

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ЛЕВІТРА
(LEVITRA®)

Склад.

Діюча речовина: vardenafil;

1 таблетка містить 5 мг, 10 мг або 20 мг варденафілу (5,926 мг, 11,852 мг або 23,705 мг варденафілу моногідрохлориду тригідрату відповідно);

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 (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування порушень ерекції.

Код АТС G04B E09.

Клінічні характеристики.***Показання.***

Лікування еректильної дисфункції (нездатності досягти або підтримувати ерекцію, необхідну для здійснення статевих актів).

Протипоказання.

Індивідуальна підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату;

одночасне вживання нітратів або будь-яких донорів NO (через вплив інгібування фосфодіестерази 5 типу (ФДЕ5) на шлях NO/цГМФ, інгібітори ФДЕ5 можуть підсилювати гіпотензивні ефекти нітратів); одночасне застосування варденафілу з інгібіторами ВІІ протеаз, такими як індинавір і ритонавір, оскільки вони є потенційними інгібіторами СYP3A4.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Левітра застосовують внутрішньо, незалежно від вживання їжі.

Рекомендована початкова доза препарату становить 10 мг. Таблетку слід прийняти за 25 – 60 хв до початку сексуального контакту, але можна застосувати і за 4 –5 год до статевої активності.

Для досягнення бажаного ефекту при застосуванні препарату Левітра необхідна адекватна сексуальна стимуляція.

З урахуванням ефективності та переносимості препарату дозу можна підвищити до 20 мг або знизити до 5 мг. Максимальна рекомендована доза препарату становить 20 мг, частота застосування – не більше 1 разу на добу.

Особливі вказівки (старше 65 років).

Для осіб похилого віку, слід розглянути питання про доцільність призначення початкової дози 5 мг.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня (клас А за Чайлдом-Пью) немає потреби у корекції дози.

У пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня (клас В за Чайлдом-Пью) кліренс варденафілу знижений, тому рекомендована початкова доза препарату становить 5 мг на добу. З урахуванням ефективності та переносимості у подальшому добу дозу можна підвищити до 10 мг.

У пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом-Пью) фармакокінетика варденафілу не вивчалася.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ($\text{CrCl} > 50\text{-}80$ мл/хв), середнього ($\text{CrCl} > 30\text{-}50$ мл/хв) або тяжкого ($\text{CrCl} < 30$ мл/хв) ступеня немає потреби у корекції дози.

У пацієнтів на діалізі фармакокінетика варденафілу не вивчалася.

Побічні реакції.

Препарат загалом переноситься добре, побічні ефекти, як правило, легкі чи помірні та мають транзиторний характер.

У плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях при застосуванні варденафілу згідно з рекомендаціями були зареєстровані нижченаведені побічні реакції.

Таблиця

Побічні реакції, зареєстровані у $\geq 1\%$ пацієнтів, які отримували ваденафіл, з більшою частотою, ніж у випадку плацебо у всіх плацебоконтрольованих дослідженнях 5 мг, 10 мг і 20 мг варденафілу.

Органи та системи	Побічна реакція	Варденафіл (n = 3293)	Плацебо (n = 1861)
Нервова система	Головний біль	10.4%	2.0%
	Запаморочення	1.6%	0.3%
Судинні розлади	Припливи [включаючи припливи жару, відчуття жару, еритему]	11.3%	0.8%
Дихальна система	Закладення носа [включаючи набряк слизової оболонки, риніт, ринорею]	4.0%	0.3%
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Диспепсія	2.5%	< 0.1%
	Нудота	1.2%	0.3%

Нижченаведені побічні реакції були зареєстровані у пацієнтів, які отримували варденафіл, у всіх клінічних дослідженнях.

