските белковини (околу 95% варденафил или M1). Врзувањето на варденафил и на M1 со плазматските белковини не зависи од вкупната концентрација на лекот.

Мерењата на варденафил во спермата на здравите испитаници 90 минути по земање на лекот покажале дека во спермата не може да се појави повеќе од 0,00012% од земената доза.

Биотрансформација

Варденафил од Левитра филм-обложени таблети се метаболизира претежно во црниот дроб со помош на цитохромот P450 (CYP), изоформа 3A4, при што учествуваат и изоформите CYP3A5 и CYP2C.



Кај луѓето, за време на дезетилација, се создава еден од главните метаболити (M1), што и понатаму се метаболизира со полу-живот на елиминација од плазмата за просечно 4 часа. Делови од M1 се наоѓаат во системскиот крвоток во форма на глукурониди. Метаболитот M1 покажува фосфодиестеразен селективен профил, слично како и варденафил, но *in vitro* афинитетот за фосфодиестераза тип 5 во споредба со варденафил е 28%, што значи дека неговото учество во ефикасноста изнесува 7%.

Средниот терминален полу-живот на елиминација на варденафил кај пациенти кои примаат Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети се движел помеѓу 4-6 саати. Полу-животот на елиминација на метаболитот M1 е помеѓу 3-5 часа сличен на основниот лек.

Елиминација

Вкупниот клиренс на варденафил во организмот изнесува 56 l/h. Терминалниот полуживот на елиминација изнесува 4 до 5 часа. По перорална употреба варденафил се излачува во форма на метаболити, претежно преку изметот (приближно 91 до 95% од употребената доза) и во помали количества и преку урината (приближно 2 до 6 % од дозата).

Фармакокинетика кај посебни групи пациенти

Повозрасни

Излачувањето на варденафил кај повозрасни здрави доброволци (65 години и повеќе) е помало во споредба со помлади здрави доброволци (18 до 45 години). Кај повозрасните пациенти кои земаат Левитра филм-обложени таблети AUC била просечно за 52% поголема отколку кај младите мажи, а C_{max} за 34 % (види дел 4.2).

AUC и C_{max} на варденафил кај возрасни пациенти (65 години и повеќе) кои земаат Левитра ородисперзибилни таблети се зголемени за 31 до 39% и 16 до 21% респективно, во компарација со пациенти со пациенти од 45 години и помалку. Варденафил не се акумулира во плазмата кај пациенти од 45 години и помалку или 65 години и повеќе после една дневна доза на Левитра 10 mg ородисперзибилни таблети во тек на 10 дена.

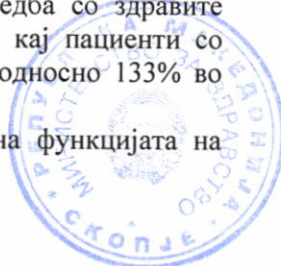
Бубрежно нарушување

Фармакокинетиката кај доброволци со лесни до умерени нарушувања во функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот 30 до 80 ml/min) била слична со онаа на испитаниците од контролната група со нормална функцијата на бубрезите. Просечната вредност на AUC кај доброволци со тешки нарушувања на функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот под 30 ml/min) се зголемила за 21%, а просечната вредност на C_{max} се намалила за 23% во споредба со доброволците без нарушувања на функцијата на бубрезите. Не постои статистички значајна корелација меѓу клиренсот на креатининот и изложувањето на варденафил (AUC и C_{max}) (види дел 4.2). Фармакокинетиката на варденафил не е испитувана кај пациенти на дијализа (види дел 4.3).

Нарушување на црниот дроб

Клиренсот на креатининот кај пациенти со лесни до умерено тешки нарушувања во функцијата на црниот дроб (Child-Pugh A, B) се намалил пропорционално со степенот на нарушувањето на црниот дроб. Просечните вредности на AUC и C_{max} кај пациенти со лесни нарушувања на црниот дроб (Child-Pugh A) се зголемиле за 17% односно 22% во споредба со здравите испитаници од контролната група. Просечните вредности на AUC и C_{max} кај пациенти со умерени нарушувања на црниот дроб (Child-Pugh B) се зголемиле за 160 односно 133% во споредба со здравите испитаници од контролната група (види дел 4.2).

Фармакокинетиката на варденафил кај пациенти со тешки нарушувања на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh C) не е испитувана (види дел 4.3).



5.3 Претклинички безбедносни податоци

Не-клиничките податоци добиени врз основа на вообичаените испитувања на фармаколошката безбедност, токсичноста при повторливи дози, генотоксичност, канцероген потенцијал и влијанието врз способноста за размножување не покажале особена опасност за човекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро:

Кросповидон

Магнезиум стеарат

Микрокристална целулоза

Безводен колоиден силициум диоксид

Филм обвивка:

Макрогол 400

Хипромелоза

Титаниум диоксид (е 171)

Жолт железен оксид (е 172)

Црвен железен оксид (е 172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е познато.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Посебни услови не се потребни.

6.5 Примарно пакување

Блистер со фолија од РР/алуминиум во кутии по 2 и 4 таблети.

6.6 Упатство за употреба/пакување

Посебни упатства нема.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo, Претставништво Скопје,

Ул. Огњан Прица бб, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Левитра филм - обложена таблета 10 mg пакување по 2 таблети: 15-10644/09

Левитра филм - обложена таблета 10 mg пакување по 4 таблети: 15-10755/09



**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

18.05.2005, 21.01.2010

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

01.2012