Органи та системи	Дуже поширені від 10%	Поширені від 1% до < 10%	Непоширені від 0.1% до < 1%	Поодинокі від 0.01% до < 0.1%
Імунна система				Гіперчутливість
Психічні розлади				Відчуття стривоженості

Органи та системи	Дуже поширені 10%	Поширені від 1% до < 10%	Непоширені від 0.1% до < 1%	Поодинокі від 0.01% до < 0.1%
Нервова система	Головний біль	Запаморочення	Сонливість	Зомління Судоми Транзиторна загальна амнезія
Розлади з боку органа зору, включаючи обстеження			Посилення сльозовиділення Порушення зору	Підвищення внутрішньоочного тиску
Серцеві розлади, включаючи обстеження				Стенокардія Ішемія міокарда
Васкулярні розлади, включаючи обстеження	Припливи [включаючи припливи жару, відчуття жару, еритему]		Артеріальна гіпертензія Артеріальна гіпотензія Ортостатична гіпотензія	
Дихальна система		Закладення носа [включаючи набряк слизової оболонки, риніт, ринорею]	Диспное Кровотеча з носа	Набряк гортані
Розлади шлунково-кишкового тракту, включаючи обстеження		Диспепсія Нудота	Відхилення від норми показників функції печінки [включаючи підвищення активності ферментів печінки, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази] Підвищення GGTP	
Шкіра та підшкірна клітковина			Набряк обличчя Реакція фоточутливості	
Скелетно-м'язова система та сполучні тканини			Біль у спині Міалгія Підвищення у крові рівня креатинінфосфокінази	Ригідність м'язів

Органи та системи	Дуже поширені 10%	Поширені від 1% до < 10%	Непоширені від 0.1% до < 1%	Поодинокі від 0.01% до < 0.1%
Репродуктивна система і молочні залози				Посилення ерекції (тривалі чи болючі ерекції) Пріапізм

Постмаркетингові дані

У тимчасовому взаємозв'язку з використанням варденафілу і сексуальною активністю повідомлялося про випадки інфаркта міокарда, проте неможливо визначити, чи пов'язані вони безпосередньо з варденафілом чи з сексуальною активністю, з наявністю серцево-судинного захворювання у пацієнта або комбінацією цих факторів.

Повідомлялося про поодинокі випадки передньої ішемічної невропатії зорового нерва (ПНЗН) (яка є причиною зниження зору, аж до стійкої втрати зору), що, як припускають, може бути пов'язане із застосуванням інгібіторів фосфодіестерази 5 (інгібіторів ФДЕ5), до яких серед інших належить і препарат Левітра. Більшість, але не всі обстежені пацієнти, належали до групи ризику розвитку ПНЗН з низки причин, що включали виражений застій диску зорового нерва, вік старше 50 років, діабет, артеріальну гіпертензію, серцево-судинні захворювання, гіперліпідемію та паління. Однак не встановлено, чи пов'язані ці поодинокі випадки захворювання безпосередньо із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, васкулярними факторами ризику чи анатомічними дефектами, комбінацією цих факторів або ж спричинені іншими факторами.

Повідомлялося про поодинокі випадки порушення зору, включаючи втрату зору (тимчасову або стійку), що, як припускають, може бути пов'язано із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, до яких належить препарат Левітра. Однак не встановлено, чи пов'язані ці поодинокі випадки безпосередньо із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, судинними факторами ризику або іншими факторами.

Передозування.

У дослідженнях за участю добровольців, які отримували одноразову дозу препарату, варденафіл застосовувався у дозах до 80 мг на добу. Навіть найвищі дози, що досліджувалися (80 мг на добу), переносилися без серйозних побічних ефектів. Це було підтверджено у дослідженні із застосуванням препарату Левітра у дозі 40 мг один раз на добу упродовж 4 тижнів.

При застосуванні 40 мг двічі на добу спостерігалися випадки вираженого болю у спині. Однак м'язової або неврологічної токсичності встановлено не було.

У випадках передозування застосовують, у разі необхідності, заходи симптоматичної та підтримуючої терапії. Застосування діалізу не збільшує кліренс варденафілу, оскільки останній активно зв'язується з білками плазми і практично не виводиться з сечею.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовують у жінок.

Діти.

Варденафіл не показаний для застосування у дітей.

Особливості застосування.

Перед початком лікування еректильної дисфункції лікар повинен перевірити стан серцево-судинної системи пацієнта, оскільки сексуальна активність пов'язана з певним кардіальним ризиком. Варденафіл має властивості вазодилататора, що може призводити до незначного транзиторного зниження артеріального тиску. Пацієнти з обструкцією вивідного відділу лівого шлуночка, наприклад стенозом аорти та ідіопатичним гіпертрофічним субаортальним стенозом, можуть бути

сприйнятливими до дії вазодилататорів, включаючи інгібітори ФДЕ 5 типу.

Чоловікам, для яких не рекомендується сексуальна активність через наявність серцево-судинних захворювань, зазвичай не слід застосовувати засоби для лікування еректильної дисфункції.

У дослідженнях щодо впливу препарату Левітра на інтервал QT у 59 здорових чоловіків терапевтичні (10 мг) і субтерапевтичні (80 мг) дози препарату Левітра зумовлювали подовження інтервалу QT. Результати постмаркетингового дослідження, що оцінювало вплив комбінації варденафілу з іншим препаратом, що має порівнювальну дію на QT, показали сукупний ефект на інтервал QT комбінації препаратів порівнянно з окремим застосуванням. Це слід враховувати при вирішенні питання про призначення варденафілу пацієнтам з пролонгацією інтервалу QT в анамнезі або пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що подовжують інтервал QT. Пацієнтам з уродженим пролонгованим QT інтервалом, пацієнтам, які приймають антиаритмічні препарати типу IA (квінідин, прокаїнамід) або типу III (аміодарон, соталол), слід утримуватися від застосування препарату Левітра.

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

Безпека та ефективність застосування варденафілу в комбінації з іншими засобами, призначеними для лікування порушень ерекції, не досліджені, тому подібні комбінації застосовувати не рекомендується.

Через відсутність відомостей щодо безпечності препарату Левітра для зазначених нижче груп пацієнтів призначати препарат не рекомендується хворим з тяжкими порушеннями функції печінки, при захворюваннях нирок у термінальній стадії (коли необхідний гемодіаліз), при вираженій гіпотензії (систолический тиск у стані спокою менше 90 мм рт. ст.), при нестабільній стенокардії, після перенесеного інсульту або інфаркту міокарда (протягом останніх 6 місяців), а також при спадкових дегенеративних захворюваннях сітківки ока (пігментний ретиніт).

У зв'язку із застосуванням препарату Левітра та інших інгібіторів ФДЕ 5 повідомлялось про транзиторні випадки втрати зору та випадки ішемічної невропатії зорового нерва. Пацієнтам слід рекомендувати, що у разі раптової втрати зору слід припинити застосування препарату і негайно звернутися до лікаря.

Через вазодилататорний ефект альфа-блокаторів та варденафілу їх одночасний прийом може спричинити симптоматичну гіпотензію у деяких пацієнтів. Супутнє лікування слід починати тільки у випадку, якщо стан пацієнта, який отримує терапію альфа-блокаторами, стабільний. У цієї групи пацієнтів рекомендована початкова доза препарату Левітра становить 5 мг. З тамсулозином варденафіл можна застосовувати у будь-який час. У випадку інших альфа-блокаторів при одночасному призначенні варденафілу слід розглянути питання про різний час приймання препаратів. У тих пацієнтів, які вже приймають оптимізовану дозу варденафілу, терапію альфа-блокаторами слід розпочинати з найнижчої дози. Поступове збільшення дози альфа-блокаторів може асоціюватися з додатковим зниженням артеріального тиску у пацієнтів, які приймають інгібітор ФДЕ5, в тому числі варденафіл.

Супутнє застосування потужних інгібіторів ферментів системи цитохрому P-450 3A4 (CYP3A4), таких як кетоконазол, ітраконазол, індинавір та ритонавір, спричиняє помітне підвищення рівня варденафілу в плазмі. При застосуванні препарату у комбінації з еритроміцином або кларитроміцином, кетоконазолом чи ітраконазолом не слід перевищувати дозу, що становить 5 мг.

Варденафіл не слід приймати з дозами кетоконазолу та ітраконазолу, що перевищують 200 мг. Супутнє застосування препарату з індинавіром та ритонавіром, які є потужними інгібіторами CYP3A4, протипоказане.

Оскільки препарат Левітра не застосовували пацієнти зі схильністю до кровотеч і хворі з пептичною виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки, призначати препарат таким особам можна лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику.

У людей варденафіл не впливає на час кровотечі при окремому застосуванні чи в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Результати досліджень *in vitro* з людськими тромбоцитами вказують на те, що варденафіл не інгібував

агрегацію тромбоцитів, індуковану низкою агоністів тромбоцитів. При застосуванні супертерапевтичних концентрацій варденафілу спостерігалось незначне залежне від концентрацій зростання антиагрегаційного ефекту донора оксиду азоту натрію нітропрусиду.

Комбінація гепарину та варденафілу не впливала на час кровотечі у щурів, проте ця взаємодія не вивчалась у людей.

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

Не встановлено.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Інгібітори СYP (ферментів системи цитохрому):

варденафіл метаболізується головним чином печінковими ферментами ізоформи 3A4 цитохрому P450 та частково ізоформами СYP3A5 та СYP2C.

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

Циметидин (400 мг двічі на добу), неспецифічний інгібітор цитохрому P450, не впливає на AUC та C_{макс} варденафілу при супутньому застосуванні варденафілу (20 мг) у здорових добровольців.

Еритроміцин (500 мг тричі на добу), інгібітор СYP3A5, спричиняв 4-кратне (300%) зростання AUC варденафілу та 3-кратне (200%) зростання C_{макс} варденафілу при супутньому застосуванні варденафілу (5 мг) у здорових добровольців.

Кетоконазол (200 мг), що є потужним інгібітором СYP3A4, спричиняв 10-кратне (900%) зростання AUC варденафілу та 4-кратне (300%) зростання C_{макс} варденафілу при супутньому застосуванні варденафілу (5 мг) у здорових добровольців.

Супутнє застосування варденафілу (10 мг) з інгібітором ВІЛ протеази індинавіром (800 мг тричі на добу) призводило до 16-кратного (1500%) зростання AUC варденафілу та 7-кратного (600%) зростання C_{макс} варденафілу. Через добу після супутнього введення плазмові рівні варденафілу становили приблизно 4% максимального плазматичного рівня варденафілу (C_{макс}).

Ритонавір (600 мг двічі на добу) призводило до 13-кратного зростання C_{макс} варденафілу та 49-кратного (600%) зростання AUC₀₋₂₄ варденафілу при супутньому застосуванні варденафілу (5 мг). Взаємодія є наслідком блокування печінкового метаболізму препарату Левітра ритонавіром, потужним інгібітором СYP3A4, який також інгібує СYP2C9. Ритонавір значно подовжує період напіввиведення варденафілу до 25,7 годин.

Супутнє використання потужних інгібіторів ферментів системи цитохрому P-450 3A4 (СYP3A4), таких як кетоконазол, ітраконазол, індинавір та ритонавір, спричиняє помітне підвищення рівня варденафілу в плазмі. При застосуванні препарату у комбінації з еритроміцином або кларитроміцином, кетоконазолом чи ітраконазолом не слід перевищувати дозу, що становить 5 мг.

Варденафіл не слід приймати з дозами кетоконазолу та ітраконазолу, що перевищують 200 мг. Супутнє застосування препарату з індинавіром та ритонавіром, які є потужними інгібіторами СYP3A4, протипоказане.

Нітрати, донори оксиду азоту:

у дослідженні за участю 18 здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалось жодного посилення гіпотензивного ефекту нітрогліцерину, що застосовувався сублінгвально (0,4 мг), при прийманні варденафілу (10 мг) у різні інтервали часу (від 24 год до 1 год) до застосування дози нітрогліцерину.

У здорових добровольців середнього віку гіпотензивний ефект нітратів, що застосовувалися сублінгвально (0,4 мг) через 1 та 4 год після приймання варденафілу посилювався при застосуванні 20 мг варденафілу. Ці ефекти не спостерігались при прийманні варденафілу (20 мг) на добу до застосування нітрогліцерину.

Однак, інформація щодо потенційних гіпотензивних ефектів варденафілу при застосуванні у комбінації

з нітратами у пацієнтів відсутня, і, зважаючи на це, їх одночасне застосування протипоказане.

Альфа-блокатори:

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

Результати фармакокінетичних досліджень фази III не вказують на значний ефект ацетилсаліцилової кислоти, інгібітори АПФ, бета-блокатори, слабкі інгібітори СYP3A4, діуретики та препарати для лікування діабету (сульфонілсечовини та метформін) на фармакокінетику варденафілу.

Інші лікарські засоби:

варденафіл (20 мг) при супутньому застосуванні з глібенкламідом (3,5 мг) не впливає на відносну біодоступність глібенкламіду (відсутність ефекту на AUC та C_{\max} глібенкламіду). Немає доказів того, що фармакокінетика варденафілу змінювалася під впливом глібенкламіду.

Жодної фармакокінетичної та фармакодинамічної (протромбіновий час та фактор зсідання II, VII та X) не спостерігалось при супутньому застосуванні варфарину (25 мг) та варденафілу (20 мг). Фармакокінетика варденафілу змінювалася під впливом супутнього застосування варфарину.

Жодної відповідної фармакокінетичної взаємодії при супутньому застосуванні варденафілу (20 мг) з ніфедипіном (30 або 60 мг) не спостерігалось. Комбінована терапія варденафілом та ніфедипіном не призводила до фармакодинамічної взаємодії.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фізіологічний механізм ерекції статевого члена полягає у розслабленні гладких м'язів кавернозних тіл та артеріол. Під час сексуальної стимуляції із нервових закінчень кавернозних тіл виділяється оксид азоту (NO), який активує фермент гуанілатциклазу, що спричиняє підвищення вмісту циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Внаслідок цього відбувається розслаблення гладких м'язів кавернозних тіл, що сприяє збільшенню плинності крові до статевого члена. Фактичний рівень цГМФ регулюється швидкістю синтезу за допомогою гуанілатциклази з одного боку та швидкістю розщеплення за допомогою цГМФ гідролізуючих фосфодіестераз (ФДЕ) з іншого.

Найважливішою ФДЕ в кавернозному тілі людини є цГМФ специфічна фосфодіестераза 5 типу (ФДЕ5).

Варденафіл блокує специфічну фосфодіестеразу 5 типу (ФДЕ5), під впливом якої відбувається розщеплення цГМФ. Це приводить до підсилення дії ендogenous NO в кавернозних тілах при сексуальному збудженні.

Таким чином Левітра відновлює порушену еректильну функцію (здатність) та забезпечує природну реакцію на сексуальну стимуляцію.

Фармакокінетика.

Варденафіл швидко всмоктується після прийому внутрішньо. Концентрація препарату в плазмі крові після перорального прийому натще досягає максимального значення протягом 30 - 120 хв (у середньому - через 60 хв). Абсолютна біодоступність становить приблизно 15 %. При прийомі варденафілу разом з жирною їжею швидкість всмоктування знижується - період досягнення максимальної концентрації (T_{\max}) збільшується до 60 хв, максимальна концентрація у плазмі крові (C_{\max}) знижується в середньому на 20%, проте без суттєвих змін площі під кривою "концентрація - час" (AUC). При прийомі варденафілу з нормальною їжею, яка містить не більше 30 % жирів, фармакокінетичні параметри препарату не змінюються.

Варденафіл та його основний метаболіт (M1) приблизно на 95 % зв'язуються з білками плазми крові, причому цей процес є оборотним і не залежить від концентрації препарату. У спермі здорових чоловіків через 90 хв після прийому варденафілу визначається не більше 0,00012 % отриманої дози.

Варденафіл метаболізується переважно під впливом печінкових ферментів CYP3A4 (основний шлях), CYP3A5 та CYP2C9 (неосновний шлях). Загальний кліренс препарату дорівнює 56 л/год. Після прийому внутрішньо варденафіл виводиться у вигляді метаболітів переважно з калом (91 – 95 % введеної дози), меншою мірою із сечею (2 – 6 % дози). Середній період напіввиведення варденафілу становить 4 - 5 год, основного метаболіту M1 – приблизно 4 год.

У здорових чоловіків віком 65 років і старше при порівнянні з особами молодшого віку (до 45 років) відмічалось збільшення AUC у середньому на 52 %, проте значного зниження печінкового кліренсу варденафілу не спостерігалось. Аналіз клінічних даних щодо безпеки варденафілу показав, що вік пацієнтів не впливає на частоту негативних побічних ефектів препарату.

В осіб з легкою, помірною і тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну відповідно 55 - 80 мл/хв, 30 – 50 мл/хв і <30 мл/хв) фармакокінетика варденафілу практично не змінювалася.

У пацієнтів з незначними та помірними порушеннями функції печінки кліренс варденафілу знижується, а показники AUC і C_{max} збільшуються пропорційно ступеню порушення печінкової функції.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою жовто-гарячого кольору, з тисненими написами “5”, “10” або “20” з одного боку та фірменим логотипом “BAYER” – з іншого.

Термін придатності.

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

Умови зберігання.

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

Упаковка. По 1 таблетці 5 мг, по 1 та по 4 таблетки 10 мг і 20 мг у блистерах.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер АГ; Байер Хелскер АГ.

Місцезнаходження.

D-51368, Леверкузен, Німеччина.